



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

“Estructura cristalina de rotores moleculares esteroideos y no esteroideos”

T E S I S

Que presenta

I.Q.I. PEDRO IVAN RAMIREZ MONTES

Para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Directora de la Tesis: Dra. Rosa Luisa Santillan Baca

México, D. F.

JUNIO 2015

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional bajo la dirección de la Dra. Rosa Luisa Santillan Baca con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el soporte económico brindado para la realización de este proyecto de investigación, a través de la beca con número de registro: 34283

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia por una beca LIA-CONACYT para una estancia de investigación en el Laboratoire de Chimie de Coordination en Toulouse Francia.

Agradecimientos:

A mi madre Martha Montes Moreno y mi padre Jose del Carmen Ramirez Gonzales por su apoyo incondicional, sin ustedes nunca hubiera logrado nada.

A mi esposa por su apoyo continuo, paciencia y tolerancia.

A toda mi Familia que siempre me han apoyado.

A la Dra. Rosa Luisa Santillan Baca, por el gran apoyo que me otorgó durante toda mi estancia en su grupo de Investigación.

Agradezco a mis profesores Dr. Armando Ariza Castolo, Dr. Andreas Koster, Dra. Barbara Gordillo, Dra. María de Jesús Rosales, Dr. Eusebio Juaristi, Dra. Teresa Mancilla, Dra. Rosa Santillan, Dr. Guillermo Negron por sus conocimientos y su ejemplo.

A todos mis compañeros Arturo Jimenez (a.k.a Benito), Jesus Rodríguez (a.k.a Benito), Margarita Escudero, Denhy Hernandez Nancy Magaña, Ulices Orozco, Juan Carlos Cruz, Rebeca Yepez, Oscar Pérez, Rodrigo (a.k.a Rockdrigo), Cristina (a.k.a Cris), Tania Lozano, Griselda, Dulce, Carmen Cortez, Oscar Domínguez, Braulio Rodríguez, Pedro Montes por su ayuda y por compartir conmigo buenos y malos momentos, expectativas, juicios de valor ó conocimientos durante mi paso por el departamento.

A la I.Q. Giovana Granados y I.Q.I. Angelica Cruz por permitirme trabajar y compartir mi interés en química con ustedes.

A la M en C. María Eugenia Ochoa Becerra y la M. en C. Rebeca Yepez Guerra por su ayuda con diversos aspectos experimentales.

Al M. en C. Andrés Puente, la Q.I. Josefina Ambroa Chavez, Q. I. Yolanda Vianey Rodríguez Lopez, El Q.I. Jorge (a.k.a Asian) por su ayuda con diversos aspectos experimentales.

Agradezco al Dr. Norberto Farfán por su ayuda en diversos aspectos durante el Doctorado.

Agradezco al el M. en C. Rafael Arcos Ramos y a la M. en C. Margarita Romero Ávila por su ayuda con experimentos de Rayos X de polvos y RMN.

Agradezco al Dr. José María Rivera por permitirme colaborar con él y dar una mirada al mundo de los polímeros de coordinación.

Agradezco al el Dr. Herbert Höpfl por su ayuda con experimentos de Rayos X de polvos y DSC y TGA.

Agradezco al M. en C. Daniel J. Ramírez por sus recomendaciones y compartir un poco de sus conocimientos de química de esteroides.

Al M. en C. Marco Antonio Leiva Ramírez por su invaluable ayuda con muchísimos aspectos teóricos y prácticos de la Difracción de Rayos-X.

Al Dr. émérite Jean-Claude Daran por su amabilidad y paciencia en ayudarme a comprender diversos aspectos de la cristalografía y química estructural.

A la M. en C. Margarita Romero Ávila por ayuda en muy diversos aspectos y su calidez y calidad humana.

Al Dr. Armando Ariza Castolo por su invaluable tiempo enseñándome en el equipo diversos aspectos prácticos de la RMN.

Al Dr. Arturo Jimenez (a.k.a Benito) por su ayuda con muchas de las determinaciones de Espectrometría de Masas y ayuda a el uso básico del equipo de UV-vis y fluorómetro.

A Alicia Hernández Monroy, Gonzalo Trejo Santamaría, Alejandra Rodríguez García y Belem García Villegas por las innumerables veces que me prestaron su ayuda de manera tan cálida y amable.

A la M. en C. Cortez Picasso Maria Teresa por su ayuda con algunos experimentos de RMN.

Al M. en C. González Díaz Victor M. por su ayuda con algunos experimentos de RMN.

Al Q.I. Cuéllar Rivera Geiser por su ayuda con diversos aspectos de la Espectrometría de Masas

A la Q. Atenea Villegas Vargas por su ayuda con experimentos de UV de escaneo rápido.

A la M. en C. Gloria Reyes Rangel por las facilidades experimentales concedidas.

A Romero Sánchez José Leonardo y Urieta González Humberto por su valiosa ayuda prestada en el taller de soplado de vidrio.

A Díaz Bernabé José Luis, Hernández Baez Francisco, Gómez Pérez Antonio, Estrella Cuéllar Alex, Lorena Sanchez Mendoza, Gloria León Maturano, Maria Teresa Contreras, Ma. de Lourdes Murillo Escutia, por su ayuda prestada en diversos momentos.

Al el Dr. Gerald Geudtner, el Dr. Rodrigo Álvarez Montero, el Dr. Gabriel Ulices Martinez Gamboa, el Dr. Mark Spackman, el Dr. Sariel Har Peled por su valiosísima ayuda con aspectos computacionales.

Dedicatorias:

A Dios

A toda mi Familia

A Mateo Ramirez Hernandez

A todos aquellos que genuinamente me han ofrecido su ayuda.

“I’ve been talking prose for the last forty years and have never- known it!”

M. Jourdain in “Le Bourgeois Gentilhomme”- Molière.

PUBLICACIONES

Se participó en las siguientes publicaciones:

Pedro I. Ramirez Montes, María Eugenia Ochoa, Vianey Rodríguez, Rosa Santillan, Héctor García Ortega, Patricia Rodríguez, Norberto Farfán. Synthesis, characterization, and X-ray analysis of new N,N'-disubstituted-1,4-diazepanes *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 5887–5890.

Pedro I. Ramirez-Montes, María E. Ochoa, Rosa Santillan, Daniel J. Ramírez, Norberto Farfán. Steroidal Wheel-and-Axle Host Type Molecules: Insights from Awkward Shape, Conformation, $Z' > 1$ and Packing. *Crystal Growth & Design* **2014**, *14*, 4681–4690.

Rafael Arcos Ramos, Braulio Rodríguez Molina, Margarita Romero, J. Manuel Méndez Stivalet, María Eugenia Ochoa, Pedro I. Ramírez Montes, Rosa Santillan, Miguel A. Garcia Garibay, Norberto Farfán. Synthesis and Evaluation of Molecular Rotors with Large and Bulky tert-Butyldiphenylsilyloxy-Substituted Trityl Stators. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 6887–6894.

Jesús A. Arenzano, Jorge O. Virues, Raúl Colorado Peralta, Pedro I. Ramírez Montes, Rosa Santillan, Mario Sanchez, José María Rivera. Heterometallic Coordination Framework by Sodium Carboxylate Subunits and Cobalt (III) Centers Obtained from a Highly Hydrogen Bonding Stabilized Cobalt (II) Monomeric Complex. *Inorganic Chemistry Communications* **2015**, *51*, 55–60.

Jesús A. Arenzano, Jorge M. del Campo, Jorge O. Virues, Pedro I. Ramírez Montes, Rosa Santillan, José María Rivera. Theoretical Study of the Hydrogen Bonding Interaction between Levodopa and a New Functionalized Pillared Coordination Polymer Designed as a Carrier System. *Journal of Molecular Structure* **2015**, *1083*, 106–110.

Se han presentado resultados en los siguientes foros:

Pedro I. Ramirez Montes, María E. Ochoa, *Rosa Santillan*, Daniel J. Ramirez, Norberto Farfán. “ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE ROTORES MOLECULARES ESTEROIDALES” II Simposio Mexicano de Química Supramolecular. 25 al 27 de agosto del 2014. Puente de Ixtla, Mexico.

Pedro I. Ramirez Montes, María Eugenia Ochoa, Vianey Rodríguez, *Rosa Santillan*, Héctor García Ortega, Patricia Rodríguez, Norberto Farfán. “SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE 1,4-DIAZEPANOS A PARTIR DE 2,2’-(1,3-DIAMINOPROPAN)DIFENOLES” 30º Congreso Latinoamericano de Química. 27 al 31 de Octubre del 2012. Cancun, Mexico.

1 Resumen	1
2 Abstract	3
3 Índice de compuestos	5
4 Introducción	8
5 Antecedentes	11
5.1 Química supramolecular e ingeniería de cristales	11
5.2 Ingeniería de cristales	13
5.3 Ingeniería de cristales, empaquetamiento compacto e interacciones intermoleculares	16
5.4 Interacciones intermoleculares	18
5.5 Rotores moleculares	31
5.7 Parámetros de desviación con respecto al plano medio de Cremer y Pople	41
5.6 Sólidos moleculares porosos	43
6 Objetivos e hipótesis	46
7 Resultados y discusión	48
7.1 Rotores moleculares	48
7.1.1. Rotores moleculares derivados de levonorgestrel y noretisterona	50
7.1.1.1 Síntesis y caracterización espectroscópica	53
7.1.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de los rotos derivados de levonorgestrel y noretisterona	60
7.1.2. Rotores moleculares esteroidales análogos del estradiol	71
7.1.2.1 Síntesis y caracterización espectroscópica	73
7.1.2.2 Análisis de la estructura cristalina de los compuestos 13, 14, 8, 17 y 19	84
7.1.2.3 Análisis por RMN de ¹³ C en estado sólido y difracción de rayos X de polvos del rotor molecular mixto	94
7.1.3. Rotores moleculares basados en moléculas pequeñas	100
7.1.3.1 Síntesis y caracterización	103
7.1.3.2 Análisis de la estructura cristalina	106
7.2 Múltiples moléculas en la celda unitaria y esteroides ($Z > 1$)	115

7.2.1 Conformación y flexibilidad	118
7.2.2 Pseudosimetría	131
7.2.3 Puentes de hidrógeno y eficiencia de empaquetamiento	132
7.2.4 Descripción de la forma molecular	135
7.3 Sólidos porosos derivados de esteroides con forma de V.....	138
7.3.1 Síntesis y caracterización	139
7.3.2 Diseño de sólidos porosos moleculares	148
7.3.2 Análisis de la estructura cristalina	150
7.3.3 Potencial uso como sólidos porosos	157
8 Conclusiones	163
9 Parte experimental	167
10 Bibliografía	188
11 Apéndice	210

1. RESUMEN

Los rotores moleculares son una clase de dispositivos moleculares que se diseñan para presentar en el estado sólido una parte rotatoria denominada núcleo (o rotador) y una parte fija denominada estátor, su estudio pretende crear materiales con propiedades novedosas resultado de movimientos colectivos de los núcleos. El uso de moléculas voluminosas como estatores es usual, sin embargo la relación entre su volumen y la dinámica rotacional no es directa. Se propone estudiar un grupo de rotores con estructuras cristalinas similares (isoestructurales) pero con variaciones en el estátor que permitan un control directo y preciso de la dinámica rotacional. La inclusión de un huésped en la estructura de un marco metal orgánico (MOF) o formando un complejo de inclusión también puede modificar el proceso dinámico del núcleo.

Se seleccionó la estructura cristalina del rotor molecular derivado de mestranol (**7**) reportado previamente como la estructura objetivo y se sintetizaron rotores moleculares derivados del levonorgestrel (**3**, **4**) y noretisterona (**5**), para los cuales no se observa isoestructuralidad con **7**. El rotor derivado de etinilestradiol y mestranol (**8**) sintetizado resultó ser isoestructural con **7** y su dinámica rotacional se estableció de forma cualitativa mediante RMN de ^{13}C en sólidos ($k_r \geq 20\text{--}30\text{ KHz}$), sin embargo, la síntesis de los rotores derivados del $\Delta^{8,9}$ -dehidromestranol propuestos no fue llevada a cabo en su totalidad y una comparación acerca de las variaciones en el estátor y la dinámica no fue posible.

Los rotores moleculares que incorporan estatores derivados de quinolina y meta- y para-benzoato de metilo (**20-23**) sintetizados, pueden servir para la formación de MOF, estos presentan ejes de alquino que pueden permitir una dinámica rotatoria más elevada que la

reportada previamente. El rotor **24** derivado del 2-metilbut-3-in-2-ol se sintetizó para obtener complejos de inclusión similares al compuesto **26** (4,4'-bis-2-metilbut-3-in-2-ol) previamente reportado, sin embargo la forma cristalina obtenida presenta un empaquetamiento incompatible con procesos rotacionales en el núcleo.

En el caso de los rotores moleculares **3-5** las estructuras cristalinas observadas son interesantes y se analizaron en conjunto con otras moléculas análogas obtenidas de la base de datos cristalográficos de Cambridge para entender la marcada incidencia de estructuras con múltiples moléculas dentro de la unidad asimétrica ($Z' > 1$) previamente identificada. Se concluye que la naturaleza quiral de estas moléculas impide que el sinmorfismo conformacional (desorden) sea observado en todas las estructuras cristalinas, resultando en la incorporación de una segunda molécula dentro de la celda unitaria.

La estructura cristalina observada para el 17α -((4-yodofenil)etil)-estradiol (**15**), intermediario en la síntesis del rotor molecular **8** permitió, junto con el derivado de levonorgestrel **33**, identificar su potencial como bloques de construcción de sólidos moleculares porosos empleando la estrategia tectónica de Wuest. La adsorción de I_2 en el caso de **15** muestra que es posible genera una red cristalina permeable.

2. ABSTRACT

Molecular rotors are a class of molecular devices designed to have a rotatory part known as rotator and a stationary part named stator, in the solid state. Its study is aimed to develop materials with novel properties arising from the collective movements of the rotators. The use of bulky substituents as stators is a common strategy; nevertheless, the relationship between bulkiness and rotational dynamics is not straightforward. The present work describes the synthesis and characterization of a set of molecular rotors with similar crystalline structures (isostructural) but with variations in the stator that could allow a direct and precise control of the dynamics based on an analysis of hydrogen bonds interactions. The inclusion of a host inside the structure of a Metal-Organic Framework (MOF) or forming an inclusion complex constitutes another way to modify rotational dynamics.

The crystalline structure of the previously reported molecular rotor derived from mestranol (**7**) was selected as the model structure and rotors derived from levonorgestrel (**3,4**) and norethisterone (**5**) were synthesized; however, X-ray analysis established that they are not isostructural with **7**. The synthesized mixed molecular rotor derived from ethynylestradiol and mestranol (**8**) is isostructural with **7** and we established its rotational dynamics by solid state ^{13}C NMR ($\geq 20\text{--}30$ KHz). In the case of molecular rotors derived from $\Delta^{8,9}$ -dehydromestranol it was not possible to accomplish the synthesis and a comparison was not possible.

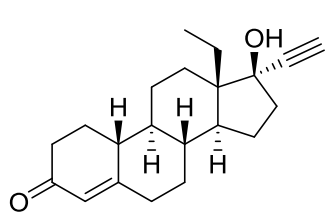
The synthesized molecular rotors incorporating stators based on quinolone and *meta*- and *para*- methyl benzoates (**20-23**) could allow the formation of MOF, these incorporate an alkyne axis that could allow faster rotational dynamics than the previously reported rotors.

The molecular rotor **24** derived from 2-methylbut-3-yn-2-ol was synthesized in order to obtain inclusion complexes in a similar fashion as the previously reported compound **26** (4,4'-bis-2-methylbut-3-yn-2-ol), nevertheless, the crystalline form obtained presents a packing that is incompatible with a rotational dynamic process.

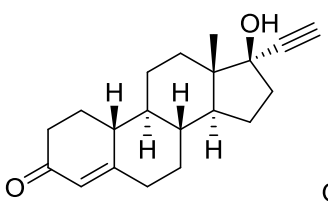
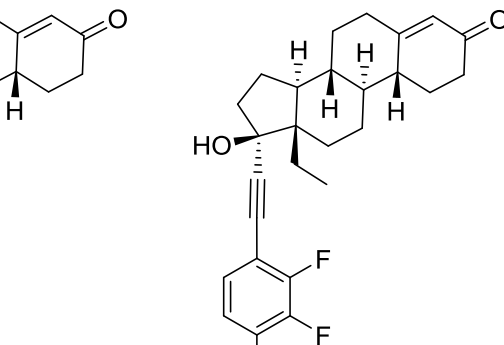
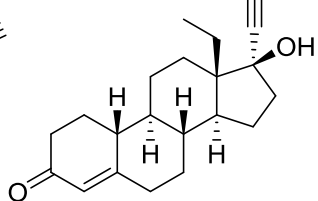
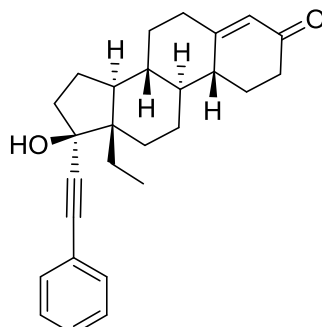
For molecular rotors **3-5** the observed crystal structures were particularly interesting and were analyzed together with a set of related structures derived from the Cambridge Structural Database (CSD) in order to understand their marked tendency to present multiples molecules inside the asymmetric unit ($Z' > 1$). It can be concluded that the chiral nature of these molecules prevents conformational synmorphism (disorder) in all structures, leading to the incorporation of a second molecule inside the asymmetric unit.

The structure observed for the intermediate 17 α -((4-Iodophenyl)ethynyl)-estradiol (**15**) in the synthesis of molecular rotor **8** allowed together with compound **33**, derived from levonorgestrel, identify these compounds as potential building blocks of porous molecular solids employing Wuest tectonic strategy. The adsorption of I₂ in the case of **15** showed that it is possible to generate a permeable crystalline network.

3. ÍNDICE DE COMPUESTOS



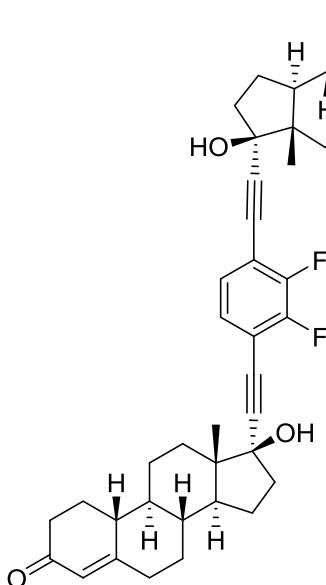
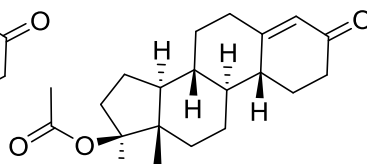
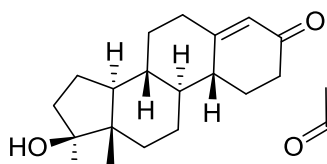
1



2

3

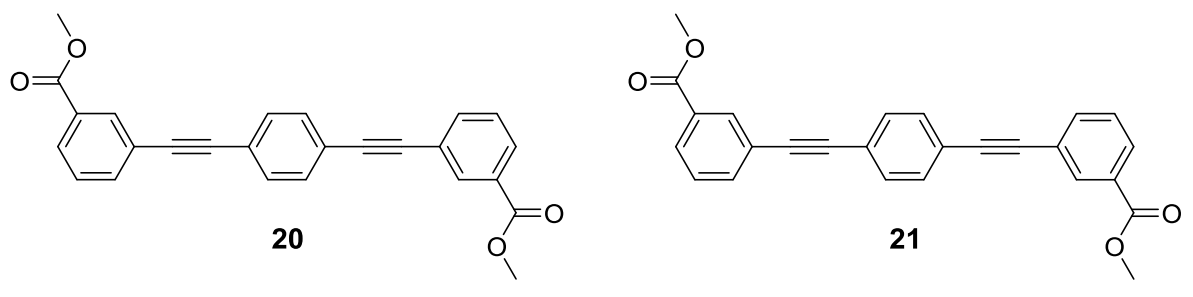
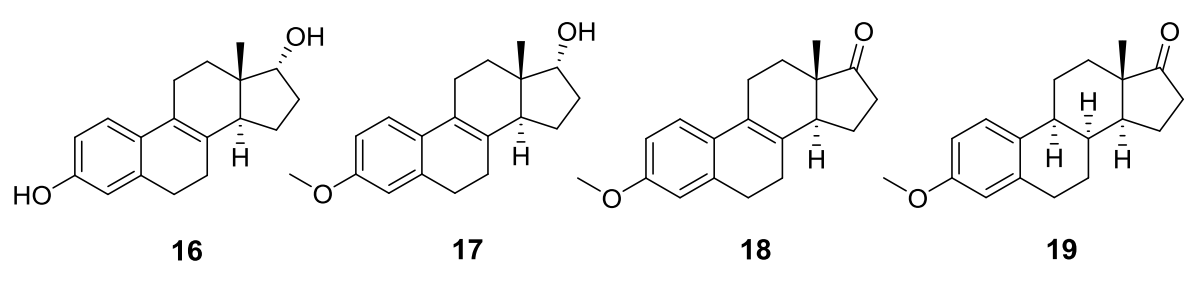
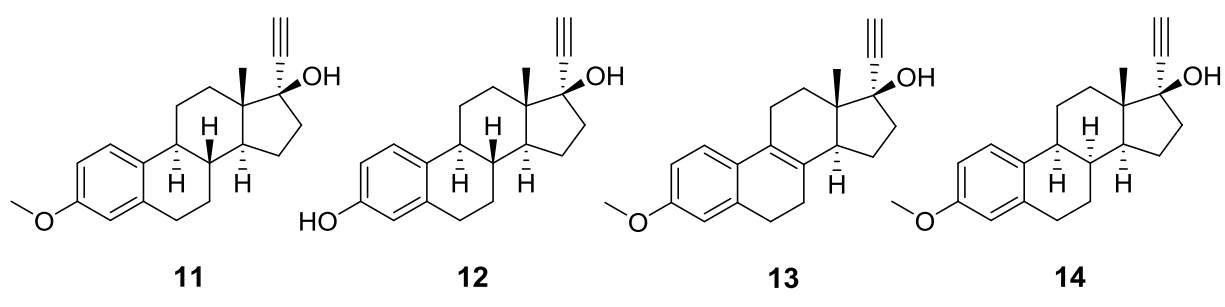
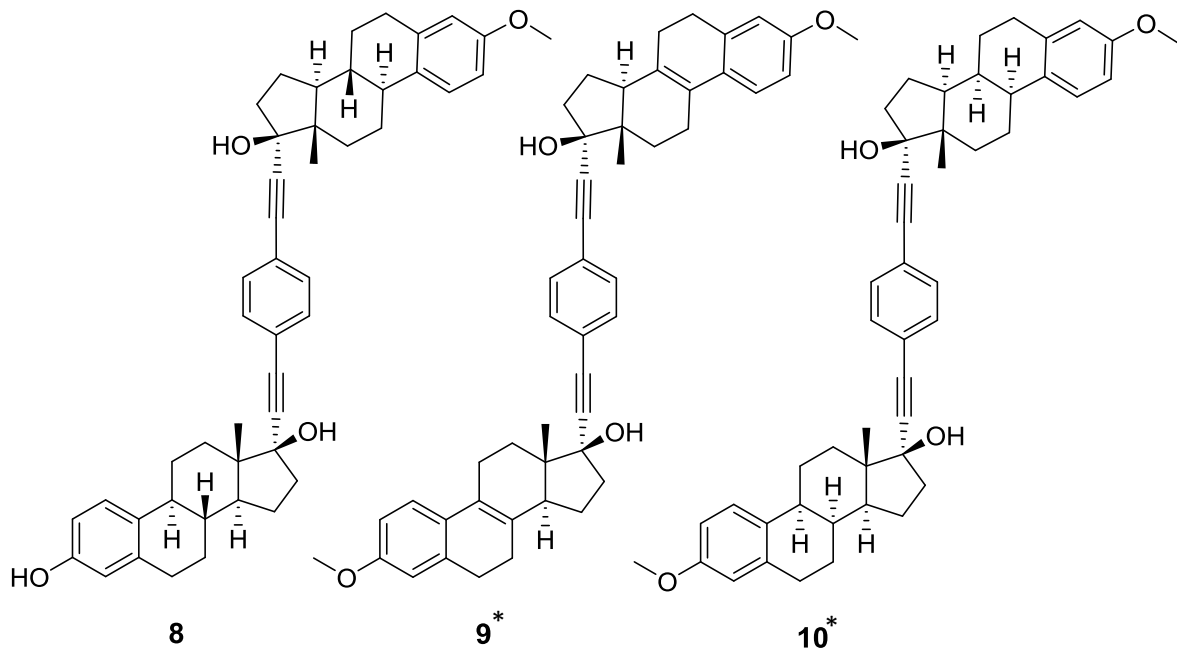
4



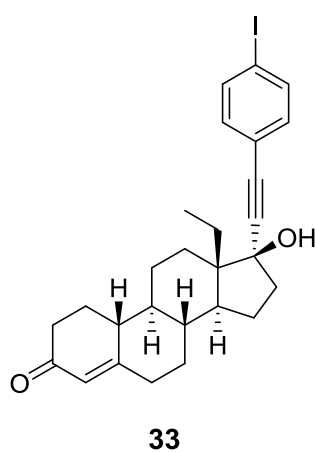
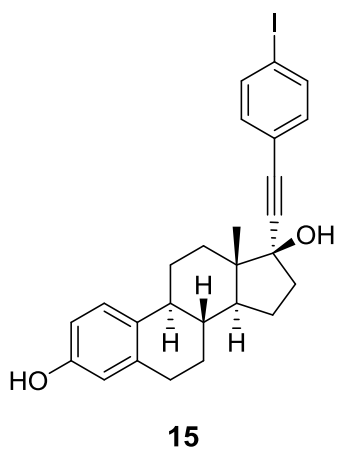
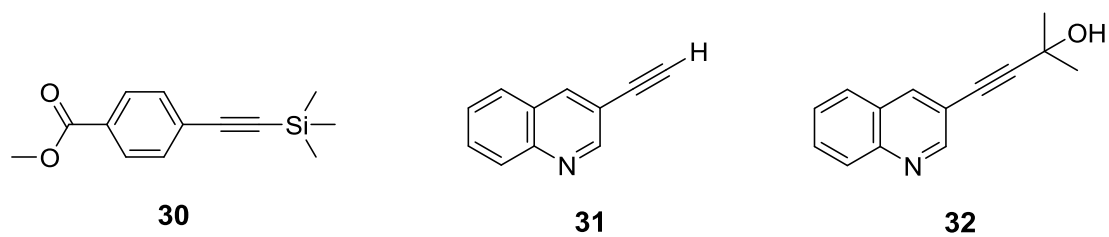
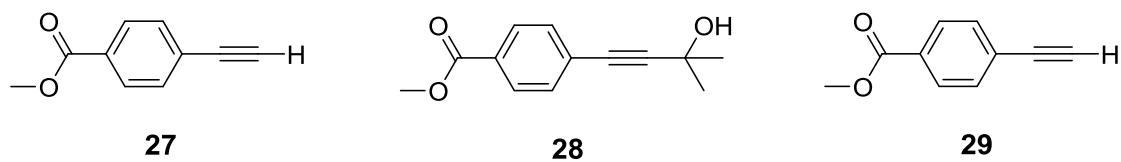
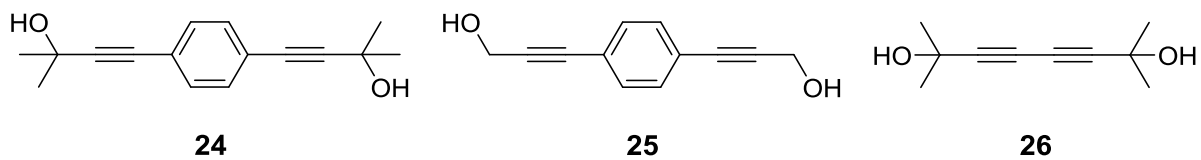
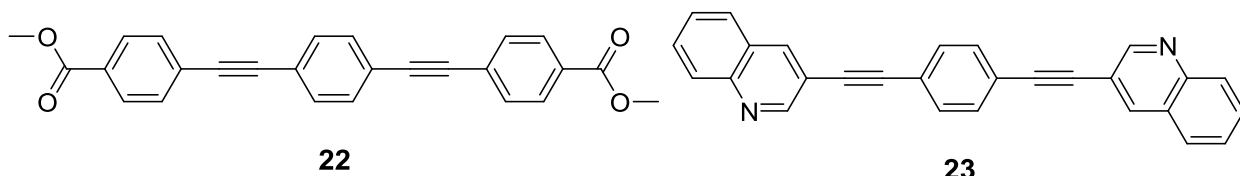
5

6

7



* Estos compuestos no fueron sintetizados (ver sección 7.1.2)



4. INTRODUCCIÓN

Un tema de gran interés en química en las últimas décadas ha sido el comprender e imitar los complejos sistemas químicos que ocurren de forma natural en todos los seres vivos.¹ El diseño de sistemas artificiales es de gran importancia debido a sus aplicaciones potenciales como: a) medios para producir energía de forma sostenible (fotosíntesis artificial²), b) para obtener moléculas valiosas como combustibles (mediante catalizadores biomiméticos³), c) crear materiales con propiedades complejas (mecánicas, eléctricas, ópticas) que puedan responder a diversos estímulos o d) fabricar máquinas que funcionen a nivel nanométrico (máquinas moleculares¹).

En la última década se ha descrito una gran cantidad de moléculas o ensamblajes de ellas, que imitan la función de herramientas o máquinas macroscópicas como pinzas, elevadores, motores, giroscopios, brújulas, autos, entre muchos otros. Aunque el funcionamiento de estas máquinas, macro- y microscópicas se basa en diferentes fenómenos físicos y químicos, algunas son topológicamente idénticas y representan figuras homomorfas (homeomorphic¹). En otros casos, la similitud no es solo estructural, o icónica sino funcional.¹

Es así que una vez conseguido el control de la disposición relativa entre los distintos componentes moleculares (movimiento), los investigadores se han enfocado en controlar el modo de comunicación entre la maquinaria molecular y sus alrededores, una característica indispensable para alcanzar los objetivos prácticos proyectados para las máquinas moleculares.⁴

Una estrategia consiste en usar los cristales líquidos, que presentan una periodicidad definida, para traer orden a estos sistemas y emplearlos como un andamio que permita que el movimiento relativo de componentes moleculares se traduzca en un cambio de las propiedades macroscópicas del sistema. Otro medio empleado para lograr el mismo objetivo ha sido el de emplear superficies, monocapas autoensambladas o marcos metal-orgánicos (MOF).

Otro enfoque para lograr el mismo objetivo es el de diseñar dispositivos moleculares que contengan en su estructura molecular la información necesaria para generar arreglos cristalinos autoensamblados que permitan generar un marco de referencia para los movimientos a nivel molecular.¹ Un movimiento común en máquinas de diversos tipos es el movimiento rotatorio, es así que los giroscopios moleculares fueron unos de los primeros sistemas modelo para investigar de manera conjunta: a) la relación entre la estructura molecular y la agregación (estructura cristalina) y b) la relación entre la estructura cristalina y la dinámica molecular. Por último, se busca investigar mecanismos para controlar la función colectiva de estas máquinas moleculares.

El primero de los objetivos, establecer la relación entre estructura molecular y estructura cristalina, ha permanecido sin duda como un reto formidable. En 1988 Maddox escribió una editorial⁵ que abría de la siguiente forma: “uno de los escándalos que aun continua en las ciencias físicas es que sigue siendo imposible predecir la estructura de incluso los sólidos cristalinos más simples a partir del conocimiento de su composición”; esta cita ha inspirado a muchos investigadores y aunque el continuo incremento de la capacidad de las computadoras y el desarrollo de la química teórica y computacional han permitido avances considerables en cuanto a la predicción de estructuras cristalinas, aún existen

retos considerables.⁶ La ingeniería de cristales ha surgido como un enfoque alternativo en el que se busca generar nuevas fases sólidas con una arquitectura planeada.⁷ La diferencia entre la predicción de estructuras y la ingeniería de cristales es que mientras la primera es exacta (celda unitaria, grupo espacial y coordenadas), la ingeniería de cristales busca la predicción de algunos aspectos de la estructura cristalina, como por ejemplo la formación de un tipo particular de red o el control de la composición y estequiometría de una forma cristalina.⁸

El conocimiento de la relación entre la estructura cristalina y la dinámica molecular, requiere del uso de diversas técnicas experimentales principalmente difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear en estado sólido que junto con herramientas teóricas ayudan a entender los factores que hacen posible o impiden el movimiento rotatorio en los cristales de los giroscopios y brújulas moleculares.¹

En el presente trabajo se describe la síntesis y caracterización de rotores moleculares diseñados para presentar en el estado sólido una misma estructura objetivo, es decir que sean isoestructurales con una estructura objetivo, se propone que modificaciones estructurales pequeñas sean el mecanismo por el cual se pueda ejercer un control directo y preciso de los procesos dinámicos en rotores moleculares.

5.0 ANTECEDENTES

5.1 Química Supramolecular e Ingeniería de Cristales

La idea de que es posible controlar y predecir la estructura cristalina, que surgió en la segunda mitad del siglo XX (1950–1988), permitió el desarrollo de la llamada ingeniería de cristales (IC). Una disciplina que busca entender las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y la utilización de dicho conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con características físicas y químicas deseadas.⁹

La “química más allá de la molécula” estudia las propiedades de ensamblajes moleculares (supermolécula). La definición de supermolécula propuesta por J.M. Lehn como “entidad organizada de mayor complejidad unida por fuerzas intermoleculares” es válida también para un cristal molecular.¹⁰ El cambio de enfoque del enlace covalente a las interacciones intermoleculares permitió en gran medida el desarrollo de la IC, considerada actualmente como una rama de la química supramolecular en el estado sólido.

La relación íntima entre la química supramolecular y la ingeniería de cristales se muestra en la figura 5.1, en la parte superior izquierda se muestra una supermolécula, sostenida mediante la interacción no covalente de dos moléculas (o iones) en la parte superior derecha se muestra un cristal en el cual muchas moléculas se mantienen ordenadas mediante interacciones intermoleculares no covalentes.

En la parte central de la figura 5.1 se muestra que tanto la supermolécula como el cristal dependen del proceso de autoensamblaje de sus componentes (cubos azules) para formarse, el proceso de autoensamblaje es por el cual las moléculas adoptan un arreglo definido, la agregación de estas especies ocurre cuando existe una atracción neta y una

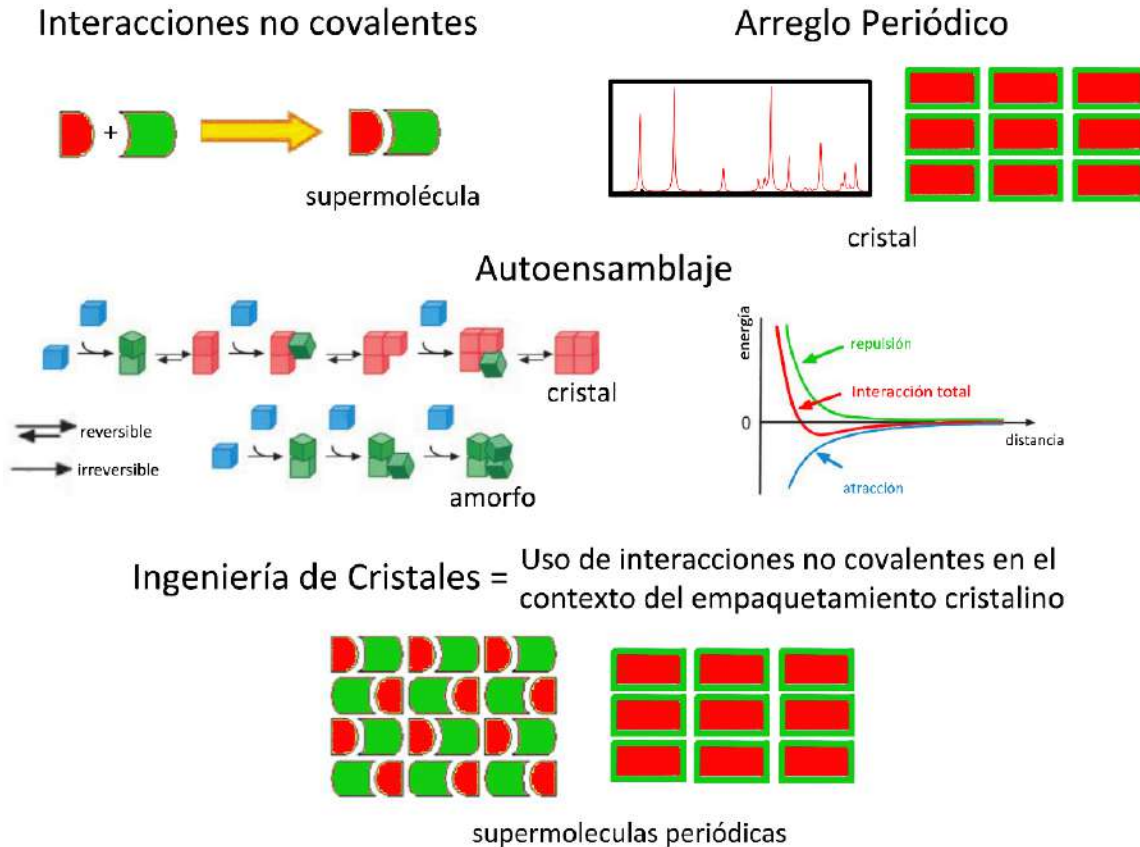


Figura 5.1. El cristal molecular como la supermolécula por excelencia.¹¹ En la parte superior se muestra una supermolécula y un cristal. La definición moderna de cristal implica que un material es un cristal si posee esencialmente un patrón de difracción bien definido (parte superior derecha) el cual implica un arreglo periódico en tres (o $3 + n$) dimensiones de sus componentes¹² (átomos, moléculas, etc). El proceso de autoensamblaje por el cual las moléculas adoptan un arreglo definido se encuentra en el centro de la química supramolecular y la ingeniería de cristales. La agregación de dos o más componentes (cubos azules) puede conducir a un material amorfo (cubos verdes) si el proceso es irreversible, o bien a un autoensamblaje si la asociación es reversible o los componentes pueden cambiar de posición, esto ocurre cuando existe una atracción neta (línea roja) y una geometría de equilibrio (cubos rojos), determinada por fuerzas tanto atractivas (línea azul) como repulsivas (línea verde). En la parte inferior se muestra que el propósito de la ingeniería de cristales es comprender las interacciones intermoleculares que permitan el diseño de cristales moleculares (derecha) o cristales con más de un componente (izquierda) como co-cristales, sólidos de inclusión, etc.

geometría de equilibrio, determinada por fuerzas tanto atractivas como repulsivas que conducen a una interacción estabilizante (energía) para la geometría de equilibrio (cubos rojos).

La diferencia entre una agregación irreversible que conduce a un sólido amorfo (cubos verdes) y un autoensablaje ordenado dependen de si la interacción entre los componentes es reversible o si los componentes pueden cambiar de posición una vez enlazados permitiendo llegar transcurrido el tiempo suficiente al equilibrio. En la parte inferior de la figura 5.1 se muestra que la ingeniería de cristales se busca comprender las interacciones intermoleculares que permitan diseñar supermoléculas periódicas (cristales).

La popularidad de la IC se debe tanto al impulso aportado por la química supramolecular como a que el análisis estructural de modelos obtenidos mediante difracción de rayos X de monocristal para moléculas pequeñas se ha vuelto más accesible para no especialistas en cristalografía. El acceso fácil a la información estructural de más de 700 000 estructuras cristalinas almacenadas en la base de datos cristalográficos de Cambridge (CSD por sus siglas en inglés) también ha contribuido al desarrollo de la ingeniería de cristales.¹³

5.2 Ingeniería de Cristales

Una idea dominante en la ingeniería de cristales es que una estructura cristalina puede ser descrita como una red, donde las interacciones intermoleculares representan las conexiones entre los nodos (nodos = moléculas).^{7,8,14,15,16} Comúnmente se denomina “tectones” (del griego *tekton*, constructor) a los bloques de construcción. El concepto de construcción tectónica es conocido en geología y arquitectura y se emplea para describir la relación entre múltiples subunidades que dan origen a formas complejas que retienen

su identidad en la estructura final. En términos estructurales esto es análogo a lo que sucede en la mayoría de los cristales moleculares. A pesar de esto, en términos electrónicos pueden generarse diferencias importantes, el ejemplo mejor conocido es el incremento del dipolo molecular¹⁷ que resulta de especial interés para la óptica no lineal (NLO).

La ingeniería de cristales depende de estudios sistemáticos de estructuras conocidas para examinar patrones recurrentes de interacciones llamados “sintones supramoleculares”.⁷ De forma similar al enfoque de desconexiones de Corey,⁷ en la síntesis de moléculas complejas la desconexión de una interacción intermolecular genera dos grupos funcionales relevantes (equivalentes sintéticos). En la figura 5.2a se muestra el sintón supramolecular correspondiente a un puente de hidrógeno (C-H···N≡C-) que permite la simplificación del empaquetamiento cristalino como una serie de cadenas lineales que se observan en el caso de las estructuras del ácido cianhídrico, cianoacetileno, benzonitrilo, 4-cianobifenilo y 1,3,5-tricianobenceno.¹⁸ Es importante señalar que tanto la variación en la naturaleza ácida de los hidrógenos como la distancia, tamaño y forma del “espaciador” entre los grupos aceptor (N≡C-) y donador (C-H), pudiera sugerir de forma incorrecta una modularidad “absoluta” de los sintones supramoleculares. Más aún, tanto el sintón formado por dos puentes de hidrógeno entre grupos carboxílicos como el formado por el puente de halógeno entre el grupo nitro y el yodo, llevan a arreglos lineales cuando se encuentran en posiciones opuestas de la molécula (1,4-iodonitrobenceno o ácido tereftálico). Es importante notar que el sintón del dímero del ácido carboxílico se conserva en el ácido isoftálico formando un listón molecular en zig zag, mientras que el sintón del puente de halógeno no genera una estructura topológicamente similar (figura 5.2b),

cuando los grupos funcionales poseen una disposición *-meta*, como en el caso del 1,3-iodonitrobenzenceno con una estructura cristalina distinta.⁹ Esto señala que los sintones supramoleculares no son módulos geométricos y que están sujetos a interferencia con fragmentos moleculares que, en otras ocasiones, se compartan de forma pasiva.

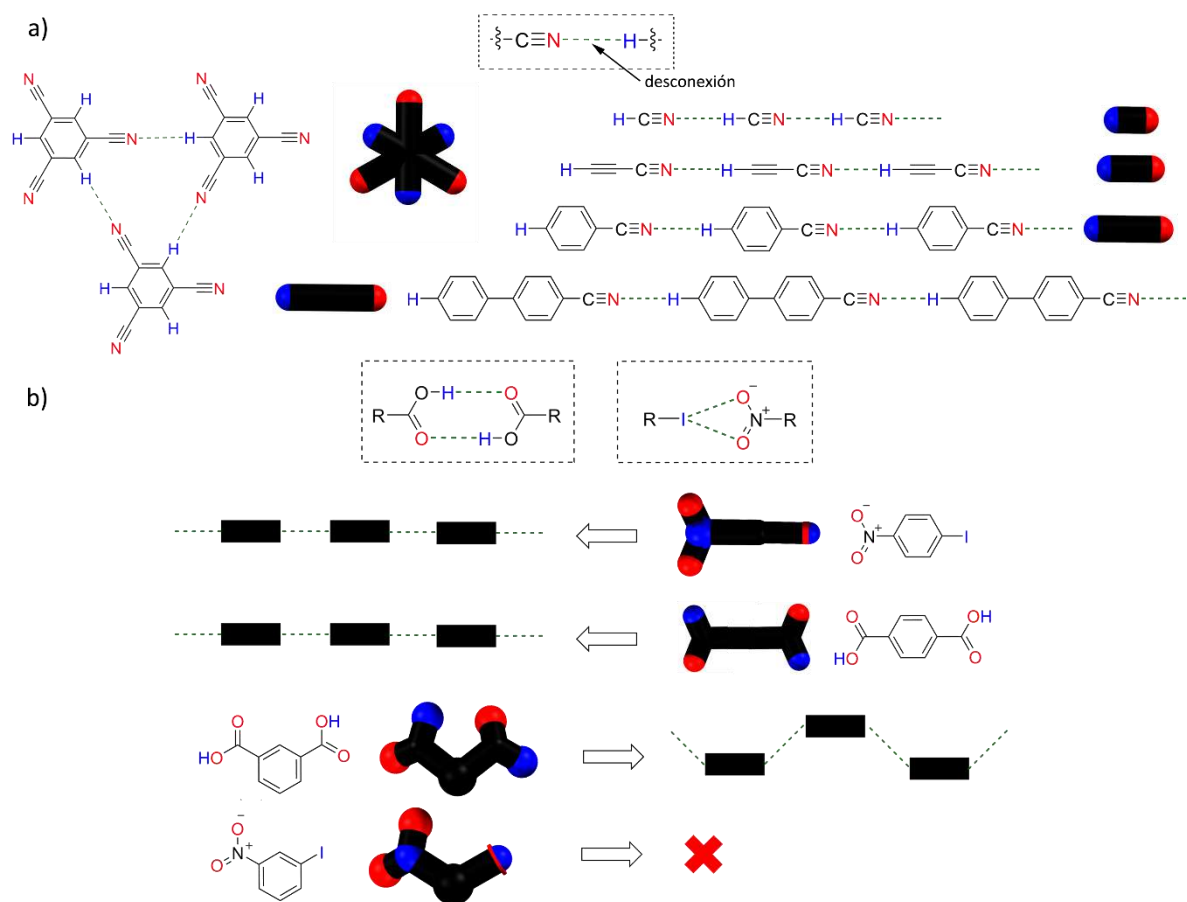


Figura 5.2. El sintón supramolecular como una simplificación del cristal. a) Las estructuras del ácido cianhídrico, cianoacetileno, benzonitrilo, 4-cianobifenilo y 1,3,5-tricianobenceno contienen cadenas lineales formadas por el sintón $C-H \cdots N \equiv C-$.¹⁸ b) Esquema del sintón formado por dos puentes de hidrógeno entre grupos carboxílicos y el sintón formado por el puente de halógeno entre el grupo nitro y el yodo; ambos llevan a arreglos lineales cuando su disposición en la molécula es *-para* (1,4-iodonitrobenzenceno y ácido tereftálico). El sintón del dímero del ácido carboxílico se conserva en el ácido isoftálico formado una cinta en zig zag, mientras que el sintón del puente de halógeno no genera una estructura topológicamente similar en este caso (1,3-iodonitrobenzenceno).⁹

Este tipo de dificultades plantea dos interrogantes: a) Dentro de los diferentes tipos de interacciones moleculares ¿Cuáles tienen una influencia significativa en el empaquetamiento cristalino?¹⁹ b) ¿Cómo interfieren o cooperan los distintos fragmentos moleculares al empaquetamiento observado?

5.3 Ingeniería de cristales empaquetamiento compacto e interacciones intermoleculares

Como se mencionó anteriormente, es deseable poder establecer una relación entre la estructura molecular y la estructura cristalina. Uno de los primeros autores en proponer un modelo para esto fue el físico ruso A. I. Kitajgorodskij quien considera que la orientación mutua de las moléculas en un cristal es resultado del uso eficiente del espacio, lo que resulta en un empaquetamiento compacto.²⁰ Refinamientos posteriores de este modelo geométrico para el cálculo de la energía de estabilización de la red (método del potencial átomo-átomo) permitieron cuantificar las interacciones atractivas y repulsivas concluyendo que cada molécula busca tener el mayor número de contactos.²⁰ Este principio del empaquetamiento compacto se usa a menudo en la discusión de estructuras cristalinas. El trabajo de Kitajgorodskij surgió en una época donde los estudios cristalográficos se enfocaban a determinar características moleculares (ángulos y distancias de enlace, composición o conectividad) y mostró la importancia de la estructura cristalina en relación a las propiedades de los cristales (una transición muy similar a la observada para la química supramolecular¹⁰).

Estudios de M. C. Etter sobre el puente de hidrógeno mostraron la importancia de la direccionalidad de diversas interacciones intermoleculares para dirigir el empaquetamiento.²¹ La visión contemporánea de la IC contempla que las desviaciones del empaquetamiento compacto (isotrópico) derivadas de interacciones moleculares, permiten un diseño de sólidos cristalinos.²² Por lo anterior, algunas estrategias en ingeniería de cristales ponen énfasis en las interacciones intermoleculares (sintón supramolecular), aunque el uso de la forma molecular como elemento de diseño también es frecuente. Esto porque las estrategias no son mutuamente excluyentes.

El estudio tanto experimental como teórico de formas cristalinas ha revelado que el paisaje (landscape) cristalino estructural y energético de diversas moléculas orgánicas es complejo. Es decir, para una molécula o grupo de moléculas existen varias formas cristalinas con densidad y energía parecidas.²³ Esto se refleja en fenómenos como el polimorfismo, pseudopolimorfismo e isoestructuralidad entre co-cristales.²⁴

En el polimorfismo un mismo compuesto químico exhibe diferentes arreglos cristalinos; algunos de estos arreglos pueden presentar más de un componente (molécula, ion, complejo, etc.) cristalográficamente distinto dentro de la celda unitaria, algo que solo sucede en un 10.8 % de las estructuras cristalinas de compuestos orgánicos.²⁵ El interés práctico en el polimorfismo radica en que si se cumplen los requerimientos específicos distintos polimorfos por ejemplo de un fármaco pueden ser patentados.⁹

La inclusión de una molécula de disolvente “huésped” en la red cristalina de otro compuesto puede aliviar conflictos de empaquetamiento compacto derivados de una forma molecular “incómoda” (awkward), o debido a interacciones intermoleculares favorables con la molécula anfitrión.²⁶ La incorporación de disolventes

(pseudopolimorfismo) ocurre en alrededor de 15% de las estructuras de moléculas orgánicas.²⁷

La similitud en la estructura cristalina de dos compuestos distintos se denomina isoestructuralidad, Se dice que dos cristales son isoestructurales si poseen la misma estructura cristalina aun cuando no posean las mismas dimensiones de celda unitaria o composición química¹². El término de cristales isomorfos se restringe al caso en el cual la estructura, celda unitaria y grupo espacial son idénticos y únicamente varían algunos átomos dentro de la estructura.¹²

5.4 Interacciones Intermoleculares

Las interacciones intermoleculares, también denominadas no covalentes, se observan en un rango de energía de 4.2 a 83.7 kJ mol⁻¹ (1 a 20 kcalmol⁻¹) y pueden ser consideradas como el "pegamento" supramolecular que une a las moléculas en los cristales.⁹ Una estructura cristalina es el resultado de un compromiso entre varias interacciones intermoleculares débiles. La fuerza, direccionalidad y la dependencia con la distancia son tres propiedades características de las interacciones intermoleculares.

Las interacciones que son a la vez fuertes y direccionales pueden ser útiles en la ingeniería de cristales, aunque no son interacciones intermoleculares los enlaces de coordinación y covalentes reversibles también se consideran importantes en el contexto de la IC. El término de enlace no covalente incluye un intervalo amplio de interacciones que se muestran en la Figura 5.3 y que se describen brevemente.^{9,28}

Ion-ion, ion-dipolo y dipolo-dipolo: Las interacciones basadas en fuerzas electrostáticas pueden clasificarse como ion-ion, ion-dipolo y dipolo-dipolo, siendo las

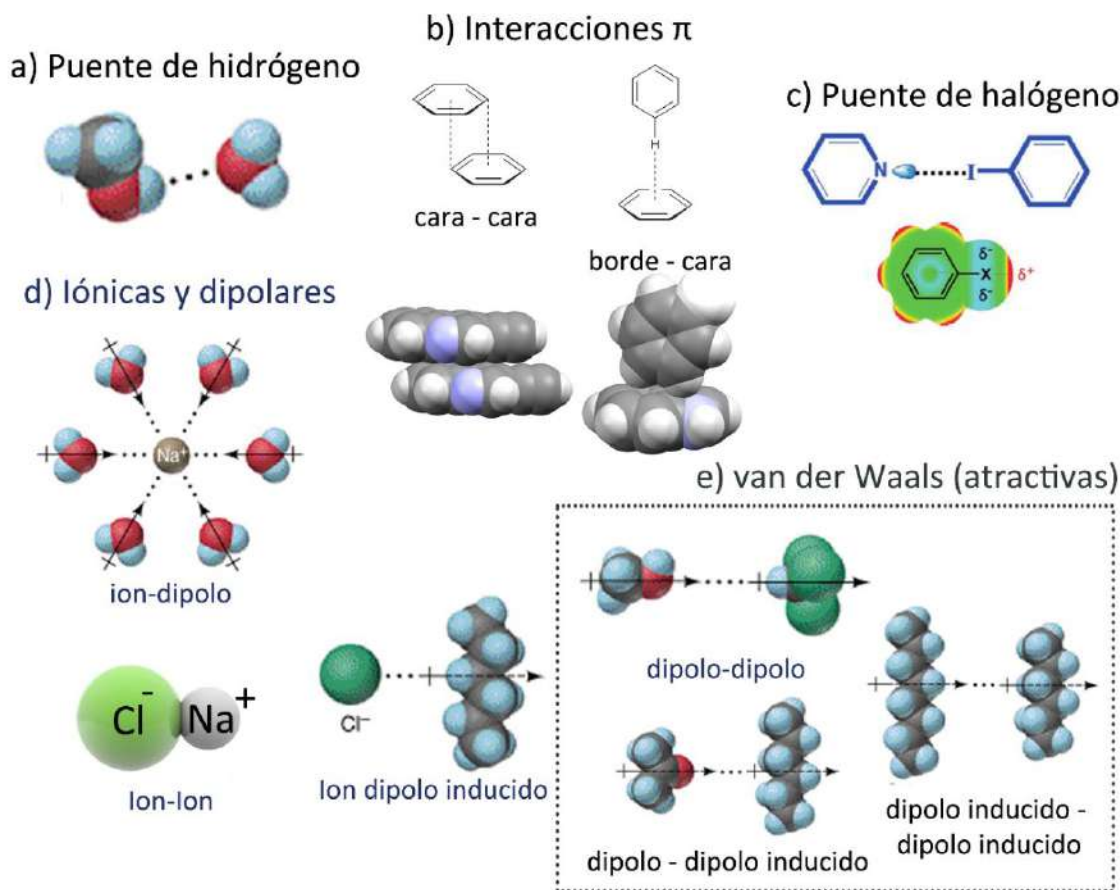


Figura 5.3. Interacciones intermoleculares. a) Puente de Hidrógeno, los puentes de hidrógeno $X-H \cdots Y$ son interacciones atractivas entre un átomo de hidrógeno de un fragmento molecular $X-H$ en la misma o distinta molécula (Y), para la cual existe evidencia de la formación de un enlace. b) Interacciones π , son interacciones entre dos anillos aromáticos y pueden ser de tipo cara-cara (apilamiento π) o bien borde-cara (forma de T), estas interacciones se explican con un modelo electrostático que considera una atracción entre la nube π cargada negativamente y el marco σ de la molécula cargado positivamente. c) Puentes de Halógeno: un puente de halógeno se forma cuando existe una interacción atractiva entre una región electrofílica de un átomo de halógeno que forma parte de una molécula y una región nucleofílica en otra o la misma entidad molecular y se denota como $R-X \cdots Y$. d) Interacciones iónicas y dipolares estas interacciones son de naturaleza electrostática y pueden ser del tipo ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo, Ion-dipolo inducido, dipolo-dipolo inducido y dipolo inducido -dipolo inducido (fuerzas dispersivas de London) ver ecuaciones 1-6 en el texto. e) Fuerzas de van der Waals, por consenso la suma de las interacciones dipolo-dipolo, dipolo inducido-dipolo, fuerzas dispersivas de London e interacciones repulsivas se denominan en conjunto como fuerzas de van der Waals ver ecuación 7 en el texto.

fuerzas ion–dipolo más fuertes que las dipolo–dipolo (50–200 y 5–50 kJmol^{-1} ; 11.9–47.8 y 1.2–11.9 kcalmol^{-1}). Ambas, a diferencia de la ion–ion, poseen un carácter direccional.²⁸ La interacción entre dos iones puede describirse mediante la ecuación 1 (ley de Coulomb), de igual forma las ecuaciones 2-4 mostradas en la figura 5.4 permiten calcular la energía de interacción entre un ion y un dipolo o un dipolo con otro dipolo.

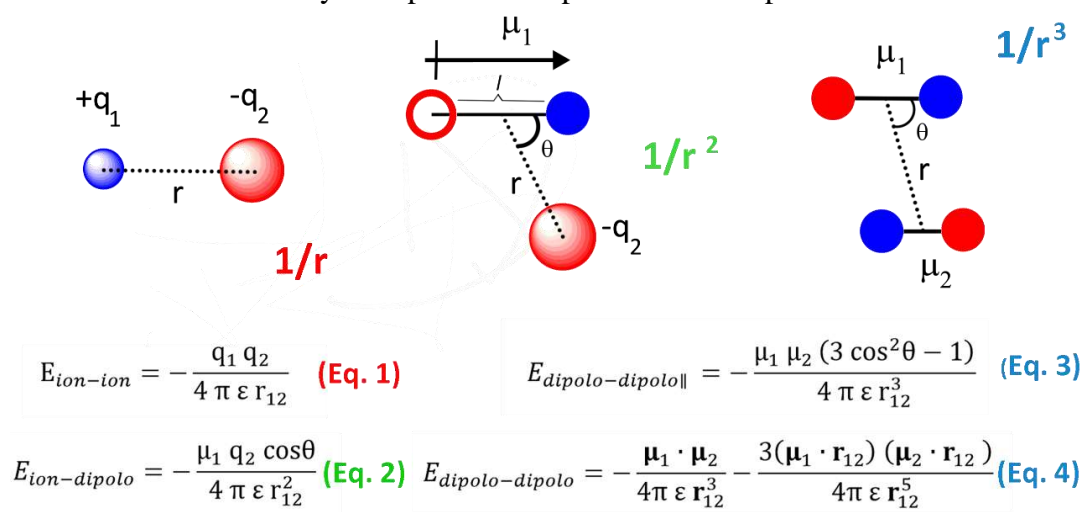


Figura 5.4 Interacciones electrostáticas.^{29,30} La ecuación 1 describe la energía de la interacción entre dos iones la energía muestra una relación que varía de forma inversa con la distancia, La ecuación 2 representa la energía de interacción entre un ion y un dipolo mostrando una relación inversa con el cuadrado de la distancia, esta ecuación es válida cuando la distancia “r” es significativamente mayor que la longitud “l”. La ecuación 3 describe la energía de la interacción entre dos dipolos esta ecuación es solo válida para dipolos paralelos en un mismo plano mientras que la ecuación 4 es la forma general y puede considerarse que la energía muestra una relación inversa con el cubo de la distancia. q_1 y q_2 representan las magnitud de las cargas eléctricas, μ representa el momento dipolar y está dado por la magnitud de las cargas eléctricas multiplicada por la distancia l entre ellas ($\mu = q l$), r representa el módulo del vector que separa las especies que interaccionan, θ es el ángulo formado entre l y r . Las negritas en la ecuación 4 indican que se trata de magnitudes vectoriales. La permitividad eléctrica ϵ se describe como el producto de la constante dieléctrica ϵ_r del medio y la permitividad del vacío ϵ_0 $\epsilon = \epsilon_r \epsilon_0$. En el caso de cálculos en sólidos moleculares para las interacciones que decaen rápidamente (r^3) se asume una permitividad eléctrica como la del vacío y para interacciones con un decaimiento más lento (r^2 , r) se realizan aproximaciones ya que ϵ varía de forma compleja (distancias $> 15 \text{ \AA}$).

Como puede observarse la energía de interacción muestra una relación inversa con la distancia para el caso de las interacciones ion–ion mientras que esta es cubica y cuadrada en el caso de las interacciones dipolo–dipolo y ion–dipolo lo que implica que en el empaqueta-

miento cristalino estas dos son relevantes a distancias cortas mientras que la primera ejerce influencia a mayores distancias, por otro lado el carácter direccional de las interacciones dipolo–dipolo y ion–dipolo las vuelven útiles para organizar ensambles de moléculas los cuales requieren un alto grado de complementariedad que permita el posicionamiento de los componentes de forma óptima^{29,30}

Ion–dipolo inducido, dipolo–dipolo inducido: La polarizabilidad es la facilidad con la que la nube electrónica de un átomo o molécula es distorsionada de su forma normal por un campo eléctrico externo, ocasionado por la presencia de un ion o dipolo cercano. La magnitud del dipolo inducido está dado por la polarizabilidad α y el campo eléctrico experimentado $E_f(\mu = \alpha E_f)$. Las ecuaciones 5 y 6 describen la energía de interacción entre un ion y un dipolo inducido y entre un dipolo y un dipolo inducido como resultado de la polarizabilidad de las moléculas.

$$E_{ion-dipolo\ inducido} = -\frac{q^2 \alpha}{(4 \pi \epsilon)^2 r^4} \quad (\text{Eq. 5})$$

$$E_{dipolo-dipolo\ inducido} = -\frac{2 \mu_1 \alpha_2}{(4 \pi \epsilon)^2 r^6} \quad (\text{Eq. 6})$$

El rápido decaimiento (r^4 , r^6) de estas interacciones las hace muy sensibles a la distancia, en el caso de la ecuación 6 se considera que los dipolos están perfectamente alineados en ambas ecuaciones r corresponde a la distancia entre el ion con carga q y la molécula con

polarizabilidad α , la permitividad eléctrica ϵ se describe como el producto de la constante dieléctrica ϵ_r del medio y la permitividad del vacío ϵ_0 $\epsilon = \epsilon_r \epsilon_0$.

Fuerzas de van der Waals: Se definen por consenso como la suma de todas las fuerzas atractivas y repulsivas entre moléculas (o grupos dentro de una molécula) que no sean enlaces covalentes o interacciones electrostáticas entre iones o grupos iónicos es decir dipolo-dipolo, dipolo inducido-dipolo y fuerzas dispersivas de London.³¹ Las interacciones de van der Waals son diversas, y relativamente débiles, pero al ser muy numerosas representan una parte sustancial de la estabilización de red (energía de sublimación) en cristales moleculares.⁹ Las fuerzas dispersivas de London (dipolo inducido - dipolo inducido) se originan de la polarizabilidad mutua entre moléculas apolares y son de carácter atractivo.³¹

Por otro lado las fuerzas repulsivas o de intercambio (repulsión por intercambio) entre moléculas se originan debido a que para moléculas con todos los electrones apareados (capa cerrada) los orbitales que se encuentran doblemente ocupados no pueden aceptar otros electrones sin violar el principio de exclusión de Pauli, por lo que estas moléculas repelen a otras que intentan acercarse más que la distancia correspondiente a la suma de sus radios de van der Waals.³⁰

La forma más usual para modelar de forma conjunta las fuerzas no enlazantes (London e intercambio) es con el llamado potencial de Lennard-Jones (o potencial 6-12) mostrado en la ecuación 7. Esta ecuación consideran parejas de átomos a una distancia r para los cuales la interacción es estabilizante para distancias mayores a r^* y rápidamente (r^{12}) comienza a volverse desestabilizante conforme los átomos se acercan. Los parámetros r^* y ϵ diferentes para distintos tipos de átomos se determinan con el objetivo de obtener un

mejor ajuste a datos experimentales.³⁰ La sumatoria de la energía para cada pareja de átomos de las moléculas bajo estudio provee de la energía total de la interacción. Una alternativa para el uso de potenciales empíricos es el uso de técnicas computacionales que consideran de manera explícita la correlación electrónica.³²

$$E_{ne} = \varepsilon \left[\left(\frac{r^*}{r} \right)^{12} - \left(\frac{r^*}{r} \right)^6 \right] \text{ (Eq. 7)}$$

Interacciones π : Las interacciones π - π pueden ser de tipo cara-cara también conocidas como de apilamiento π o del tipo borde-cara. Para el tipo cara-cara los anillos son paralelos con un ligero desfase (paralelo desplazado) y se encuentran aproximadamente a 3.5 Å de distancia (el radio de van der Waals (r_w) del carbono es de 1.7 Å). Para el tipo borde-cara uno o varios átomos de hidrógeno denominados forma de T o borde-cara respectivamente se encuentran perpendiculares al plano del anillo aromático, la interacción borde-cara en forma de T puede considerarse como puente de hidrógeno débil.²⁸

De forma convencional, tanto las interacciones cara-cara como las borde-cara se pueden explicar empleado un modelo electrostático³³ que considera que estas interacciones se originan de la atracción entre la nube π cargada negativamente y el marco σ (sigma-framework) de la molécula vecina, observándose una buena correlación entre el modelo y la distribución de geometrías observadas para los anillos aromáticos de fenilalanina en estructuras de proteínas.²⁹ En la última década este modelo ha sido criticado con base en estudios computacionales que sugieren un origen dispersivo en lugar de electrostático del apilamiento π ,³⁴ indicando que los efectos de diversos sustituyentes electrodonadores o aceptores se deben a la interacción directa del sustituyente con el anillo aromático vecino y no al cambio en el potencial electrostático.³⁵ Existen también interacciones tipo catión -

π (excluyendo a metales de transición) con un rango entre 5 y 80 kJmol⁻¹ (1.2 y 19.1 kcalmol⁻¹).

En el estado sólido se observa una preferencia de interacciones borde-cara cuando el compuesto aromático es pequeño, resultando en un empaquetamiento del tipo “hueso de sardina” (herringbone). Se observa además que conforme las moléculas son más grandes (forma de disco) resultado de tener más anillos aromáticos fusionados, se observa mayor participación en apilamientos π sumado a esto también se observan interacciones borde-cara en un empaquetamiento denominado “sandwich-herringbone”.³⁶ Esto se explica considerando que la fusión de los anillos genera una menor proporción de átomos de hidrógeno con respecto de átomos de carbono, mientras los primeros favorecen interacciones borde-cara los segundos favorecen interacciones cara-cara.

Efectos hidrófobos y solvófobos: Los efectos hidrófobos se originan de la exclusión de grupos o moléculas no polares de soluciones acuosas.²⁴ Estos efectos se deben a que el proceso de ensamblaje de diversas moléculas no polares es favorable ya que disminuye la cantidad de moléculas de agua “ordenadas” alrededor de los solutos, contribuyendo a un aumento de la entropía. La interacción entre las moléculas no polares, también es entálpicamente favorable. Los efectos solvófobos son una extensión de los efectos hidrófobos que permiten describir la agregación de moléculas hidrófobas en soluciones polares no acuosas.³⁷ Normalmente no se consideran como efectos solvófobos, los efectos específicos como la competencia por puentes de hidrógeno, la cual es responsable de que muchos ensamblajes supramoleculares basados en puentes de hidrógeno no sobrevivan en DMSO o agua; sino que se refieren a la manera en que se asocian las superficies

moleculares no polares incompatibles con el disolvente, que en muchos casos contienen una contribución importante de interacciones del tipo van der Waals.

Puentes de Hidrógeno: los puentes de hidrógeno son interacciones atractivas entre un átomo de hidrógeno de un fragmento molecular X-H (X es más electronegativo que H) y un átomo o grupo de átomos en la misma o distinta molécula (Y), para la cual existe evidencia de la formación de un enlace.³⁸ Las fuerzas involucradas en la formación de un puente de hidrógeno incluyen aquellas de origen electrostático, de transferencia de carga (formación parcial de un enlace covalente) y fuerzas dispersivas de London (la figura 5.3e muestra como la acetona y el metanol actúan como aceptores de puentes de hidrógeno del tipo C-H...O).

El ángulo X-H...Y es idealmente de 180° y entre más cercano a este valor se encuentre, es más fuerte la interacción, esto puede explicarse considerando que para un puente de hidrógeno típico (R-O-H...O-R) parte de la densidad electrónica de un par de electrones no enlazantes en el aceptor se deslocaliza en el orbital sigma de antienlace en el fragmento donador $nY \rightarrow \sigma_{XH}^*$.³⁹ También puede considerarse que la geometría de 180° es la que mejor permite actuar al H como una pantalla entre las cargas negativas de los átomos X y Y.⁹

La tendencia del ángulo X-H...Y hacia 180° puede explicarse también considerando que el componente electrostático principal es el momento dipolar y que el ángulo de 180° permite maximizar la interacción (ecuación 3), esta aproximación es adecuada para distancias largas ($r > 5 \text{ \AA}$),⁴⁰ sin embargo no lo es para distancias cortas ($r < 3 \text{ \AA}$) debido a la perturbación de la nube electrónica que sufre la molécula donadora de puente de hidrógeno a causa de la molécula aceptor. La descomposición de la energía de interacción

es una herramienta teórica útil en este sentido y se observa que para distancias pequeñas ($r < 3 \text{ \AA}$) los términos de repulsión por intercambio (EX), correlación (CORR), transferencia de carga (CT) y polarización (P) aumentan con relación al término de interacción electrostática (ES). En general los términos asociados a la deslocalización electrónica (CT y P) son más importantes para los puentes de hidrógeno más fuertes (covalencia),³⁹ mientras que para los enlaces más débiles la interacción electrostática es la dominante, esto permite entender la relación entre la distancia y la energía para las interacciones más fuertes las distancias son más cortas (X–Y) por que la interacción es más covalente.

La importancia relativa de los términos varía dependiendo del tipo específico de aceptor y donador involucrados, la geometría observada puede entenderse entonces como un balance entre los distintos términos (ES, EX, CT, P, CORR), es importante señalar que existen múltiples esquemas de descomposición.³⁹

La fuerza del enlace $\text{H}\cdots\text{Y}$ incrementa con la electronegatividad de X, el uso de técnicas computacionales ha mostrado que la influencia de un campo eléctrico externo puede aumentar o disminuir la energía de interacción de un puente de hidrógeno,⁴¹ este campo eléctrico puede ser resultado del ambiente cristalográfico. Los efectos de los puentes de hidrógeno que pueden ser observados por técnicas espectroscópicas en el espectro de infrarrojo la banda correspondiente al estiramiento X-H muestra un ensanchamiento y corrimiento hacia el rojo. Por otro lado, en RMN de ^1H en solución, la señal del ^1H involucrado se desplaza a frecuencias altas.

Una característica importante del puente de hidrógeno es la llamada cooperatividad σ .⁴² El concepto de cooperatividad implica que un puente de hidrógeno $\text{X-H}\cdots\text{Y}$ se hará más

fuerte cuando un segundo puente de hidrógeno se forma con el grupo X-H ($X'-H\cdots X-H\cdots Y$), dando lugar a un arreglo lineal o cíclico, lo que tiene como consecuencia que las energías de enlace se desvíen de la aditividad.⁴³

Tabla 5.1. Clasificación de Jeffrey del puente de Hidrógeno.⁴⁴

	Fuerte	Moderado	Débil
Naturaleza de la interacción	Covalente	Principalmente Electrostática	Electrostática / Dispersión
Distancias de enlace $H\cdots Y$ Å	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	> 2.2
Alargamiento de X-H Å	0.08 – 0.25	0.02 – 0.08	< 0.02
$H\cdots Y$ contra X-H	$X-H \approx H\cdots Y$	$X-H < H\cdots Y$	$X-H \ll H\cdots Y$
Distancias $H\cdots Y$ Å	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	> 3.2
Direccionalidad ángulo °	Fuerte 170 – 180	Moderada > 130	Débil > 90
Energía de enlace kJmol^{-1} (kcalmol^{-1})	167.5 – 60.8 (40 – 15)	62.8 – 16.7 (15 - 4)	< 4 (16.7)

También las cargas presentes en los grupos aceptor o donador aumentan la fuerza de la interacción dando lugar a tres tipos de puentes de hidrógeno asistidos por carga (CAHB), que son los puentes de hidrógeno asistidos por carga positiva ($X^+-H\cdots Y$) puentes de hidrógeno asistidos por carga negativa ($X-H\cdots Y^-$) y puentes de hidrógeno asistidos por carga negativa ($X^+-H\cdots Y^-$) y puentes de hidrógeno asistidos por carga positiva y negativa (o por carga doble) abreviados normalmente como CAHB (+), CAHB (-) y CAHB (+/-) respectivamente. La conjugación entre los grupos aceptor y donador da origen a los

llamados puentes de hidrógeno asistidos por resonancia (RAHB).⁴² Algunos parámetros estructurales así como un esquema de clasificación se describen en la Tabla 5.1.

Tabla 5.2. Capacidad aceptora de puentes de hidrógeno (pK_{BHX}) y frecuencias de formación de puente de hidrógeno observadas para algunos grupos funcionales.⁴⁵

Aceptores cíclicos (Y = N)	Valores típicos de pK_{BHX}	Frecuencia de formación de puente de hidrógeno con OH (%)
(N-alquil) imidazol	2.72	41
Pyridina	1.86	32
Oxazol	1.67	30
Pirazina	0.92	25
Furano (O)	-0.4	0.5
Éter	1.0-1.2	16
Aceptores acíclicos (Y = O)	Valores típicos de pK_{BHX}	Frecuencia de formación de puente de hidrógeno con OH (%)
Amida	2.2-2.6	48
Cetona	1.2-1.2	39
Sulfona	1.1	37
Sulfonamida	1.0	30
Éter	1.0-1.2	16

Los puentes de hidrógeno son direccionales también en el caso del aceptor, por ejemplo, para la distribución de frecuencia de observación del número de puentes de hidrógeno contra el ángulo para los puentes de hidrógeno del tipo $C=S\cdots H(O/N)$, $C=O\cdots H(O/N)$, $S=O\cdots H$ se observa una tendencia para adoptar ángulos del orden de 105° , 120° y 180° .^{44,45} En los dos primeros casos esto sugiere una direccionalidad relacionada con el par libre en el aceptor, sin embargo para el fragmento $C=O$, se observa múltiples observaciones para ángulos diferentes a 120° . La proclividad de cierto grupo funcional para actuar como aceptor de puente de hidrógeno se ha recopilado para muchos grupos

funcionales de acuerdo a una escala que considera el potencial de la constante de equilibrio para la reacción de formación de un complejo enlazado por puente de hidrógeno (pK_{BHX}) con 4-fluorofenol algunos valores se muestran en la Tabla 5.2, puede verse que en general son más favorecidos los puentes de hidrógeno del tipo O-H...N que los del tipo O-H...O, esto puede entenderse considerando al puente de hidrógeno como una reacción incipiente de transferencia de protón.⁴⁴

Puentes de Halógeno: Un puente de halógeno se forma cuando existe una interacción atractiva entre una región electrofílica de un átomo de halógeno que forma parte de una molécula y una región nucleofílica en otra o la misma entidad molecular y se denota como R-X...Y.⁴⁶ El estudio estructural detallado de este tipo de interacciones, conocidas anteriormente como enlaces de transferencia de carga, comenzó en 1954 con los trabajos del ganador del premio Nobel Odd Hassel,⁴⁷ aunque este tipo de interacciones eran conocidas desde el siglo XIX.⁹ El análisis de datos estructurales derivados de CSD en el periodo de 1979-1994 permitió establecer la direccionalidad de este tipo de interacciones y su posterior uso en IC.^{48,49} La naturaleza de esta interacción ha sido investigada mediante técnicas computacionales mostrando que el potencial electrostático molecular puede ser usado para entender las características del puente de halógeno,⁵⁰ aunque estudios recientes sugieren que la direccionalidad es resultado de la energía de repulsión por intercambio, esto puede visualizarse como resultado de la forma de oblato del átomo de halógeno cuando esta enlazado para Cl, Br y I.⁵¹ Un resultado positivo es que muchos tipos de interacciones comienzan a asociarse, a un nivel fundamental, con el carácter anisotrópico de las distribuciones electrónicas en diversos átomos del grupo principal.⁵² El donador R-X del puente de halógeno puede ser orgánico (halogenuro de alquilo, arilo, alquino), un

dihalógeno o un ion halonio (X^+). El aceptor Y puede ser un par de electrones libre en Nitrógeno u Oxígeno o un grupo de átomos como un sistema π o un anión. Idealmente el ángulo $R-X\cdots Y$ tiende a 180° y el aceptor se aproxima a lo largo de la línea del enlace $R-X$.⁴⁵

Competencia y Cooperatividad entre Interacciones Moleculares: Un factor que comienza a cobrar cada vez más importancia en el estudio de las interacciones intermoleculares, es la posible relación de cooperatividad o competencia entre distintos tipos de interacciones y entre tipos parecidos de interacciones. El término jerarquía de los sintones supramoleculares fue introducido por Zaworotko para referirse a la probabilidad de formación de un sintón, en la presencia de grupos que puedan competir por el mismo sitio.⁵³ Cuando una interacción puede coexistir con otra de carácter similar se dice que estas se encuentran aisladas. Recientemente, se ha estudiado la competencia entre puentes de halógeno e hidrógeno mostrando que en moléculas aromáticas ambas interacciones pueden competir por el mismo aceptor.⁵⁴ En el caso en que ambas interacciones compitan por el átomo de oxígeno de un grupo carbonilo de una amida (enlace peptídico) como aceptor como se muestra en la figura 5.5a ambas interacciones son geoméricamente ortogonales.^{55,56} Recientemente fue demostrado como un combinación y posicionamiento adecuado de grupos aceptores y donadores de puentes de hidrógeno pueden conducir a puentes de hidrógenos ortogonales en tres direcciones distintas (figura 5.5b).⁵⁷ En el caso de aceptores π , un estudio teórico mostró que un puente de hidrógeno puede influir en un puente de halógeno, cuando los donadores y aceptores forman parte del mismo sistema π .⁵⁸ Por último, también se ha mostrado que el apilamiento π entre un benceno sustituido

y una piridina puede fortalecer una interacción de puente de hidrógeno con el N de la piridina.⁵⁹

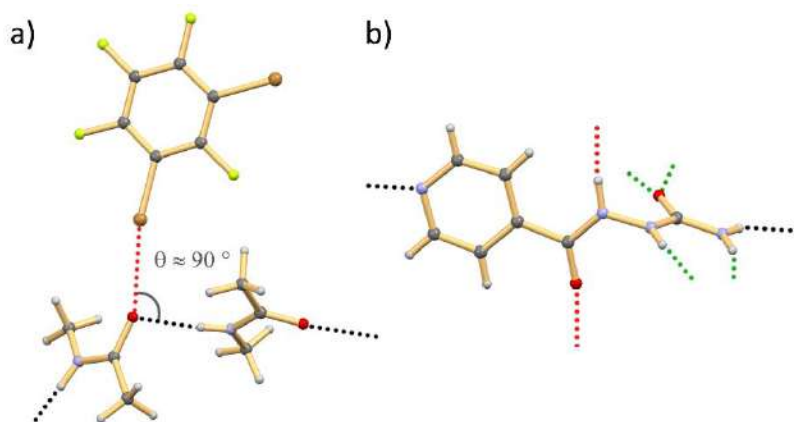


Figura 5.5. Interacciones intermoleculares ortogonales. a) Puentes de hidrógeno y halógeno ortogonales, en ambos casos el oxígeno del grupo carbonilo de la amida actúa como aceptor en estos casos el ángulo entre interacciones tiende a 90° (referencia 56) por lo que se denominan ortogonales, el ángulo correspondiente a la estructura mostrada es de 93.4° . b) Puentes de hidrógeno ortogonales reportados recientemente⁵⁷ por Centore y colaboradores en algunos derivados de hidrazida.

5.5 Rotores Moleculares

En los últimos 50 años la tendencia hacia la miniaturización de máquinas y dispositivos, estimulada en parte por las ideas creativas de Feynman,⁶⁰ ha ampliado el panorama en ciencias como la medicina, biología, química, etc. Un dispositivo molecular se define como un ensamble discreto de componentes moleculares diseñados para realizar una función específica, y una máquina molecular se define como un tipo especial de dispositivo molecular, en el cual los componentes cambian sus posiciones relativas como resultado de un estímulo externo.⁶¹ El giro libre alrededor de enlaces sencillos o de otros tipos ocurre en todos los compuestos químicos a menos que esté impedido por efectos

estéricos o electrónicos. En particular los rotores moleculares se clasifican dentro de los dispositivos moleculares con movimientos espontáneos de tipo mecánico.

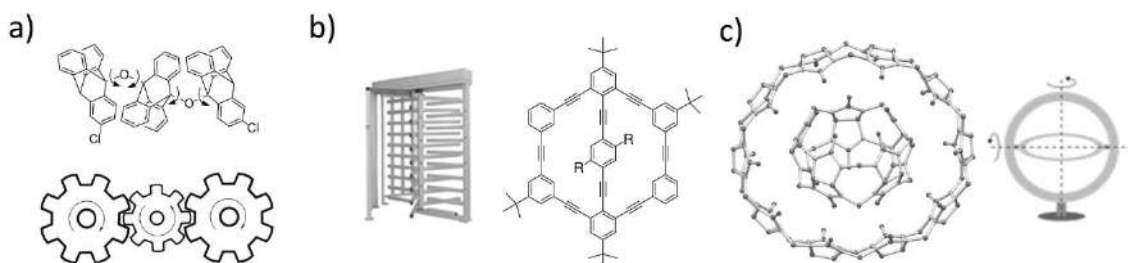


Figura 5.6. Dispositivos moleculares. a) Engranaje molecular. b) Torniquete molecular, cuando el grupo $R = \text{OMe}$ se estima⁶¹ que la barrea para la rotación en solución es de 56.1 kJmol^{-1} ($13.4 \text{ kcalmol}^{-1}$). c) Giroscano asemeja un giroscopio montado sobre una suspensión cardán, el macrociclo interior contiene en el centro un ion cloruro y dos moléculas de agua o hidronio H_3O^+ no mostrados. Los átomos de hidrógeno no se muestran por claridad.

Otros dispositivos en esta clasificación mostrados en la figura 5.6 son torniquetes moleculares, engranes dentados moleculares, engrane molecular, trinquete molecular y giroscano (gyroscane).⁶¹ Parte del interés en estos sistemas resulta de la potencial aplicación de movimientos correlacionados en esta clase de sistemas para transmitir información a nivel molecular.¹ Los componentes que conforman a los rotores moleculares se muestran en la figura 5.7 de acuerdo a la clasificación de Michl son: el *núcleo* (o rotador) que es la parte de la molécula que gira, *estátor* que es parte estacionaria de la molécula y los *ejes* que son la parte de la molécula que une el núcleo con el rotor.⁶²

Los rotores moleculares son diseñados para presentar movimiento rotacional del núcleo, el movimiento rotacional fue elegido como punto de partida en los estudios pioneros de García Garibay ya que es un movimiento presente en muchas maquinas macroscópicas, al lo largo del trabajo se hace énfasis solamente en el movimiento rotacional del núcleo

“dinámica” y se omite mencionar otra clase de movimientos presentes como el vibratorio, de pedaleo, el movimiento rotacional en metilos o traslacional de huéspedes todos ellos también pueden encontrarse presentes en algunos casos.

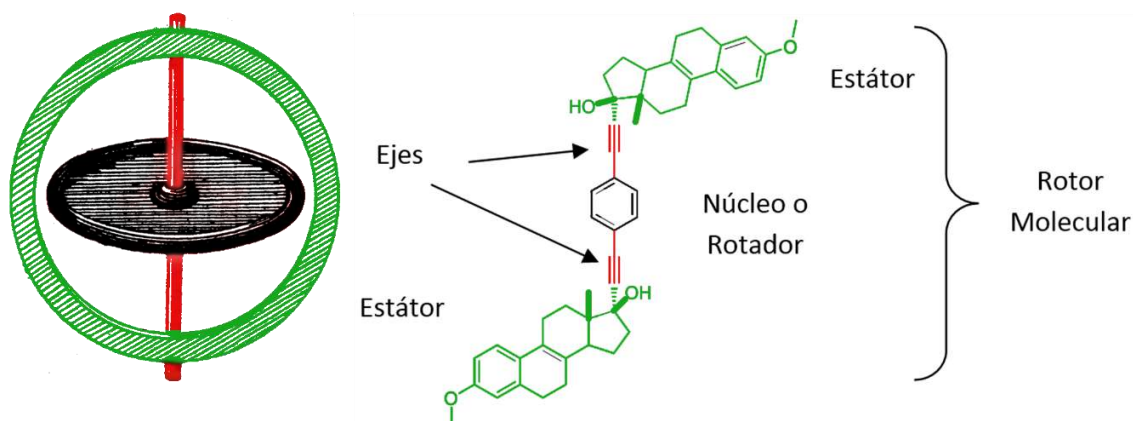


Figura 5.7. Rotor molecular. Izquierda) Se muestra un giroscopio cuyos componentes son: disco rotario en negro, eje en rojo y marco en verde. Derecha) Rotor molecular, el núcleo o rotador se muestran en color negro, estatores en verde y en color rojo los ejes de forma análoga al giroscopio.

Influencia del Estátor: En el estudio de los rotores moleculares cristalinos, cada parte de la molécula posee una función específica, el principal papel del estátor es proveer de protección estérica al núcleo. El estátor que más se ha investigado en la última década (2002-2012) es el derivado del trifenilmetano, ya que al ser una molécula voluminosa, se espera que brinde protección estérica al núcleo de fenileno. También se espera que los rotores moleculares con forma de “pesa” (dumbbell) conduzcan a un arreglo cristalino empaquetado de forma menos compacta que moléculas con una forma más regular y que el espacio libre permita los cambios conformacionales del núcleo.¹ Como consecuencia de la tendencia de estas moléculas a formar empaquetamientos menos densos, a menudo

se observa la formación de clatratos, estos se caracterizan por ser compuestos cristalinos en los cuales una molécula forma una red que rodea a un segundo tipo de molécula.

En la Figura 5.8 se muestran algunos de los rotores moleculares con estatores basados en el trifenilmetano y ejes de alquino junto con valores para: a) La eficiencia del empaquetamiento abreviada como P.E. b) La frecuencia de intercambio de dos sitios relacionados por un salto de 180° abreviada como k_r expresada en Hz a temperatura ambiente y c) El disolvente que se incluye en la red cristalina (líneas punteadas). La P.E. se calcula dividiendo el volumen de las moléculas o iones dentro de la celda unitaria entre el volumen de la celda unitaria. Las diferencias entre cada rotor mostrado en la figura 5.4a resultan de colocar diversos sustituyentes en las posiciones *meta* de los anillos aromáticos de los estatores.

Se puede observar que en la mayoría de los casos los sustituyentes conducen a un empaquetamiento menos compacto, aunque la relación entre el volumen del sustituyente y la P.E. no es directa, por ejemplo, mientras que los grupos OMe conducen a una P.E. igual al observado en el compuesto no sustituido, los rotores con sustituyentes de *ter*-butilo y fenilo conducen a una P.E. similar. La k_r es mayor en todos los casos comparados con el rotor no sustituido.

Estos efectos también se pueden apreciar en la Figura 5.8b, donde se muestran algunos de los rotores moleculares con estatores basados en el triptíceno y ejes de alquino, reportados previamente, por ejemplo, el rotor molecular “B” presenta dinámica en el estado sólido sin embargo el rotor “C” no presenta dinámica (para la RMN) en el núcleo aun cuando la P.E. para C y B es muy similar.

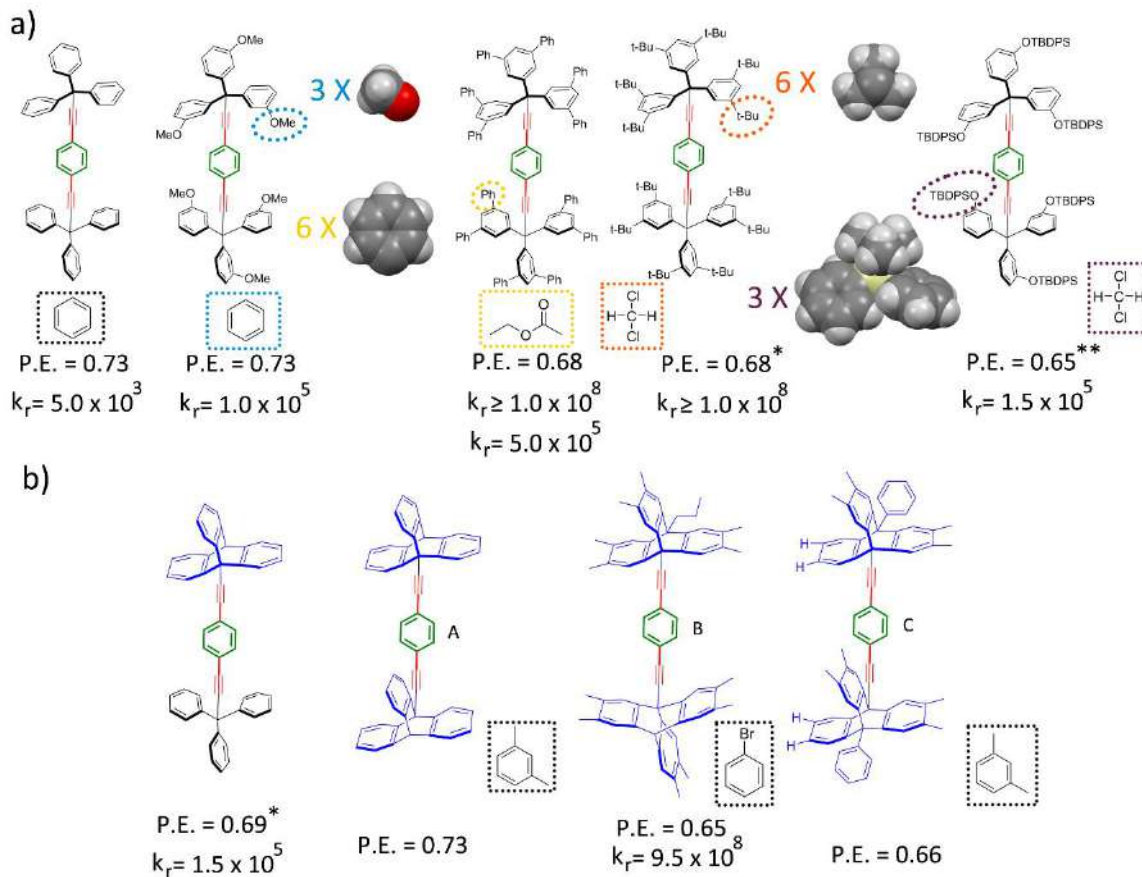


Figura 5.8. Efecto del estátor en la dinámica. a) Rotores moleculares con estátors de trifenilmetano, k_r es la frecuencia de rotación a temperatura ambiente. Los disolventes incluidos en la red se muestran rodeados de líneas punteadas y un sustituyente de cada tipo se muestra en representación “spacefill”. b) Rotores moleculares con estátors de tripticeno, los compuestos sin valor de k_r se reportan en la literatura como estáticos. * La eficiencia de empaquetamiento (P.E.) para el rotor sustituido con ter-butilos considera CHCl_3 , pero la dinámica fue medida en cristales sin disolvente de estructura cristalina desconocida. En el caso del rotor molecular con estátors tanto de trifenilmetano como de tripticeno el P.E. incluye CHCl_3 , pero la dinámica fue medida en cristales sin disolvente para los cuales el patrón de difracción presenta coincidencias sustanciales con el solvato. ** La P.E. obtenida del modelo cristalográfico no considera el disolvente, el análisis mediante DSC y TGA muestra eventos consistentes con la pérdida de CH_2Cl_2 . Valores tomados de la referencias 1, 57, 58, 59.

La influencia de la P.E. tampoco se observa directamente en la k_r , por ejemplo, la k_r es de la misma magnitud para el caso del OMe y el OTBDPS⁶³ mientras que la P.E. es menor en el segundo caso. Para los rotores con sustituyentes fenilos y ter-butilos que presentan una P.E. idéntica, uno de los sitios cristalográficamente distintos del fenileno posee una frecuencia de intercambio considerablemente menor.⁶⁴

Aunque las diferencias en comportamiento de los diversos rotores pudieran deberse al número y naturaleza del disolvente incluido, resulta claro que el volumen libre en estas estructuras no siempre se encuentra disponible para el núcleo. Es decir, la estrategia de síntesis de rotores moleculares basada en un aumento progresivo en la protección estérica del núcleo es efectiva en generar un empaquetamiento menos compacto; sin embargo, esto no se refleja en todos los casos en una dinámica más elevada. Por último, el rotor con una arquitectura mixta incorporando estatores de tripticeno y trifenilmetano⁶⁵ muestra un empaquetamiento menos denso y dinámica más elevada comparado con los rotores no sustituidos. De forma adicional se incrementó su solubilidad comparada con el derivado de tripticeno, solucionando un problema que a menudo complica el estudio estructural detallado de estos sistemas, ya que se han reportado ejemplos de rotores moleculares basados en tripticeno para los cuales no fue posible obtener cristales de un tamaño adecuado para su estudio mediante difracción de monocristal debido a su insolubilidad.

Influencia del Estátor: El tamaño y la simetría del núcleo juegan un papel muy importante en la dinámica de un rotor molecular. En un estudio realizado empleando rotores moleculares basados en trifenilsililetinilenos se determinó la frecuencia de intercambio rotacional para núcleos derivados de: benceno (C_2), [2.2.2]bicyclooctano (C_3), cubano (C_3) y closocarborano (C_5), observándose en general que la barrera rotacional

disminuía conforme aumenta la simetría del núcleo.⁶⁶ Esto está de acuerdo con consideraciones de empaquetamiento compacto ya que las jaulas supramoleculares que es el término introducido por Garcia Garibay para referirse al espacio que generan alrededor del núcleo los estatores, las jaulas supramoleculares tienden a adaptarse de forma uniforme a la forma del núcleo (Figura 5.9).

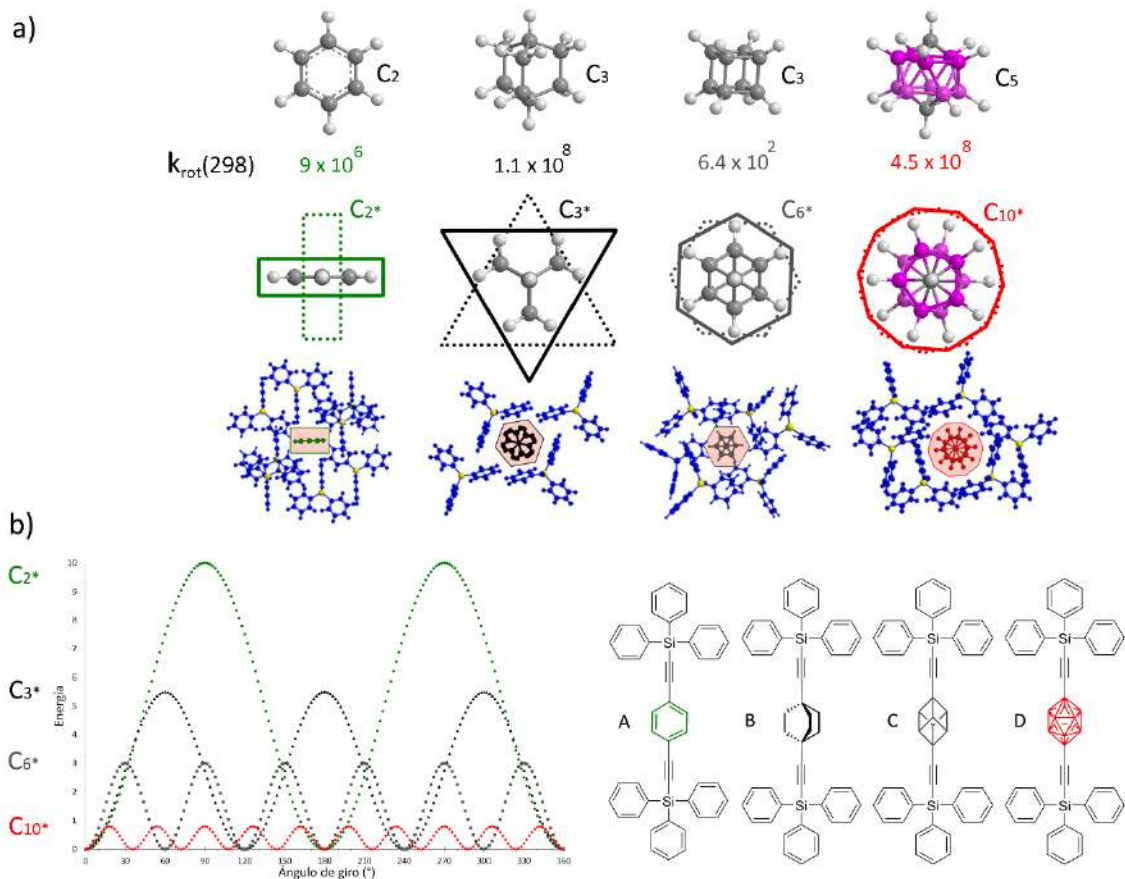


Figura 5.9. Efecto de diferentes núcleos en la dinámica⁶⁰ para un grupo de rotores moleculares (A-D) con los mismos estatores. a) Estructura de los núcleos derivados de benceno, [2.2.2]bicyclooctano, cubano y closocarborano. El asterisco (C_n^*) se refiere a la simetría de un plano hipotético perpendicular al el eje del rotor molecular mostrado con líneas continuas, la simetría del estado de transición rotacional considerando el plano se muestra con líneas punteadas, las frecuencias de giro a temperatura ambiente en Hz y el empaquetamiento alrededor de los núcleos. b) Potencial idealizado con n mínimos y máximos en el cual se considera una disminución en la barrera rotacional conforme aumenta la simetría del núcleo y fórmula estructural de los rotadores moleculares basados en trifenilsililetinilenos (A-D).

En esta aproximación de red rígida, la curva de energía potencial rotacional para un núcleo con simetría C_n tendrá un número 'n' de mínimos y máximos y la magnitud de la barrera rotacional disminuye ya que la forma del estado de transición rotacional (marcado en la figura 5.9 en líneas punteadas) coincide mejor con la forma de la caja, lo que disminuye la barrera energética. Sin embargo, como es común en moléculas con centros de inversión que cristalizan en el grupo espacial P-1,⁶⁷ la mitad de la molécula del rotor molecular con núcleo de [2.2.2]biciclooctano se genera por inversión. La simetría del núcleo es incompatible resultando en un desorden, que considerando las dos posiciones del núcleo desordenado eleva la simetría a C_6 . En caso del empaquetamiento del rotor molecular de cubano con simetría C_3 se observó una dinámica considerablemente menor a la esperada ya que existen dos hidrógenos de estatores vecinos que impiden una dinámica elevada.

Influencia del Ambiente Cristalográfico:

Un análisis de los principales contactos alrededor de los núcleos revela que en general, para la mayoría de los estatores se observan tanto contactos menores que la suma del radio de van der Waals de los átomos involucrados, como mayores a 3.0 Å; por lo que los cambios de posición del núcleo requieren una oscilación que cambie las dimensiones de la caja supramolecular que rodea al núcleo. Un estudio computacional mostró que para el rotor molecular derivado de trifenilmetano es necesario considerar movimientos correlacionados entre los átomos del núcleo y los de la red cristalina.⁶⁸ Algunos átomos de la red tienen que cambiar hasta en 2.7 Å su posición de equilibrio para obtener una buena correlación entre las energías de activación calculadas y determinadas experimentalmente. En el modelo, el giro del núcleo afecta la posición de átomos hasta una distancia de 17.5 Å del centro del núcleo.

Brújulas Moleculares. El diseño de rotores moleculares que posean núcleos con momentos dipolares, es una característica esencial para poder construir materiales con propiedades novedosas resultado de la respuesta cooperativa de los núcleos. En este sentido una de las estrategias más exitosas es la desarrollada en nuestro grupo de investigación y que consiste en incorporar rotores conteniendo diversos heteroátomos, ya que esto permite mantener un buen balance entre las relaciones de isoestructuralidad con los núcleos de fenileno no sustituidos, el volumen del núcleo y su momento dipolar.⁶⁹ De forma adicional también se han estudiado estas características para diversos núcleos con flúor.⁷⁰

Rotores moleculares Esteroidales.

Se han estudiado hasta la fecha varios rotores moleculares que emplean estatores esteroidales, un esteroide es una sustancia natural o sintética basada en el esqueleto del ciclopentanfenatreno parcial o totalmente hidrogenado también se incluyen en esta categoría aquellos compuesto con ruptura, expansión, contracción o adición de algún anillos, muchos de estos compuestos presentan actividad biológica y están implicados en enfermedades circulatorias, deficiencias hormonales, control de la fecundidad, y se investigan activamente por su uso como insecticidas o agentes anticancerígenos. Como puede verse en la figura 5.10 las frecuencias de rotación a temperatura ambiente varían ampliamente $0.5 - 10^8$ Hz esto refleja las diferencias en cuanto a tamaño y flexibilidad de las jaulas supramoleculares que rodean al núcleo resultado del empaquetamiento cristalino, se pueden calificar las distintas arquitecturas de los rotores como a) macrocíclica en la cual se incluye un puente para litar el giro relativo de los estatores.^{71,72} b) abierta la cual permite variaciones ilimitadas de la disposición relativa de los estatores

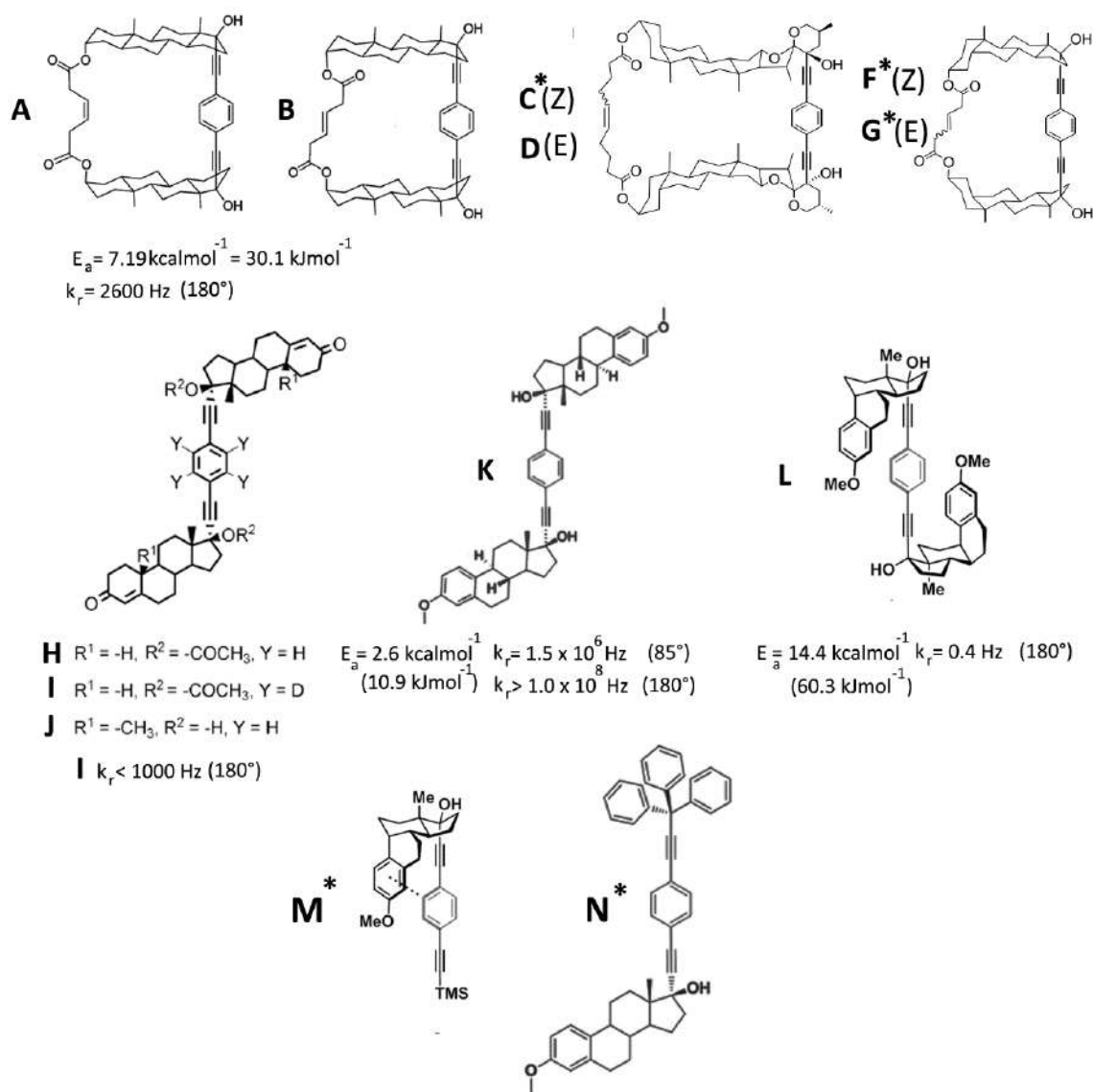


Figura 5.10. Rotores moleculares basados en esteroides con arquitecturas macrocíclicas (A-G), abiertas (H-L) y mixtas (M y N) abiertas. Los compuestos marcados con * son aquellos en que no se tiene reporte de su estructura cristalina, k_r es la frecuencia de rotación a temperatura ambiente, la k_r no fue determinada para los compuestos que no se indican estos valores es y en el caso especial de B por que la k_r esta entre 1000 - 10000 Hz a temperatura ambiente. E_a es la energía de activación del proceso rotacional con la amplitud en grados indicada en paréntesis. Las redes cristalinas de los rotores moleculares en algunos casos incluyen: cloruro de metileno (A y B), cloroformo (D, J) acetona y DMSO (H, I), DMF (K forma II). Para K existe una forma cristalina caracterizada estructuralmente sin disolvente (forma I).

(entre syn- y anti-).^{73,74,75} c) mixta esta arquitectura incorpora estatores de naturaleza no esteroidal con el potencial de dirigir el empaquetamiento o proporcionar un ambiente menos congestionado en el núcleo.⁷⁶

5.6 Parámetros de desviación con respecto al plano medio de Cremer y Pople.

En las secciones anteriores se han tratado básicamente temas relacionados con la interacción entre moléculas y aspectos particulares acerca de rotores moleculares, sin embargo, debido a la naturaleza esteroidal de algunas de las moléculas presentadas en este trabajo es importante señalar brevemente uno de los métodos más usuales para caracterizar la conformación de anillos de seis miembros ya que si bien existe un número considerable de conformaciones posibles para un anillo de seis miembros, normalmente se reconocen siete conformaciones principales, silla (C), bote (B), sobre (E, sofá ó medio bote), media silla (H), bote torcido (T) y 1,3-diplanar (“bote tornillo”, screw-boat). Siendo la más estable la de silla para el ciclohexano, propuesta como una alternativa a la formula plana de Baeyer por Hermann Sachse en 1890.

Una de las formas más usadas actualmente para describir de forma cuantitativa la conformación de moléculas cíclicas es la propuesta por Cremer y Pople.⁷⁷ En esta, las desviaciones de cada átomo del plano medio se miden mediante el uso de parámetros determinados mediante las ecuaciones 8 y 9⁷⁸ para el caso de ciclos con un número “N” impar de átomos y mediante las ecuaciones 8-10 cuando “N” es un numero par, para describir las conformaciones de un anillo de cinco miembros se necesitan dos parámetros (Q_2 y ϕ_2).

$$Q_m \cos(\phi_m) = \left(\frac{2}{N}\right)^{\frac{1}{2}} \sum_{j=1}^N z_j \cos\left[\frac{2\pi m(j-1)}{N}\right] \quad (Eq. 8)$$

$$Q_m \sin(\phi m) = \left(\frac{2}{N}\right)^{\frac{1}{2}} \sum_{j=1}^N z_j \sin \left[\frac{2 \pi m (j-1)}{N} \right] \quad (\text{Eq. 9})$$

$$Q_{\frac{N}{2}} = N^{-\frac{1}{2}} \sum_{j=1}^N z_j \cos [\pi (j-1)] \quad (\text{Eq. 10})$$

$$m = 2, 3, \dots, \frac{N-1}{2} \text{ para números impares y } m = 2, 3, \dots, \frac{N}{2} - 1 \text{ para números pares}$$

para un anillo de seis miembros tres parámetros (Q_2 , Q_3 y ϕ_2) en este caso estos parámetros también pueden representarse en coordenadas polares, de forma que un cambio conformacional o las transiciones conformacionales de distintas estructuras pueden trazarse de forma continua en la superficie y volumen de una esfera como se muestra en la Figura 5.11. Dependiendo de los sustituyentes o heteroátomos presentes en el anillo, basta con describir un cuarto, la mitad o la esfera completa.

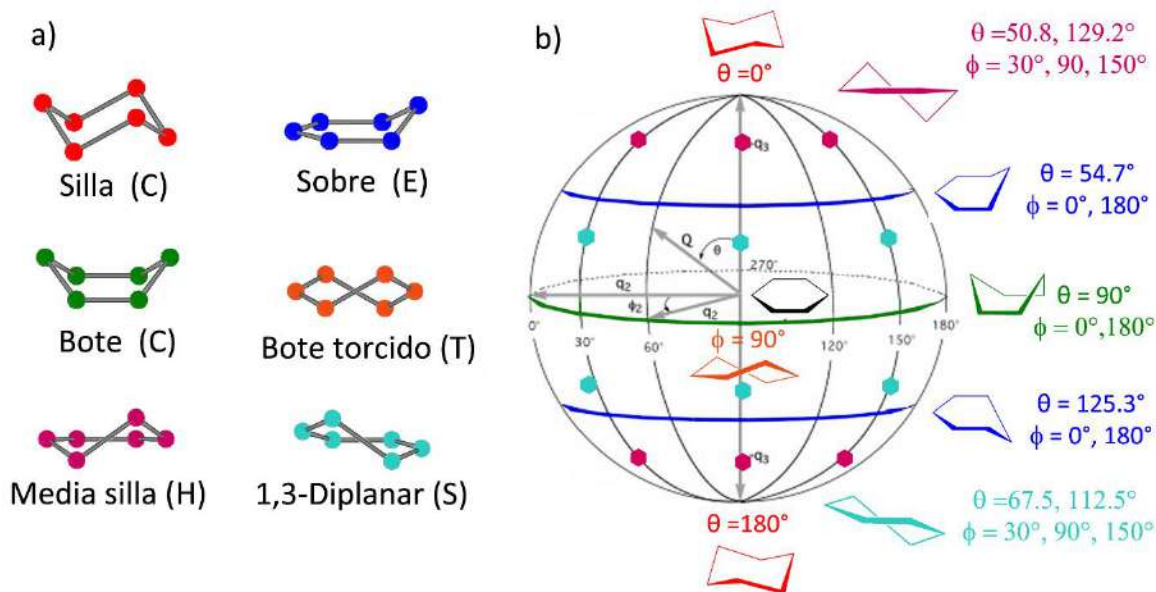


Figura 5.11. a) Principales confórmeros y conformaciones para un anillo de 6 miembros. b) Representación de las posibles conformaciones usando los parámetros de C&P trazados sobre una esfera.

5.6 Sólidos Moleculares Porosos

La mayoría de los materiales nanoporosos se componen de enlaces covalentes reversibles o enlaces de coordinación, tales como los marcos (esqueletos o armazones) metal orgánicos^{15,16} “Metal-Organic Frameworks” (MOF) o los marcos (esqueletos o armazones) covalentes “Covalent Organic Frameworks” (COF).⁷⁹ Por el contrario, los materiales nanoporosos moleculares (MNM) se componen de moléculas orgánicas discretas, entre las cuales sólo hay interacciones no covalentes.⁸⁰ En los últimos años, se han descrito un gran número de MNM orgánicos (cristalinos o amorfos) y se confirmó su porosidad mediante estudios de adsorción de gas (generalmente N₂).

Reportes recientes de MOF y COF proporcionan evidencia experimental de áreas superficiales de más de 5,500 m² por gramo,⁸¹ además del amplio rango de funcionalidades en estos materiales. Dado que los MNM no hacen uso de enlaces covalentes o de coordinación altamente direccionales, se han planteado diversos beneficios potenciales de los sistemas moleculares en comparación con los MOF.⁸¹

Solubilidad: a diferencia de los MOF, los componentes moleculares de los MNM son solubles en disolventes orgánicos lo que en principio pudiera facilitar su transformación a películas delgadas (spin-coating, deep-coating), o su modificación estructural por recristalización. **Cocrystalización:** los cocristales son materiales cristalinos formados por dos o más especies moleculares que se unen mediante interacciones no covalentes, el diseño adecuado de estos sistemas podría permitir emplear la cocrystalización para incluir moléculas con funcionalidades específicas, o para incluir entidades químicamente incompatibles como sitios ácidos ó basicos. **Diversificación sintética:** la posibilidad de un control preciso de propiedades del MNM mediante modificaciones covalentes en la

molécula. **Movilidad:** dado que las conexiones entre moléculas son exclusivamente no covalentes, los MNM tienen el potencial de responder a la absorción de huéspedes de formas que son prohibitivas para los MOF, por ejemplo en el caso de los MOF debe conservarse los enlaces de coordinación o de otra manera se generaría un sólido molecular mientras que en el caso de los MNM todas las transformaciones inducidas por un huésped generan un sólido molecular, los MNM tienen un potencial uso como sensores o para atrapar contaminantes atmosféricos. **Quiralidad:** Es posible obtener moléculas enantioméricamente puras con configuraciones opuestas que garanticen arreglos cristalinos no centrosimétricos.

Otra característica atractiva de estos sistemas es la variedad de arquitecturas capaces de formar arreglos cristalinos porosos, como moléculas orgánicas con cavidades presentes (porosidad intrínseca), moléculas orgánicas pequeñas como el compuesto de Dianin (4-p-hidroxifenil-2,2,4-trimetilcromano indicado como A en la figura 5.12) péptidos o complejos de coordinación (Figura 5.12). En general las moléculas tienden a empaquetarse estrechamente en sólidos moleculares, por lo que resulta raro⁸² encontrar cristales orgánicos con canales abiertos o huecos mayores a 25 \AA^3 . En algunos casos, la molécula actúa como anfitrión de un disolvente presente durante la cristalización formando un complejo de inclusión. Aunque a menudo la eliminación de las moléculas de disolvente conduce al colapso de la red cristalina, en ocasiones es posible generar materiales orgánicos análogos a las zeolitas y MOF. Para probar la porosidad es necesario recurrir a experimentos de adsorción reversible de gases o demostrar la permeabilidad de la red cristalina por ejemplo mediante la adsorción de I_2 o mediante el intercambio de iones (o disolvente).⁸²

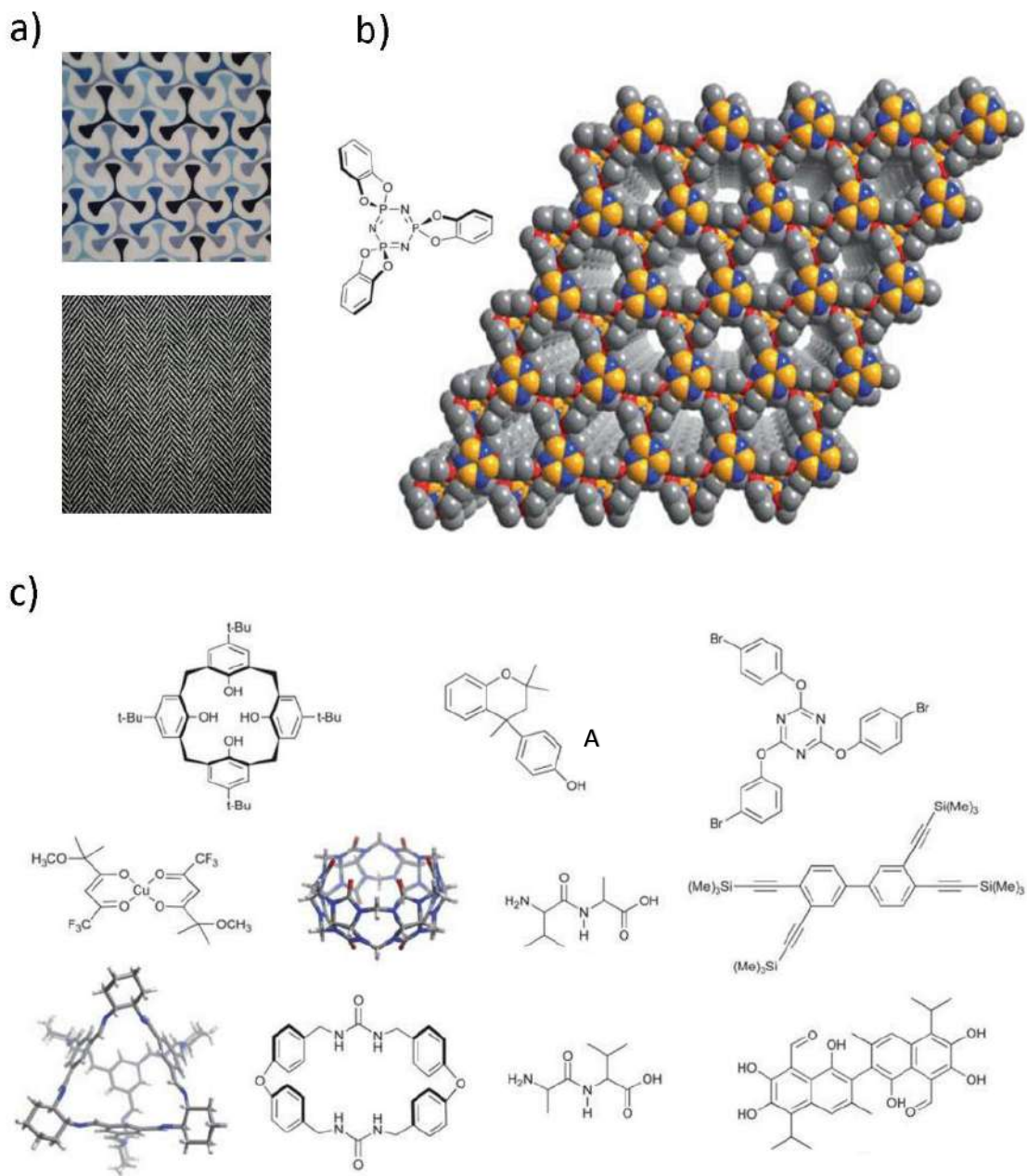


Figura 5.12. Sólidos moleculares porosos. a) Patrones textiles que muestran como la forma del elemento repetitivo puede conducir a empaquetamientos compactos en mayor o menor medida. b) Estructura molecular y diagrama de empaquetamiento de una de las formas cristalinas del tris(o-fenilendioxi)ciclotrifosfaceno. c) Diversas estructuras moleculares que forman materiales nanoporosos moleculares.

6. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

6.1 Objetivo General

Diseño, síntesis y caracterización de rotores moleculares que permitan un control preciso de la dinámica en el estado sólido.

6.2 Objetivos Particulares

a) Sintetizar y caracterizar rotores moleculares con estatores de Levonorgestrel, Noretisterona y análogos al Estradiol, el diseño de estos, se basa en que puedan presentar un arreglo cristalino similar al del rotor derivado de mestranol y permitan analizar la influencia de los cambios introducidos en la dinámica.

b) Sintetizar y caracterizar rotores moleculares que puedan ser incorporados en redes metal orgánicas, en las cuales el núcleo presente una dinámica más elevada con respecto a lo reportado previamente.

c) Diseñar y sintetizar moléculas capaces de presentar arreglos cristalinos porosos empleando el Etinilestradiol y el Levonorgestrel, para explorar el empleo de la estrategia tectónica de Wuest empleando esteroides como núcleo.

6.3 HIPÓTESIS

Se puede generar la hipótesis de que los rotores moleculares derivados de levonogestrel, noretisterona y derivados del mestranol propuestos en este trabajo pueden generar un empaquetamiento similar al observado previamente en la estructura del rotor molecular de mestranol, que la interacción débil de tipo O-H \cdots π sea sustituida por un puente de hidrógeno entre el OH(17) y el C=O (3), o el OH(17) y el OH(3) y que las modificaciones estructurales permitirán obtener un mecanismo de control directo de la dinámica rotacional.

La modificación incorporando ejes de alquino para los derivados de quinolina y ácidos *meta*- y *para*- benzoicos permitirá una dinámica rotación elevada con relación a lo reportado previamente.

La red de puentes de hidrógeno formada en el caso del derivado de 2-metilbut-3-in-2-ol permitirá la formación de complejos de inclusión como un mecanismo para controlar la dinámica rotacional en el núcleo, de forma análoga a sistemas enlazados covalentemente.

7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Rotores moleculares esteroidales

El estudio de diversos sistemas esteroidales con interés biológico ha dominado la investigación relacionada con estos compuestos.⁸³ No obstante, estas interesantes moléculas también han sido utilizadas para generar diversos tipos de sólidos cristalinos y materiales tales como: complejos de inclusión;⁸⁴ geles;⁸⁵ dendrímeros;^{86;87,88} materiales ferroeléctricos^{89,90} y cristales líquidos.⁹¹ Su amplio uso en el diseño y la síntesis de materiales es fruto de sus características únicas a nivel molecular y su empaquetamiento cristalino⁹² como se resume en la Tabla 7.1.

La presencia de múltiples centros estereogénicos se refleja en que estos compuestos cristalizan en el subconjunto de grupos espaciales conocido como de Sohncke, (el 85% en $P2_1$ y $P2_12_12_1$), llamados así por Leonhard Sohncke quien los describió por primera vez, en el siglo XIX.¹² Este subconjunto incluye grupos espaciales sin centro de inversión (no centrosimétricos) y grupos espaciales con ejes polares. Por otro lado, las moléculas que cristalizan en grupos espaciales no centrosimétricos pueden presentar propiedades tipo óptica no lineal,^{93,94} mientras que los grupos polares pueden presentar fenómenos como la ferroelectricidad y la piroelectricidad.⁸

La cristalización de algunas moléculas en grupos espaciales de alta simetría conduce, en algunos casos, a cristales porosos o que contienen canales de un volumen considerable.^{95,96,97} Además, su flexibilidad conformacional, modulable mediante la incorporación de grupos funcionales, ha sido ampliamente explotada en el contexto de la química medicinal, lo que los hace muy atractivos en el campo de la ingeniería de

cristales,⁹² al igual que la conocida tendencia a formar arreglos helicoidales denominados cabeza-cola. Aunque fenómenos como el polimorfismo y pseudo-polimorfismo han sido estudiados ampliamente para algunos esteroides⁹⁸ y son propiedades fundamentales en el ámbito farmacéutico, en el contexto de la ingeniería de cristales se han considerado un inconveniente.⁹ En contraste, en años recientes el interés en la predicción de estructuras cristalinas ha mostrado al polimorfismo como una oportunidad de modular distintas propiedades⁹⁹ que podrían ir desde el punto de fusión hasta la dinámica de núcleo en el caso de rotores moleculares.⁷⁰

Tabla 7.1. Características Clave de los Esteroides en el contexto de materiales.^{9,92,94,94}

Nivel molecular	Nivel Supramolecular	Aplicación
Múltiples centros esterogénicos	Cristalizan en grupos espaciales no centro-simétricos	Óptica no lineal ^b
	Grupos espaciales polares	Ferroelectricidad, Piroelectricidad ^c
Flexibilidad y rigidez modulable	Grupos espaciales de alta simetría ^a	Formación de sólidos porosos
	Arreglos supramoleculares de tipo cabeza cola	Ingeniería de Cristales
	Polimorfismo	Cambio en propiedades
Funcionalización variable del esqueleto esteroideal	Mesógenos / gelantes	Cristales líquidos / Geles

^a Grupos espaciales de alta simetría P6₁. ^b Grupos espaciales no centrosimétricos P1 y P2₁2₁2₁. ^c Grupos espaciales polares P2₁, C2, P3₂.

La forma de bastón (calamítica) de los esteroides además de los diversos grupos funcionales los hacen atractivos para el diseño de cristales líquidos y gelantes. Por lo anterior, y en continuación con estudios previos realizados en el grupo, resultó de interés el uso de esteroides como sustituyentes voluminosos alrededor del núcleo en el diseño de

rotores moleculares.⁷¹⁻⁷⁴ Por lo que se consideró explorar nuevas arquitecturas esteroidales en la construcción de rotores moleculares, como materiales que pueden presentar funciones eléctricas, ópticas y dieléctricas prometedoras. A largo plazo, se espera que el estudio de los rotores moleculares conduzca a un mejor entendimiento de la relación estructura/propiedades en el estado sólido que permita diseñar las llamadas máquinas moleculares cristalinas.¹

7.1.1 Rotores moleculares derivados de levonorgestrel y noretisterona

En estudios previos se describió la síntesis y caracterización en estado sólido mediante difracción de Rayos-X en monocristal y polvos, así como RMN en el estado sólido, del rotor molecular derivado del acetato de la noretisterona, y etisterona,⁷³ conteniendo CHCl_3 y DMSO/Acetona, respectivamente. En ambos casos se observó una disposición *anti* de los fragmentos esteroidales; además, cada núcleo está rodeado de cuatro estatores esteroidales y diversas moléculas de disolvente ver figura 7.1. Mediante estudios detallados de RMN en estado sólido (CP-MAS, NQS y H^2 spin eco cuadrupolar) se determinó que este empaquetamiento no permite una dinámica elevada del núcleo.⁷³ Por otro lado, el empaquetamiento cristalino del rotor molecular derivado del mestranol (figura 7.1) conduce al aislamiento de los núcleos y permite una dinámica elevada y correlacionada de los mismos.⁷⁴

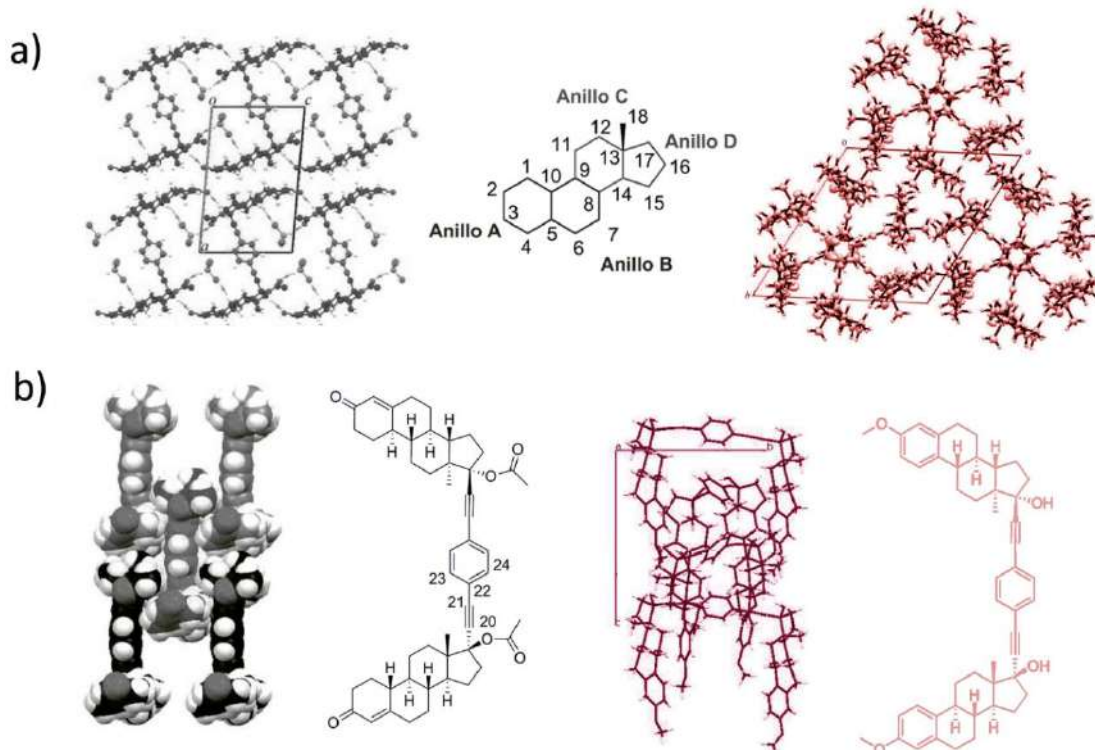


Figura 7.1. Estructura cristalina de los rotor moleculares derivados de acetato de noretisterona y mestranol. a) Empaquetamiento en capas observado para el derivado de noretisterona (izquierda), esquema de numeración de los esteroides (centro) empaquetamiento en columnas observado para el derivado de mestranol (derecha). b) La presencia de estatores de moléculas vecinas no permite una dinámica en el núcleo (izquierda) para el caso del rotor molecular derivado de la noretisterona. El arreglo en columnas observado para el derivado de mestranol permite un movimiento rotatorio correlacionado de frecuencia elevada (derecha).

Por lo anterior, decidimos analizar las interacciones intermoleculares del rotor molecular derivado del mestranol.⁷⁴ Como se presenta de forma simplificada en la figura 7.2, existen dos puentes de hidrógeno, uno clásico y uno del tipo $O-H \cdots \pi$ que ayudan a estabilizar el empaquetamiento observado. Por lo que se puede generar la hipótesis de que el levonogestrel y la noretisterona pueden generar un empaquetamiento similar al observado previamente en la estructura del rotor molecular de mestranol Considerando que:

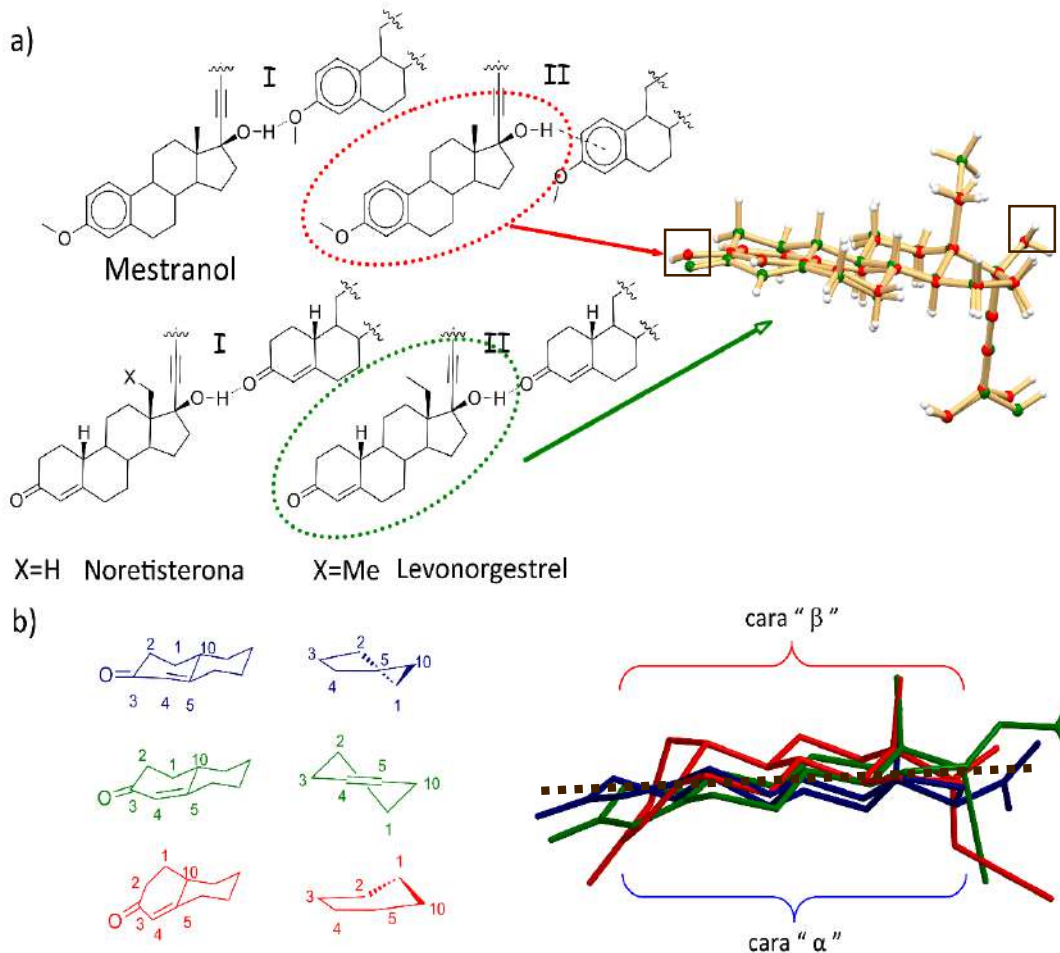


Figura 7.2. Simplificación de la estructura del rotor molecular derivado de mestranol a las interacciones por puente de Hidrógeno (claves). a) Interacciones observadas para el rotor molecular del mestranol (circulo rojo) e interacciones que pueden sustituirlas si se remplazan los estatores por levonorgestrel ó etisterona (circulo verde) I puente de hidrógeno O-H...O-C que intercambia por un puente de hidrógeno O-H...O=C, II puente de hidrógeno O-H... π que intercambia por un puente de hidrógeno O-H...O=C. No se muestra la totalidad de la estructura del rotor molecular, a la derecha se muestra la compatibilidad de forma de los estatores esteroidales (imitación de la forma), la posición de los grupos formadores de puentes de hidrógeno presenta una gran similitud (cuadros café). b) Flexibilidad conformacional útil en caso de ser necesario optimizar la geometría de los puentes de hidrógeno O-H...O=C, las conformaciones observadas para análogos de la noretisteona, sobre 1α (azul), media silla $1\alpha 2\beta$ (verde), sobre 1β (rojo), la posición del grupo aceptor de hidrógeno se modifica hasta en 3 Å con respecto al plano medio de la molécula (aproximadamente sobre la línea café), cara- α de la molécula es aquella que se encuentra del lado opuesto al metilo dieciocho y la cara- β de es la que se encuentra del mismo lado.

- a) Una de las interacciones es un puente de hidrógeno no clásico O-H $\cdots\pi$.
- b) La forma y el tamaño de ambas moléculas (estradiol y noretisterona) es parecida, la compatibilidad de la forma molecular y las principales características donadoras y aceptoras entre sí se muestran en la Figura 7.2.
- c) La flexibilidad en el fragmento de dietinilfenileno es parecida.
- d) El anillo A de los estranos del tipo Δ^4 -3-ona es altamente flexible en el contexto del empaquetamiento cristalino, en particular, si no se encuentra presente el metilo en la posición 19.¹⁰⁰

Lo que permite que puedan compartir características como la disposición *syn* entre los fragmentos esteroidales y una geometría parecida entre ambas estructuras para el núcleo y los ejes, por lo que se puede decir que la noretisterona imita la forma molecular del mestranol. Se espera además que la interacción débil de tipo O-H $\cdots\pi$ sea sustituida por un puente de hidrógeno entre el OH(17) y el C=O (3).

7.1.1.1. Síntesis y caracterización espectroscópica

El levonorgestrel **1** es un progestágeno sintético de acción prolongada debido a que su desactivación metabólica es lenta porque los sistemas biológicos reconocen compuestos con metilos en la posición 13.¹⁰¹

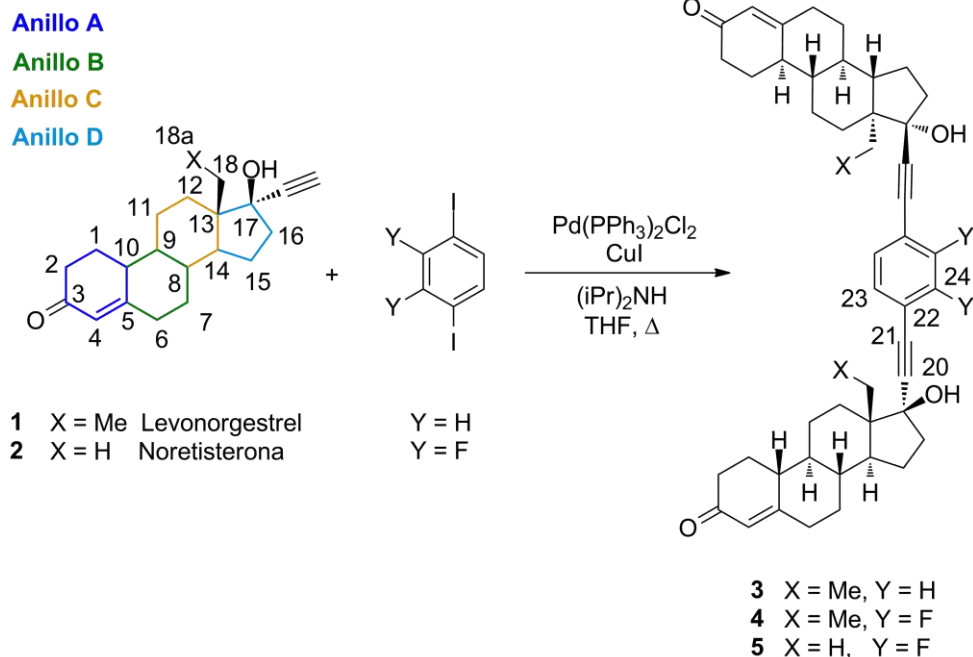
La noretisterona **2** es un progestágeno sintético usado para tratar diversos desordenes ginecológicos y en algunas píldoras anticonceptivas. Esta molécula fue sintetizada por primera vez en México en 1951.¹⁰² Ambos derivados se encuentran disponibles comercialmente y la diferencia principal entre las dos estructuras es la presencia de un grupo metilo unido en el átomo de carbono número dieciocho. Ambos esteroides carecen

del Me-19, (que estaría unido al carbono diez) una diferencia, tan sutil como importante en términos conformacionales, haciendo más difícil la inversión del anillo A.¹⁰⁰

Los rotores **3**, **4** y **5** fueron sintetizados mediante un acoplamiento cruzado de Sonogashira catalizado por Paladio, entre el esteroide correspondiente y 1,4-diyodobenceno o 2,3-difluoro-1,4-diyodobenceno, en atmósfera inerte (Esquema 7.1) en rendimientos de buenos (80% (**3**) 82% (**4**)) a moderados (40% (**5**)). También se forman en la reacción los productos de homoacoplamiento (alrededor del 10%).

Los espectros de masas de alta resolución de los productos **3**, **4**, **5** obtenidos por el método de APCI-TOF mostraron picos para los iones moleculares en $[M(\mathbf{3})+H]^+$ m/z: 699.4407 (calc. 699.4401), $[M(\mathbf{4})+H]^+$ m/z: 735.4219 (calc. 735.4218) y $[M(\mathbf{5})+H]^+$ m/z: 707.3906 (calc: 707.3907).

Los espectros de infrarrojo de los compuestos **3**, **4** y **5** mostraron bandas a 1673, 1655, 1660 cm^{-1} , que corresponden al grupo carbonilo α,β -insaturado, respectivamente. En el caso de **4** y **5** se observa un corrimiento a menores números de onda del valor esperado de 1680 cm^{-1} para esteroides del tipo Δ^4 -3-ona, debido a puentes de hidrógeno intermoleculares entre los hidroxilos en la posición diecisiete y el grupo carbonilo en tres.¹⁰³ También se observan bandas anchas en 3400, 3384 y 3375 cm^{-1} , de acuerdo a los valores esperados para los grupos funcionales hidroxilo que forman puentes de hidrógeno (O-H \cdots O=C). La banda correspondientes al triple enlace solo se observó claramente para el compuesto **5** (2166 cm^{-1}), esto es debido probablemente a que la intensidad de la señal asociada a esta vibración es pequeña, porque el cambio en el momento dipolar sería pequeño.

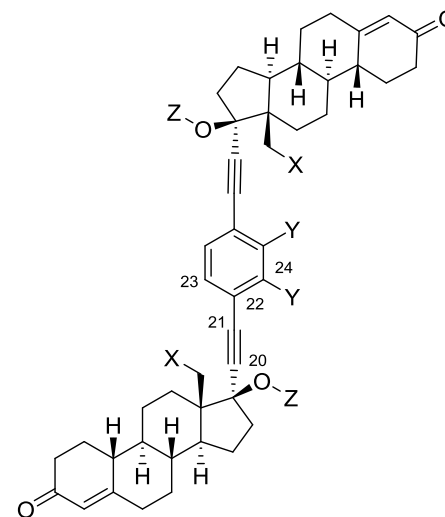
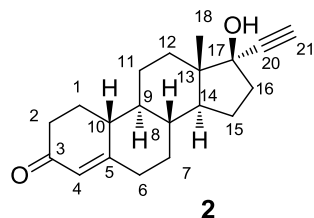
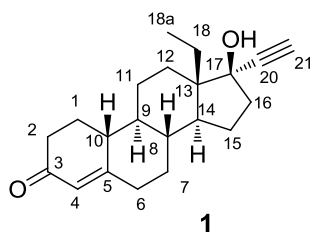


Esquema 7.1. Ruta de síntesis de los compuestos **3-5**.

Los rotosres moleculares **3**, **4** y **5** fueron caracterizados mediante RMN de ^1H , ^{19}F , ^{13}C en disolución. Los espectros fueron asignados por comparación con el compuesto de partida o compuestos previamente reportados en la literatura.^{100,104,73} En la Tabla 7.1 se resumen las señales de RMN de ^{13}C de los compuestos **3**, **4** y **5**. Los desplazamientos químicos correspondientes al fragmento esteroidal (C1-C18a) de los compuestos **3** y **4** muestran desplazamientos químicos similares, $|\Delta\delta| = 0.08 - 0.73$ a los reportados para el Levonorgestrel.¹⁰⁰ Debido a la libre rotación en disolución, los compuestos **3** y **4** muestran 23 y 24 señales respectivamente, que corresponden a la mitad de la molécula. El cambio importante en el desplazamiento químico de la señales de los carbonos 20 y 21 (94.9, 101.7 y 85.8, 78.0 ppm, respectivamente) y la aparición de dos y tres (122.8, 113.7 y 131.6, 127.4, 151.0 ppm, respectivamente) nuevas señales correspondientes a los carbo-

Tabla 7.1. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de compuestos **1-6**.

Señal ^{13}C	1^a	3^b	4^b	2^c	5^b	6^b
1	26.57	26.7	26.6*	28.0	26.7	26.8
2	36.53	36.7	36.6	37.6	36.6	36.7
3	199.89	200.1	200.1	203.1	200.0	200.1
4	124.66	124.8	124.7	125.1	124.8	124.9
5	166.51	166.7	166.8	170.9	166.6	166.5
6	35.52	35.6	35.5	36.8	35.6	35.6
7	30.69	30.8	30.7	32.4	30.8	30.9
8	40.91	41.1	41.0	42.6	42.7	41
9	48.91	49.1	49.0	51.2	49.7	49.3
10	42.49	42.6	42.5	44.1	41.2	42.8
11	26.21	26.4	26.3*	27.7	26.4	26.4
12	28.45	29.0	28.8	34.1	32.8	33.4
13	47.97	48.7	48.6	n.a.	47.6*	48.4*
14	50.76	51.3	51.1	50.8	49.3*	48.3*
15	22.45	22.7	22.6	24.1	23.1	23.7
16	39.55	39.8	39.6	40.1	39.0	37.6
17	81.43	82.0	81.8	80.5	80.5	85
18	18.92	19.2	19.1	13.5	13.0	13.8
18 ^a	9.58	9.8	9.65	--	--	90.8
20	87.74	94.9	101.7 (t) ^d	89.0	101.0 (t) ⁱ	90.8
21	74.20	85.8	78.0(t) ^e	75.1	78.3 (t) ^j	86.6
22	--	122.8	113.7(dd) ^f	--	113.8(dd) ^k	122.9
23	--	131.6	127.4(t) ^g	--	127.4 (m)	131.8
24	--	--	151.0(dd) ^h	--	151.2(dd) ^l	



- 3** X = Me, Y = H, Z = H
4 X = Me, Y = F, Z = H
5 X = H, Y = F, Z = H
6 X = H, Y = H, Z = Ac

^a Datos ref. 100, 500 MHz, CDCl_3 . ^b Datos ref. 104, 500 MHz, CDCl_3 . ^c Datos ref. 73, 500 MHz, CD_3OD . ^d Señal triple, J = 1.2 Hz. ^e Señal triple, J = 2.2 Hz. ^f Señal doble de dobles, J = 9.5, 5.1 Hz. ^g Señal triple, J = 2.4 Hz. ^h Señal doble de dobles, J = 254.7, 14.7 Hz. ⁱ Señal triple, J = 1.6 Hz. ^j Señal triple, J = 2.3 Hz. ^k Señal doble de dobles, J = 9.1, 5.5 Hz. ^l Señal doble de dobles, J = 255.0, 14.7 Hz. n.a Señal superpuesta con la señal del disolvente deuterado. * Estas señales son intercambiables.

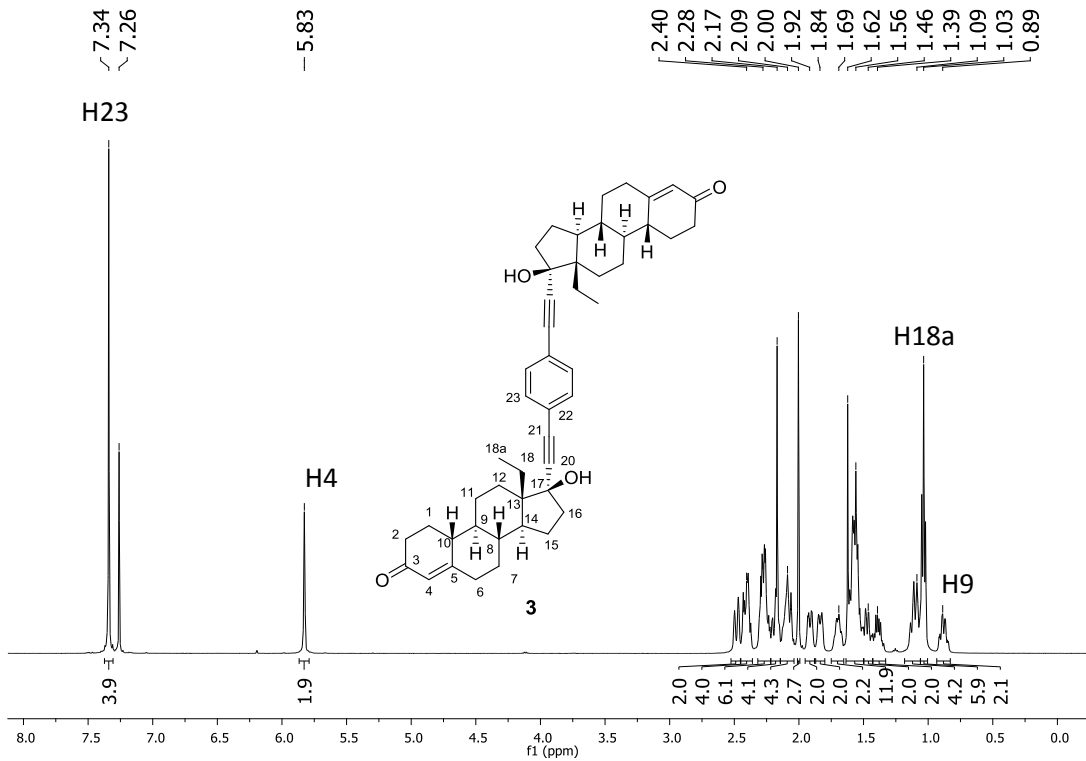


Figura 7.3. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **3** a 500 MHz en CDCl₃.

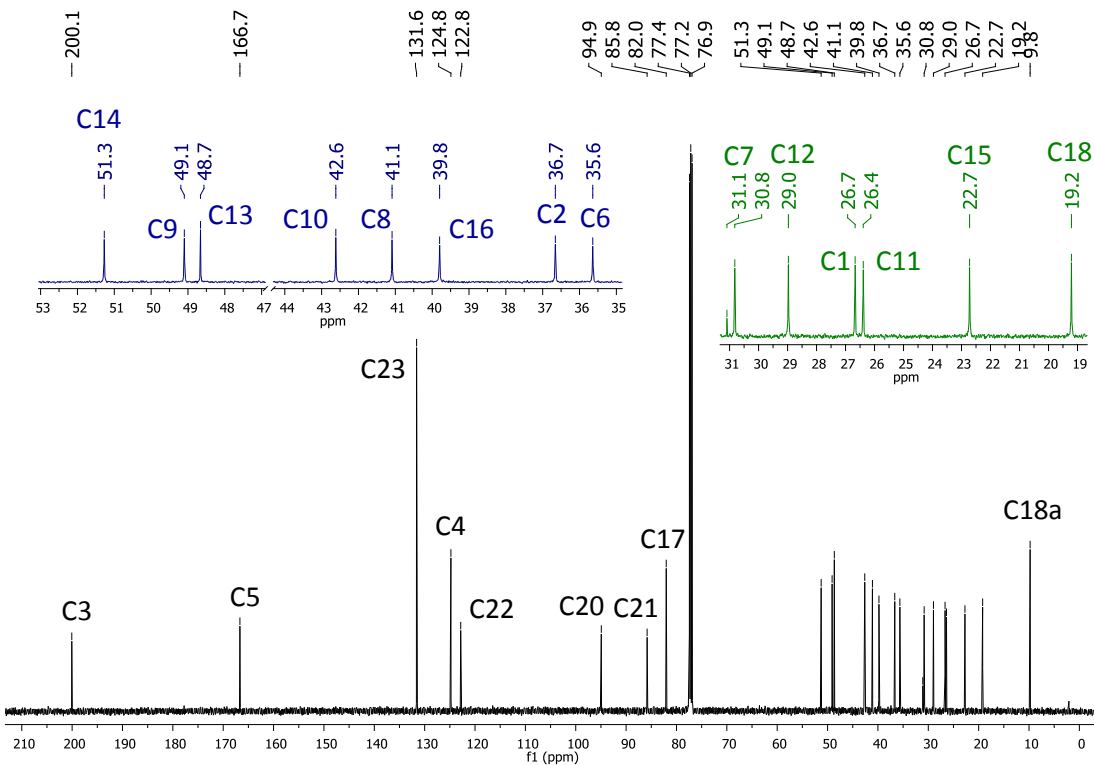


Figura 7.4. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **3** a 126 MHz en CDCl₃.

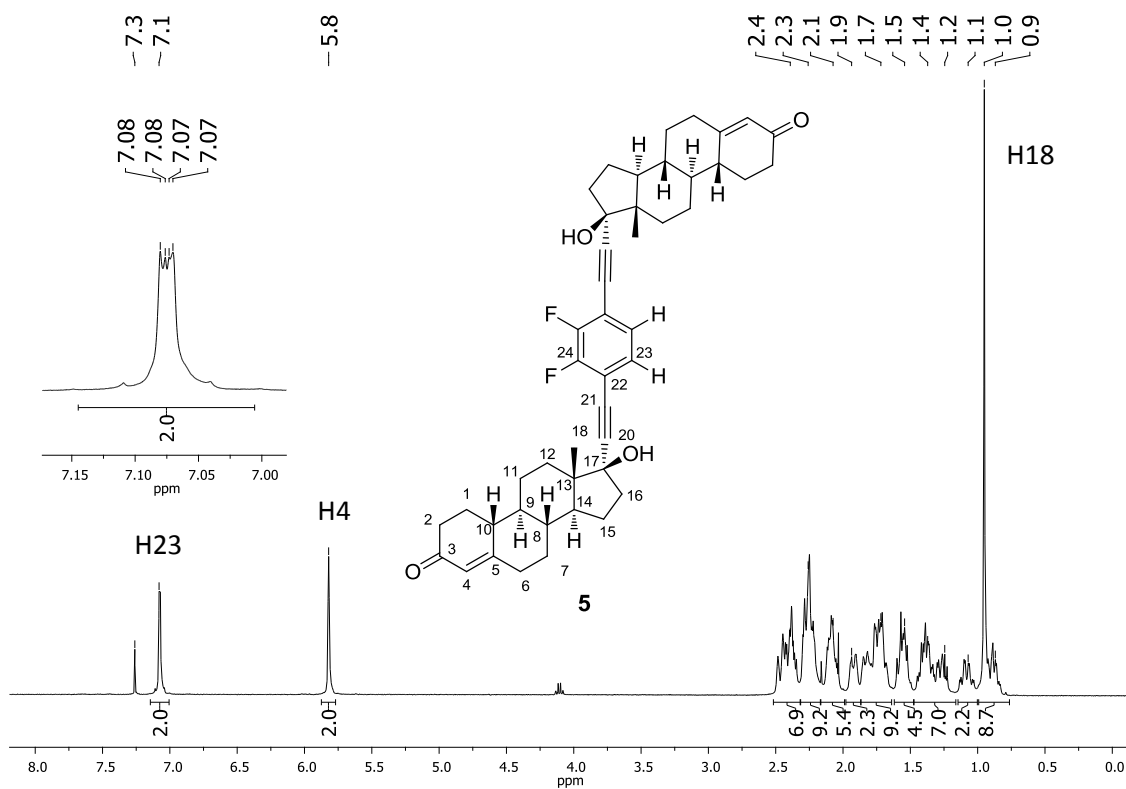


Figura 7.5. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5** a 400 MHz en CDCl_3 .

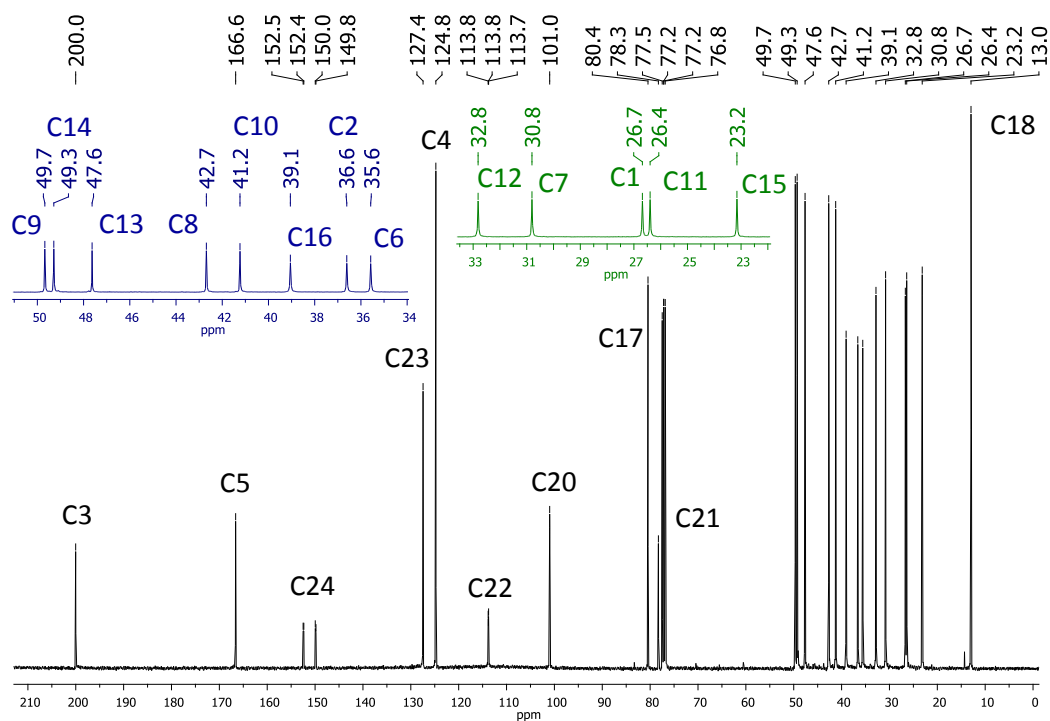


Figura 7.6. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5** a 100.5 MHz en CDCl_3 .

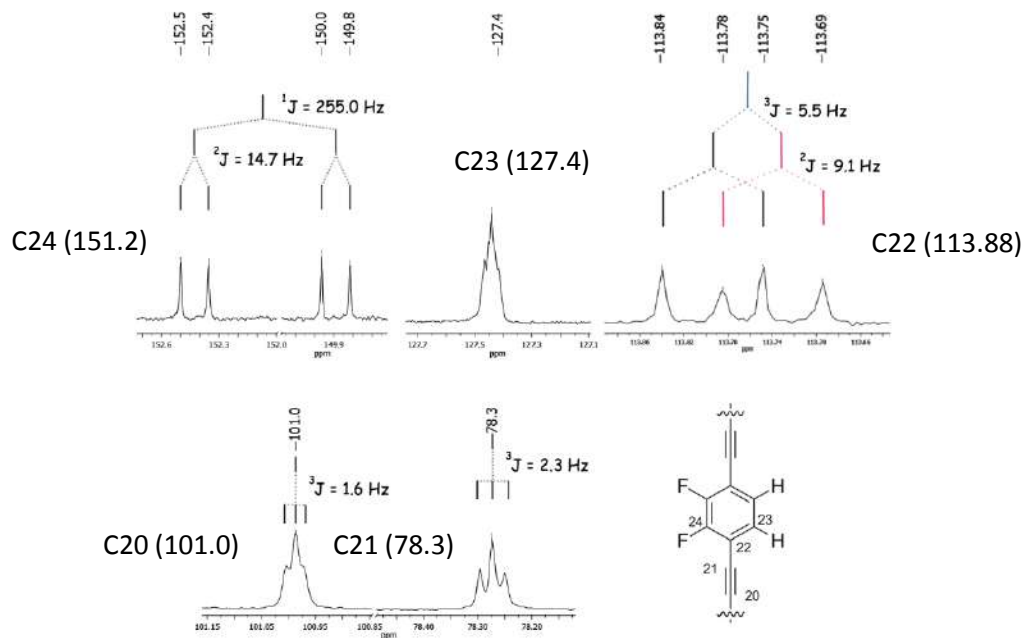


Figura 7.7. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5** a 100.5 MHz en CDCl_3 .

nos del núcleo del rotor confirman la formación del producto.

Las señales correspondientes al fragmento esteroidal en el caso del rotor molecular derivado de la noretisterona (C1-C18) (**5**) presentan una variación de desplazamiento químico importante en comparación con lo reportado previamente para la noretisterona¹⁰⁴ **2** ($|\Delta\delta| = 0.1 - 4.3$) debido principalmente a la diferencia en el disolvente (CD_3OD para **2** y CDCl_3 para **5**). Sin embargo, comparado con el rotor de acetato de noretisterona,⁷³ las diferencias son muy pequeñas y en el anillo D y algunos carbonos del anillo C ($|\Delta\delta| = 0.1 - 4.5$), como es de esperarse.

De igual forma que con **3** y **4**, el cambio en el desplazamiento químico de las señales de los carbonos 20 y 21 (101.7, 89.0 ppm) y la aparición de tres (113.8, 127.4, 151.2 ppm) nuevas señales ayudan a corroborar la formación de los rotosres.

Se ha propuesto la introducción de sustituyentes polares en el núcleo como un medio para obtener un nuevo tipo de materiales cristalinos con propiedades ópticas modulables mediante el uso de campos eléctricos externos.¹ El uso de los núcleos basados en ortodifluorobenceno es deseable ya que la introducción de los átomos de fluor permite obtener arreglos isoestructurales con relación a los núcleos de fenileno.⁷⁰ La presencia de los átomos de fluor en los núcleos de los rotores moleculares **4** y **5** se corroboró por RMN de ¹⁹F y por la aparición de una señal más en el espectro de ¹³C (H23 dd ¹J_{F-C}= 255.0 y ¹J_{F-C} = 14.7 Hz) comparado con el rotor con núcleo de fenileno. En los espectros de ¹³C de los compuestos **4** y **5** es posible observar el acoplamiento C-F. A manera de ejemplo en la figura 7.7 se muestra el desdoblamiento de las señales del compuesto **5**.

7.1.1.2. Análisis por difracción de rayos-X de los rotores derivados de levonorgestrel y noretisterona

Se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos-X de monocristal del rotor **3** mediante difusión de heptano a una solución de **3** en una mezcla de cloruro de metileno y acetonitrilo (ca. 2:1 v/v) y en el caso de **4** de una solución de cloroformo y acetonitrilo (ca. 2:1 v/v). Ambas estructuras cristalinas son isoestructurales e incluyen una molécula de acetonitrilo por molécula de compuesto. La celda unitaria contiene dos unidades de fórmula dentro de la unidad asimétrica $Z' = 2$, con un total de 4 moléculas cristalográficamente distintas ($Z'' = 4$) dentro de la unidad asimétrica. Los cristales de **5** fueron obtenidos mediante evaporación lenta de una solución de cloroformo. Durante el refinamiento de la estructura cristalina de **5** se empleó un modelo mixto, usando un modelo de átomos discretos para la molécula y un área de disolvente continua en la sección desordenada con el fin de determinar la contribución de ésta a los factores de estructura.¹⁰⁵

Los detalles específicos acerca del refinamiento de estas estructuras se encuentran en el apéndice y los datos cristalográficos en la Tabla A1. Cabe mencionar que existe un creciente interés por el estudio de estructuras de cristales moleculares con presencia de múltiples moléculas dentro de la unidad asimétrica.¹⁰⁶ En la sección 7.2 se presenta un análisis más detallado. A continuación se destacan algunas características de la estructura cristalina y molecular de los rotores moleculares **3**, **4** y **5**, con estatores esteroidales.

Dado que **4** es isoestructural con **3** solo se indican algunas diferencias relevantes. Como se mencionó anteriormente, una característica común en estructuras esteroidales es la formación de cadenas de puentes de hidrógeno de forma cabeza-cola. Como es de esperarse, se forman puentes de hidrógeno entre los grupos O-H y C=O presentes en cada una de las estructuras, pero en cada caso uno de los C=O no participa en esta interacción, sino en una interacción del tipo C-H...O, dejando un grupo hidroxilo como donador, como se muestra en la Figura 7.8.

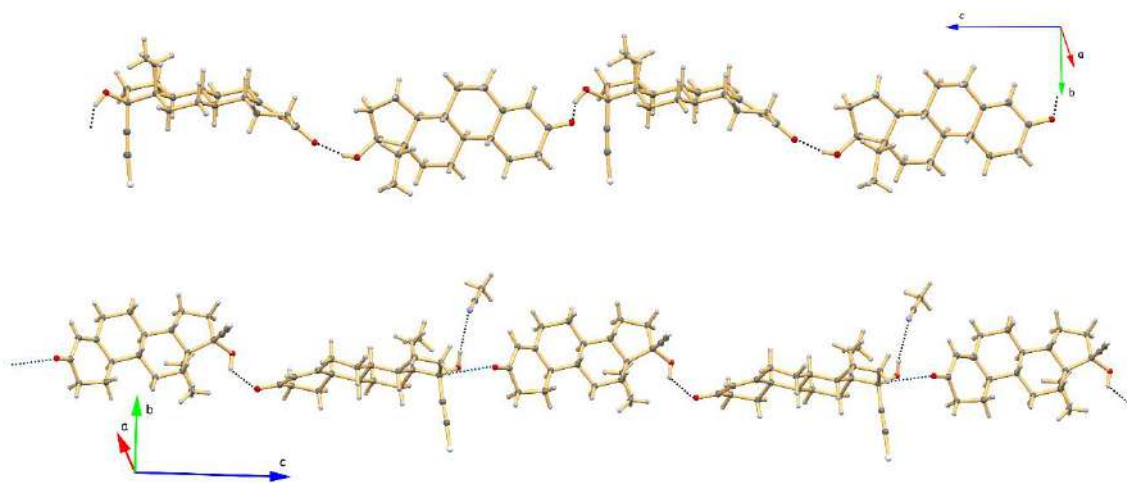


Figura 7.8. Empaquetamiento observado en **3**. Cadenas de moléculas ensambladas a través de la interacción O-H...O=C (arriba) y C-H...O=C (abajo).

Se observa además en el caso de los compuestos **3** y **4** la inclusión de una molécula de acetonitrilo que actúa como aceptor formando un puente de hidrógeno con el grupo hidroxilo que queda libre. En el caso de **3** la posición de uno de los OH también pudiera sugerir que el hidroxilo participa en un puente de hidrógeno bifurcado. Parámetros geométricos detallados se muestran en el apéndice (Tablas A2 - A4).

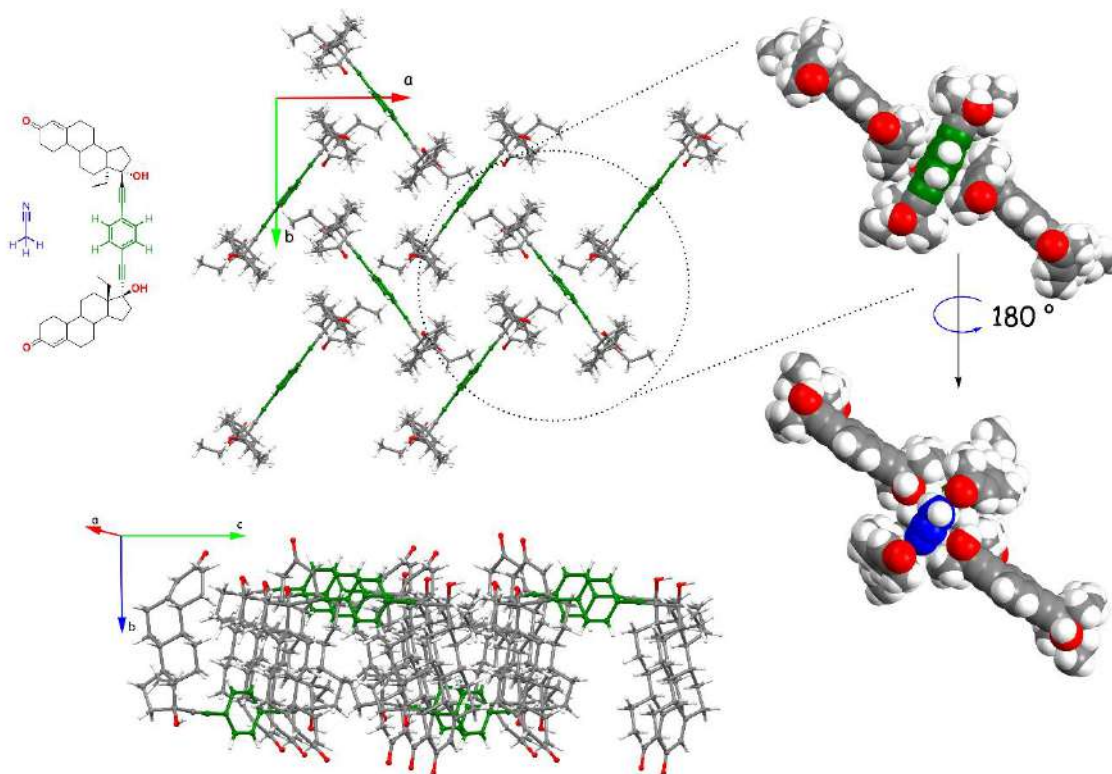


Figura 7.9. Empaquetamiento observado para los compuestos **3** y **4**.

Las cadenas formadas por la interacción de puentes de hidrógeno en una dirección se empaquetan en la dirección perpendicular mediante diversos contactos que pueden considerarse como apilamientos cara- β ... π (figura 7.9), de forma que el núcleo del rotor está rodeado por dos estatores esteroidales de moléculas vecinas. La conformación *syn* de los fragmentos esteroidales genera un espacio que es llenado por una molécula de

acetonitrilo y metilos de la posición 18a de moléculas vecinas como se muestra en la figura 7.9.

Este modo de empaquetamiento es similar al encontrado para rotores moleculares derivados de etisterona y acetato de noretisterona,⁷³ en los cuales el análisis de la forma de la señal en experimentos de RMN de ²H en estado sólido reveló que las señales correspondientes al anillo aromático no tenían dinámica o esta es inferior a 1 KHz en un rango de temperaturas de 296-350 K. En el caso de la estructura **5** (figura 7.10), uno de los grupos hidroxilo actúa como aceptor y donador. La red de puentes de hidrógeno que se forma en el caso de **5** puede describirse con notación de conjunto gráfico¹⁰⁷ ('graph set') como $R_4^4(28)$. Como resultado del arreglo en dímeros quasiesféricos, la estructura cristalina de **5** puede considerarse como un empaquetamiento cúbico centrado en el cuerpo (bcc por sus siglas en inglés).

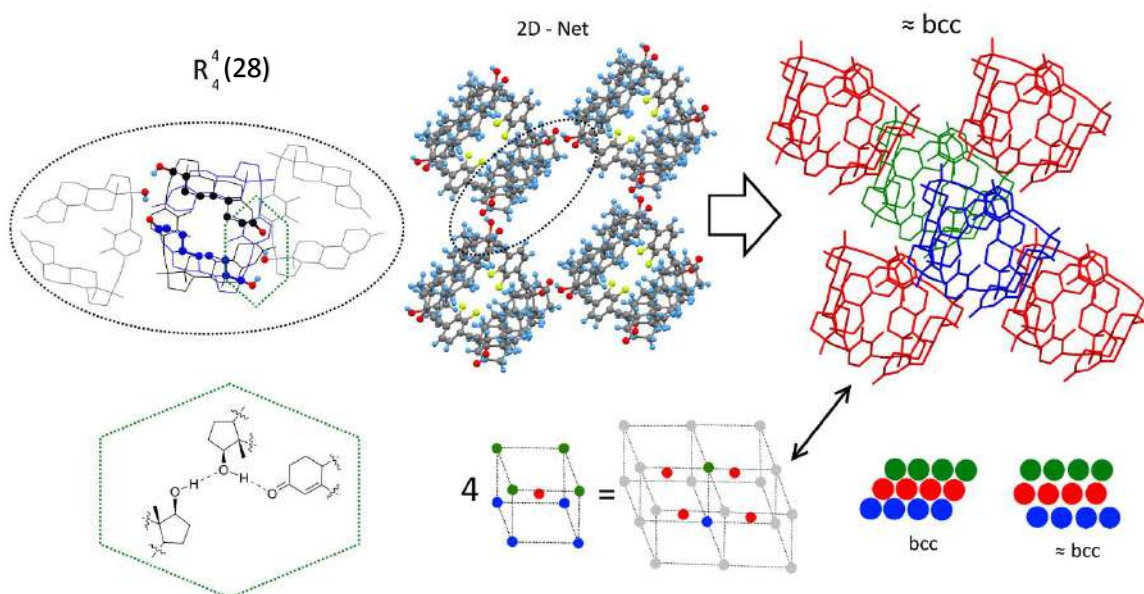


Figura 7.10. Empaquetamiento del compuesto **5**. La parte izquierda muestra los enlaces de hidrógeno presentes; en el centro se muestra la red en dos dimensiones que da paso a un arreglo tipo bcc de los dímeros con forma esférica una parte de este arreglo se muestra a la derecha. Se omiten algunos átomos por claridad.

Es interesante señalar que el “abrazo” entre dos moléculas de **5** puede considerarse como una interacción del tipo cara- $\alpha \cdots \pi$.¹⁰⁸ Este tipo de interacciones ha sido descrita a detalle mediante investigaciones experimentales y computacionales que sugieren un modo de ensamblaje dirigido por fuerzas electrostáticas.

Los huecos (octaédricos) presentes en la estructura cristalina de **5** se conectan como resultado de que la forma de los dímeros no es perfectamente esférica y el arreglo entre capas es también imperfecto. Esta forma de empaquetamiento es característica de algunos poliedros metal orgánicos^{109,110} (MOP por sus siglas en inglés). Si los centros atómicos se modelan como esferas, también se puede describir de manera análoga (hcp) a un gran número de estructuras en la CSD.¹¹¹

El empaquetamiento de las estructuras también se analizó mediante el uso de la superficie de Hirshfeld,¹¹² y la gráfica de huella dactilar.¹¹³ La superficie de Hirshfeld corresponde en un cristal a la región alrededor de una molécula en la cual la densidad electrónica (promolécula) proviene principalmente de dicha molécula.

La densidad electrónica de la molécula denominada promolécula se calcula como la suma de densidades electrónicas promediadas esféricamente de los átomos individuales que componen dicha molécula. La superficie de Hirshfeld puede verse como la parte de espacio en un cristal que le corresponde a cada molécula. La superficie de Hirshfeld fue nombrada en honor a F.L. Hirshfeld quien propuso ese esquema como una manera de dividir el espacio ocupado por una molécula para asignándolo a un átomo en particular.

La gráfica de huella dactilar se deriva de medir tanto la distancia que hay de esta superficie al núcleo más cercano de otra molécula “ d_e ” como de la distancia que hay de esta superficie al núcleo más cercano dentro de la misma molécula “ d_i ”, cada punto de la gráfica representa un intervalo para puntos d_e/d_i de 0.01 Å y el color de cada punto se da

en función de que porcentaje del área se encuentra para esa combinación de d_e/d_i , los colores rojos y verdes indica una mayor área asociada a esas distancias. Se ha mostrado como esta gráfica permite ver de forma resumida gráficamente el empaquetamiento.

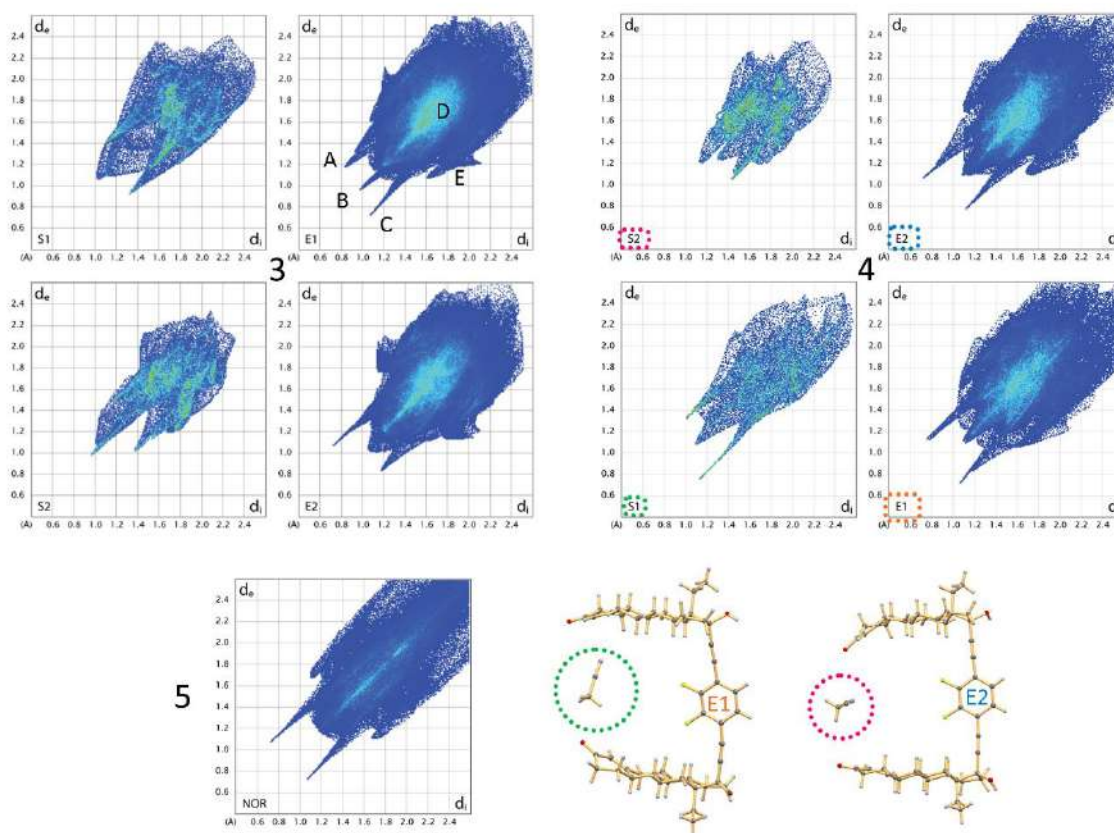


Figura 7.11. Diagramas de huella dactilar para 3-5. En el caso de los compuestos 3 y 4 existen cuatro moléculas cristalográficamente distintas, se muestra a manera de ejemplo que cada una de estas genera una superficie de Hirshfeld. Los picos marcados como A y C muestra los puentes de hidrógeno del tipo $O-H \cdots O=C$ presente en estas estructuras, el contacto entre la cara β y el núcleo (o rotador) genera la zona marcada como D. El pico central marcado con la letra B se genera de contactos del tipo $H \cdots H$ correspondientes al metilo 18a ausentes en la gráfica para 5. La zona con forma de “alas” indicada como E se debe a contactos del tipo $H \cdots C$. Los picos correspondientes a los puentes de hidrógeno $O-H \cdots N \equiv C-CH_3$ para las moléculas de disolvente se observan como picos alrededor de 1.1-1.3 / 1.2-1.2 d_e/d_i como puede apreciarse las gráficas para disolvente muestran una variación considerable mientras que las pertenecientes a las moléculas de rotor son más similares entre sí.

En la figura 7.11 se muestra la gráfica de huella dactilar para cada una de las moléculas cristalográficamente independientes para los compuestos **3-5**. Para el caso de las moléculas de rotor es posible observar las interacciones previamente descritas, como son los puentes de hidrógeno $O-H\cdots O=C$ que se observan como picos laterales alrededor de $0.8 / 1.2$ y $0.7 / 1.1$ de los ejes d_e/d_i son indicados en la gráfica de **3** para uno de los casos con la letra A y C respectivamente.

El contacto entre la cara beta y el núcleo se observa como una zona color verde alrededor de $1.6 / 1.6$ d_e/d_i indicada con la letra D, además de otros contactos cercanos como una interacción $H\cdots H$ (pico central $1.1 / 1.1$ d_e/d_i indicada con la letra B) y contactos $H\cdots C$ diversos (clústeres de puntos con forma de “alas” alrededor de $1.8 / 1.2$ d_e/d_i indicado con la letra E). Estas características pueden ser observadas en la mayoría de las gráficas correspondientes a los rotores, para las moléculas de acetonitrilo los picos correspondientes a los puentes de hidrógeno $O-H\cdots N\equiv C-CH_3$ se observan como picos alrededor de $1.1-1.3 / 1.2-1.2$ d_e/d_i sin embargo las diferencias entre las huellas dactilares son más pronunciadas que para las moléculas de los rotores.

En la figura 7.12 se muestra la gráfica de uno de los rotores moleculares que forma parte de la unidad asimétrica del compuesto **3**, acompañada de gráficas derivadas de estructuras cristalinas de varios ésteres derivados del levonorgestrel (el diagrama de cada molécula se encuentra en la tabla A5). En cada una de las gráficas se observan los picos laterales correspondientes a puentes de hidrógeno. En las estructuras análogas a **3** la mayor distancia corresponde a puentes de hidrógeno del tipo $C-H\cdots O=C$, como es de esperarse considerando que estos son clasificados como puentes de hidrógeno débiles o no clásicos; sin embargo, claramente juegan un papel estructural idéntico.

La interacción H···H (pico central) también se observa en todas las estructuras. Este contacto se observa en todos los casos a una distancia menor de 1.2 Å. El análisis de los contactos muestra que es una interacción derivada del átomo de carbono adicional en la posición 18, que resulta en una forma “incómoda” para el empaquetamiento compacto. Esta característica no está presente en la gráfica correspondiente a la estructura de **5** que posee un metilo y no un etilo en la posición 13.

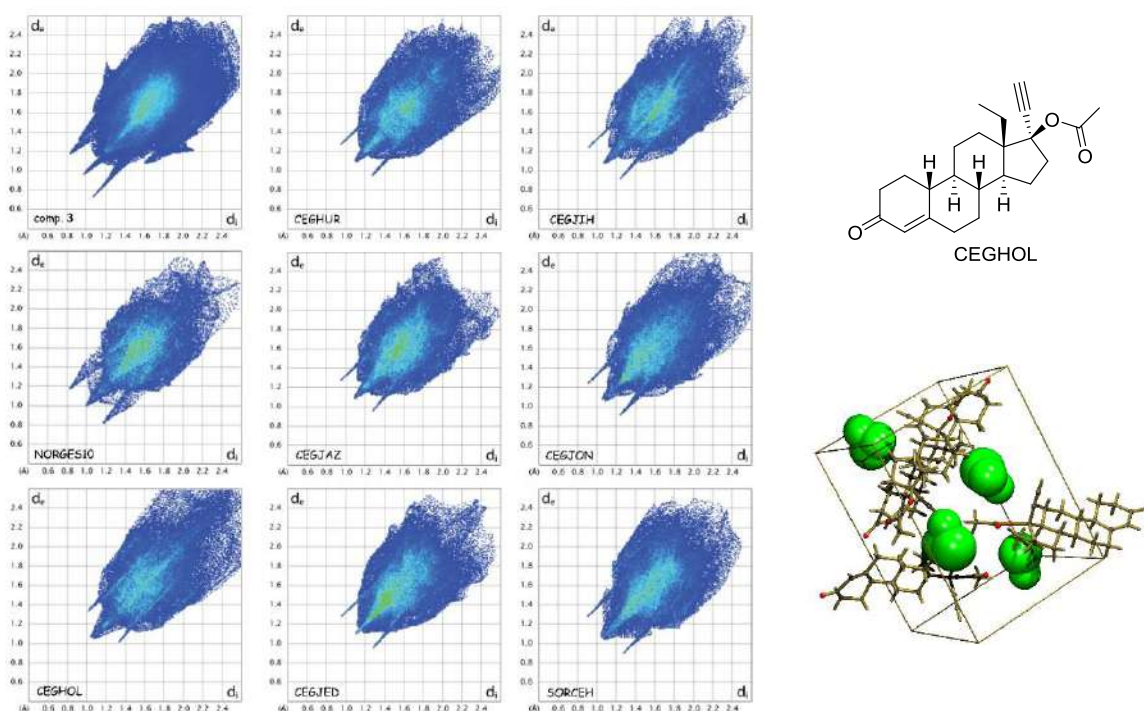


Figura 7.12. Diagramas de huella dactilar para estructuras análogas al levonorgestrel, los códigos de los compuestos y el diagrama de cada molécula se encuentran en la tabla A5. Las gráficas para las estructuras de CEGHOL, CEGJIH, CEGJON, muestran contactos en zonas d_e , $d_i > 2.4$ Å indicando la presencia de huecos en la red con volúmenes de $V_t = 185.9$ Å³, $V_t = 72.3$ Å³, $V_t = 64.5$ Å³, respectivamente, y una baja eficiencia del empaquetamiento (P.E. = 0.630, P.E. = 0.637, P.E. = 0.646, respectivamente). El diagrama en la parte derecha muestra en color verde los huecos que existen en la red cristalina del acetato de levonorgestrel (CEGHOL).

Otra característica interesante que resulta de analizar la serie de gráficas es que la estructura con identificador CEGHOL (Refcode de la CSD) correspondiente al acetato de levonorgestrel presenta una cantidad importante de puntos en la región de contactos lejanos $d_e > 2.2$ and $d_i > 2.2$ indicando la presencia de espacio libre dentro del empaquetamiento cristalino. Un análisis posterior con PLATON reveló la presencia de 4 huecos de 46 \AA^3 en la estructura cristalina de este compuesto. Las similitudes entre las gráficas de huella dactilar derivadas para cada una de las moléculas dentro de la unidad asimétrica de la estructura cristalina de los compuestos **3** y **4** muestran además que las dos moléculas de acetonitrilo que, aunque cristalográficamente distintas, juegan un papel muy similar. Las observaciones anteriores muestran el potencial del análisis derivado de la superficie de Hirshfeld para reconocer características comunes y diferencias en el empaquetamiento de las moléculas de forma gráfica.

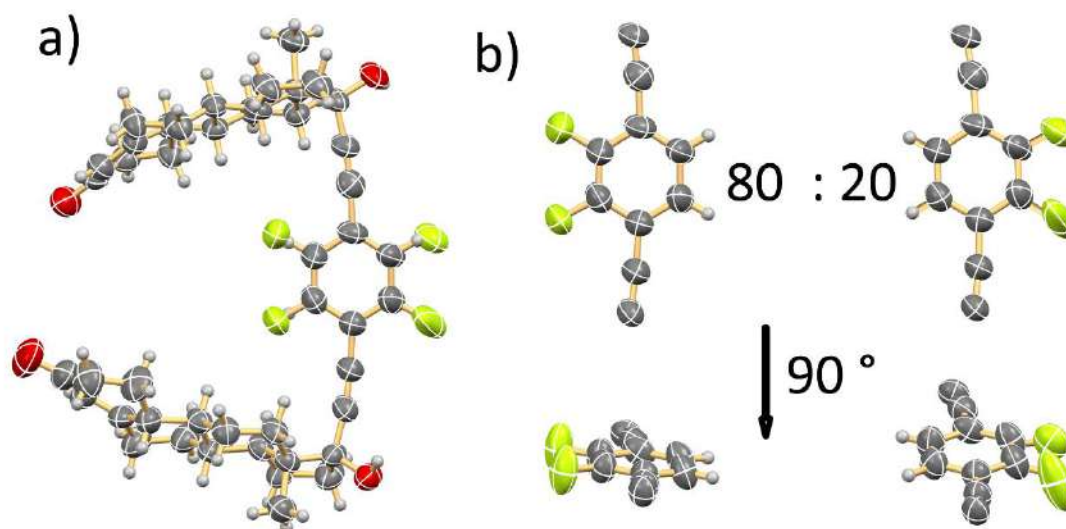


Figura 7.13. Diagrama tipo Ortep del compuesto **5**. a) Vistas del diagrama Ortep mostrando la parte del núcleo desordenada con una ocupación refinada del 80% .b) Diagrama Ortep ocupación 20%, los enlaces mostrados son solo una guía visual. Los átomos de los estatores de noretisterona no se muestran para el inciso b.

Una de las características más notables de la superficie de Hirshfeld para la estructura **5** es que ésta no traza adecuadamente la superficie de van der Waals de la molécula y se distorsiona de forma importante en los puntos cercanos a los espacios vacíos.¹¹⁴ Spackman ha propuesto emplear la superficie de Hirshfeld para detectar desviaciones del empaquetamiento compacto, relativamente poco frecuentes, que pudieran ser resultado de la omisión o errores en la determinación estructural con el fin de ayudar en la validación de bases de datos extensas.¹¹⁴ En este sentido sería útil considerar las observaciones hechas previamente de “zonas prohibidas” alrededor de posiciones especiales no ocupadas,¹¹⁵ alrededor de un centro de inversión se genera una esfera vacía de radio 3.0-3.5 Å. Por otro lado, como se menciona en la sección 7.3 estas áreas vacías, que en términos del modelo utilizado representan zonas con baja densidad electrónica sirven de base para el cálculo de superficies y volúmenes de poros en sólidos cristalinos que puede aproximar determinaciones experimentales realizadas mediante estudios de adsorción de gases.¹¹⁶

La estructura del compuesto **5** presenta desorden en el anillo central que se puede relacionar con un giro de 180°. La ocupación refinada de estos sitios es de 80% para el primer sitio. Considerando la rotación prácticamente libre alrededor de los ejes alquinos del núcleo pudiera proponerse que este desorden es de un origen dinámico, sin embargo, aunque existe una distancia considerable entre los dos núcleos adyacentes, la similitud con el empaquetamiento de los compuestos **3** y **6** sugiere un origen estático (ambos se muestran en la Figura 7.14). Como se muestra en la Figura 7.13, la dirección y la relativa amplitud de las elipsoides de los átomos F1 Y F1A sugieren un posible movimiento de vibración, aunque el efecto no se observa en la posición del complemento (20%). Adicionalmente se observa un alargamiento en dirección de la parte vacía de la estructura.

En este caso, los desplazamientos de los átomos de carbono no son útiles ya que está bien establecido que procesos dinámicos involucrando sitios completamente poblados son invisibles en las técnicas estándar de difracción de rayos X,¹¹⁷ dado que la información derivada es resultado del promedio espacial y temporal en escalas varios órdenes de magnitud mayores a la de los posibles fenómenos dinámicos. La evidencia definitiva en este sentido requeriría del uso de RMN de estado sólido, espectroscopia dieléctrica o cualquier otra técnica capaz de evaluar el potencial rotacional del núcleo, en una escala de tiempo apropiada.¹

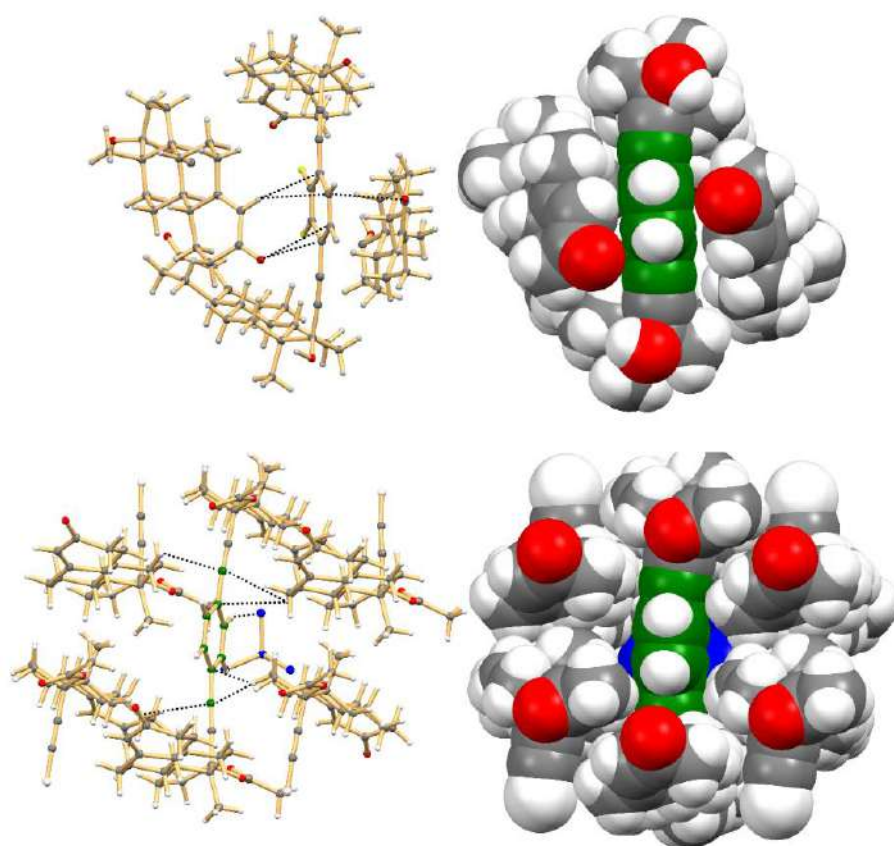


Figura 7.14. Comparación de empaquetamientos entre el compuesto **5** arriba y el rotor derivado del acetato de noretisterona **6** (abajo). Algunos átomos se omiten por claridad.

7.1.2. Rotores moleculares esteroidales análogos del estradiol

Como se mencionó anteriormente (Sección 7.1.1) el uso de estatores esteroidales derivados del levonorgestrel y la noretisterona (compuestos **3-5**) resultó en un empaquetamiento considerablemente distinto al observado en la estructura cristalina del rotor molecular derivado del mestranol (**7**), el cual presenta dinámica elevada de los núcleos en el estado sólido.⁷⁴ Con el fin de comprender el efecto sobre el empaquetamiento cristalino, de cambios estructurales en los estatores esteroidales y poder diseñar rotores con dinámicas altas se planteó la síntesis de diversos derivados mostrados en la figura 7.1.2.1.

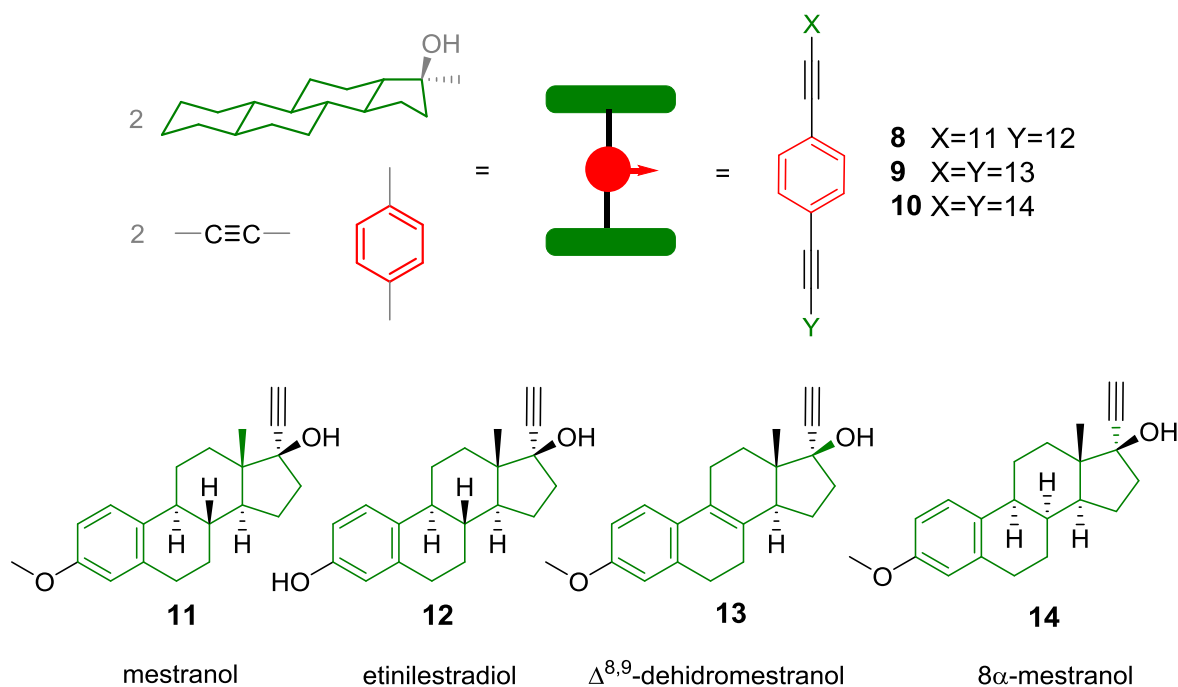


Figura 7.1.2.1. Modificaciones en el estator para el diseño de rotores moleculares.

El conocimiento de los cambios estructurales a nivel molecular que dirigen el modo de organización a nivel supramolecular es un tema de gran interés en ingeniería de cristales,

y tienen el potencial de permitir el control preciso de propiedades deseadas en un sólido cristalino.⁹

Las modificaciones en el caso del rotor molecular con arquitectura mixta (**8**) incluye un grupo OH en lugar de un grupo OMe que puede formar interacciones de puente de hidrógeno más fuertes que las observadas en la estructura del derivado del mestranol (O-H...O vs C-H...O), formando un arreglo que permita variar a escala nanométrica la distancia entre los núcleos (figura 7.1.2.2.).

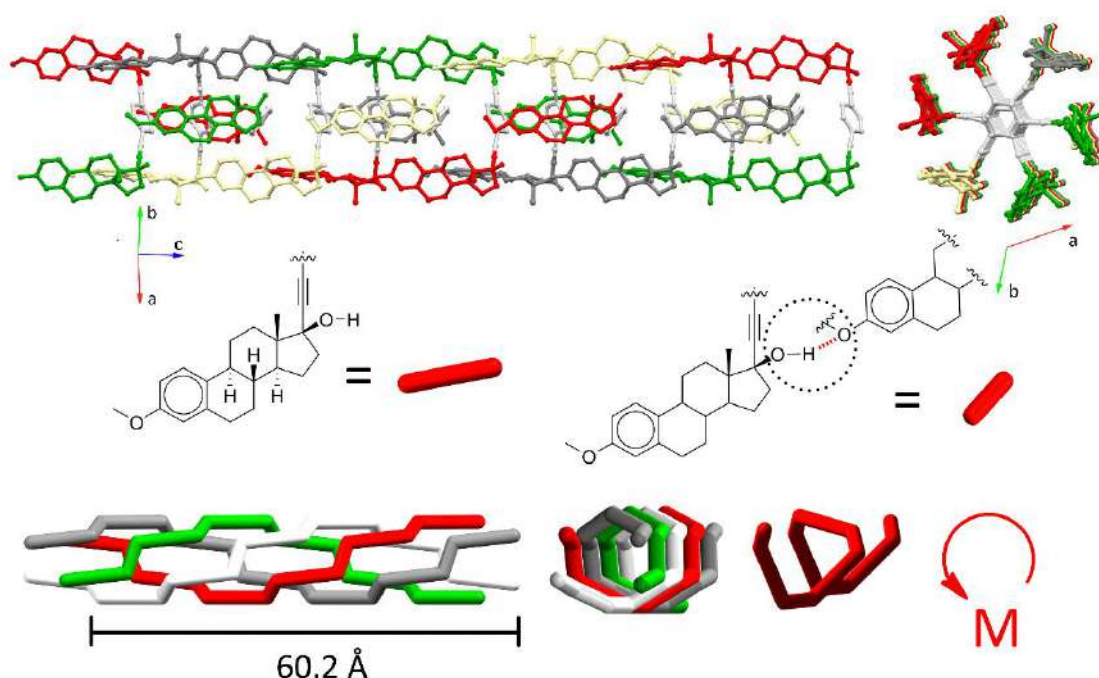


Figura 7.1.2.2. Arriba: vista de lado y perfil del arreglo en columna observado en la estructura cristalina del rotor molecular **8** (etinilestradiol-mestranol). Abajo: esquema que muestra la estructura helicoidal de la columna con un paso de 60.2 Å mostrada arriba. El rotor molecular **8** es isoestructural con el rotor molecular **7** reportado previamente.⁷⁹

En el caso de los compuestos **9** y **10** una insaturación en la fusión de los anillos B y C y la fusión *cis* α , respectivamente, permiten que los grupos aceptores de puente de hidrógeno se desvíen del plano. Estas modificaciones podrían potenciar la generación de

mayor espacio alrededor de los núcleos, que permita una mayor dinámica comparada con sistemas anteriormente reportados.

En esta sección se describe la síntesis del compuesto **8**, así como la de los intermediarios de los rotores moleculares **9** y **10**. Además se analiza la estructura cristalina del compuesto **8** y se describe brevemente su dinámica en el estado sólido. El intermediario **15** se discute de forma separada en la sección 7.1.3.

7.1.2.1 Síntesis y caracterización espectroscópica

El mestranol **11** es un estrógeno que fue empleado en las primeras píldoras anticonceptivas. Aunque originalmente se identificó como una impureza¹¹⁸ el mestranol presente era resultado de reacciones secundarias de la materia prima (estróna) en la síntesis de la noretisterona (**2**) y el noretinodrel, la incorporación de **11** en la formulación llevó a mejores resultados.

El mestranol es transformado en el hígado a etinilestradiol **12** y ambos derivados son usados en numerosas formulaciones de píldoras anticonceptivas. El rol biológico del triple enlace, que permite el acoplamiento del núcleo del rotor, es evitar la oxidación del OH(17) a la correspondiente estróna y aumentar su biodisponibilidad oral.¹¹⁹ El rotor mixto molecular **8** derivado de etinilestradiol y mestranol fue sintetizado mediante un acoplamiento cruzado de Sonogashira catalizado por Pd, entre los esteroides correspondientes y el 1,4-diyodobenceno, en atmósfera inerte. La formación de los productos de homoacoplamiento dificultó la purificación del compuesto **8**, por lo que se procedió a sintetizar primero el intermediario **15** mediante el acoplamiento del estradiol con un exceso de 1,4-diyodobenceno de acuerdo a la figura 7.1.2.3 con rendimientos moderados (50%). Posteriormente, el compuesto se hizo reaccionar con 1.2 equivalentes

de mestranol (**11**), obteniéndose el compuesto **8** en un rendimiento moderado del 60%. La síntesis de los estatores esteroidales de los rotores moleculares **9** y **10** se muestra en la figura 7.1.2.4.

El 1,3,5(10),8(9)-estratetraen-3,17 α -diol (**16**) se metiló con sulfato de metilo para obtener el compuesto **17** (90 %). La reacción de oxidación del 3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17 α -ol (**17**) empleando el reactivo de Jones conduce a varios productos difíciles de separar, por lo que se empleó la metodología de Corey-Kim para convertirlo en la estrona **18**, con un rendimiento de 50 %.

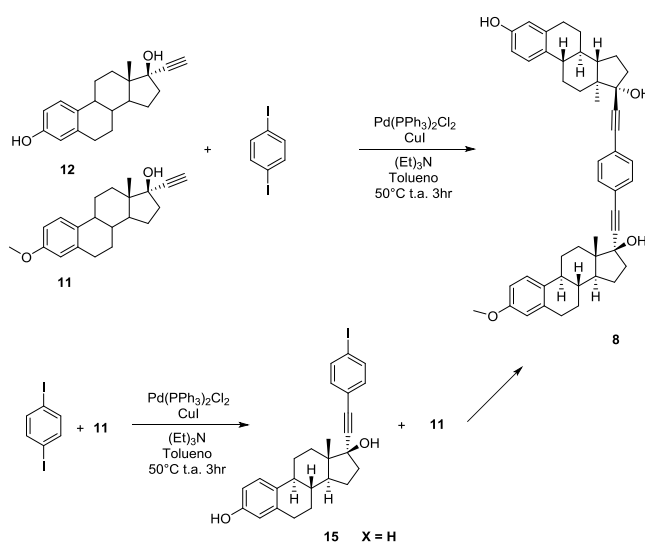


Figura 7.1.2.3. Síntesis de los rotores moleculares **8**

La reacción de la 3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17-ona (**18**) con bromuro de etilmagnesio a 0°C, seguida de la hidrólisis permitió obtener el 17 α -etinil-3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17 β -ol (**13**) en un 90 % de rendimiento. Por otro lado, la hidrogenación catalítica de la estrona **18** empleando Pd/C a presión atmosférica durante 2 días permitió obtener la 3-metoxi-1,3,5(10),-8 α -estratrien-17-ona (**19**) con fusión *cis* α entre los anillos B y C en un 90 % de rendimiento. La configuración del producto se

estableció por difracción de rayos X. La adición del reactivo de Grignard e hidrólisis correspondiente permite obtener el 17 α -etnil-3-metoxi-1,3,5(10)-8 α - estratrien-17 β -ol (**14**) con un rendimiento de 70%.

La caracterización de los productos se llevó a cabo por RMN y espectrometría de masas. Los espectros de masas de alta resolución de los productos **8**, **15-19** obtenidos por el método de APCI-TOF mostraron picos para los iones moleculares excepto para **8** en: [M(**8**)-17]⁺ m/z: 663.3835 (calc. 663.3832); [M(**13**)+H]⁺ m/z: 309.1846 (calc. 309.1849); [M(**14**)+H]⁺ m/z: 311.2004 (calc. 311.2005); [M(**17**)+H]⁺ m/z: 285.1854 (calc. 285.1849); [M(**18**)+H]⁺ m/z: 283.1693 (calc. 283.1692); [M(**19**)+H]⁺ m/z: 285.1849 (calc. 285.1849), que concuerdan con las masas para los distintos productos esperados.

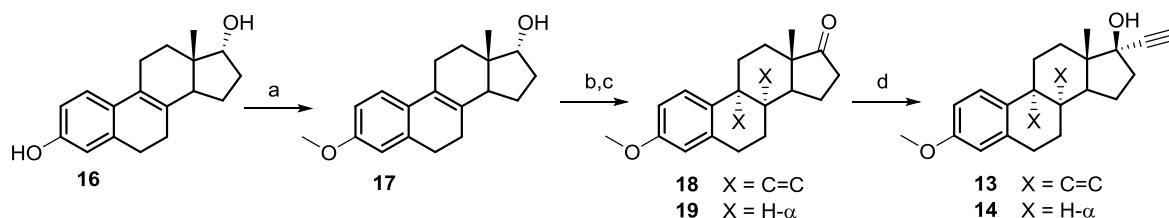


Figura 7.1.2.4. Síntesis de los compuestos **13-19**. a) NaOH, Me₂SO₄, MeOH reflujo 4 hr. b) Oxidación de Corey-Kim. c) Pd/C, H₂ 1 atm, 2 días, d) HC \equiv CMgBr, THF, 0°C, 24 hr.

Los espectros de infrarrojo de los compuestos **18** y **19** mostraron bandas intensas en 1738 y 1730 cm⁻¹, que corresponden al grupo carbonilo en la posición 17. En el espectro de **14** se observan bandas para el estiramiento C \equiv C-H del alquino en 3291 cm⁻¹ y una banda aguda en 3465 cm⁻¹, en la región de los grupos hidroxilo.

En el caso del compuesto **17** se observan dos bandas en la región de los grupos hidroxilo, una estrecha en 3566 cm⁻¹ y una más ancha en 3322 cm⁻¹. En todos los casos

se observan bandas correspondientes a los estiramientos C-H en un intervalo de 3000-2800 cm^{-1} .

El rotor molecular mixto **8** también se caracterizó mediante RMN de ^1H , ^{13}C en disolución. En la Tabla 7.1.2.1 se resumen las señales de RMN de ^{13}C de los compuestos **11**, **12** y **8**. Los desplazamientos químicos del compuesto **8** son muy parecidos a los reportados previamente para el etinilestradiol¹²⁰ y mestranol.¹²¹ El cambio en el desplazamiento químico de las señales de los carbonos 20 y 21 (85.7 ppm y 94.6 ppm) y la aparición de 2 nuevas señales (122.9 ppm 131.6 ppm) confirman la formación del producto. Debido a la presencia de dos estereocentros distintos la molécula no posee simetría C_2 , observándose 42 de las 45 señales esperadas en el espectro de ^{13}C . Las señales de los carbonos en las posiciones C23, C22, C20 y C18 de los fragmentos esteroidales de estradiol y mestranol respectivamente son isócronas. Aunque para el resto de la molécula se observan parejas de señales (figura 7.1.2.6), únicamente la parte aromática pudo ser asignada inequívocamente empleando los experimentos HMBC, HETCOR y comparación con los compuestos de partida, como se describe a continuación.

La correlación a tres enlaces de los hidrógenos del OMe con el C3(M) del mestranol permite distinguirlo del C3(E) del estradiol como se observa en la figura 7.1.2.7. De igual forma, la correlación observada entre los carbonos C5 (E) y C5 (M) a tres enlaces con los H1(E) y H1(M) permite distinguirlos. Los C10 (E) y C10 (M) se asignaron por comparación, al igual que C2 y C4, debido a que las señales de H2(M) y H4(E) se superponen. Para el resto de los compuestos, las correlaciones observadas en el espectro HMBC permiten asignar las señales en esas posiciones.

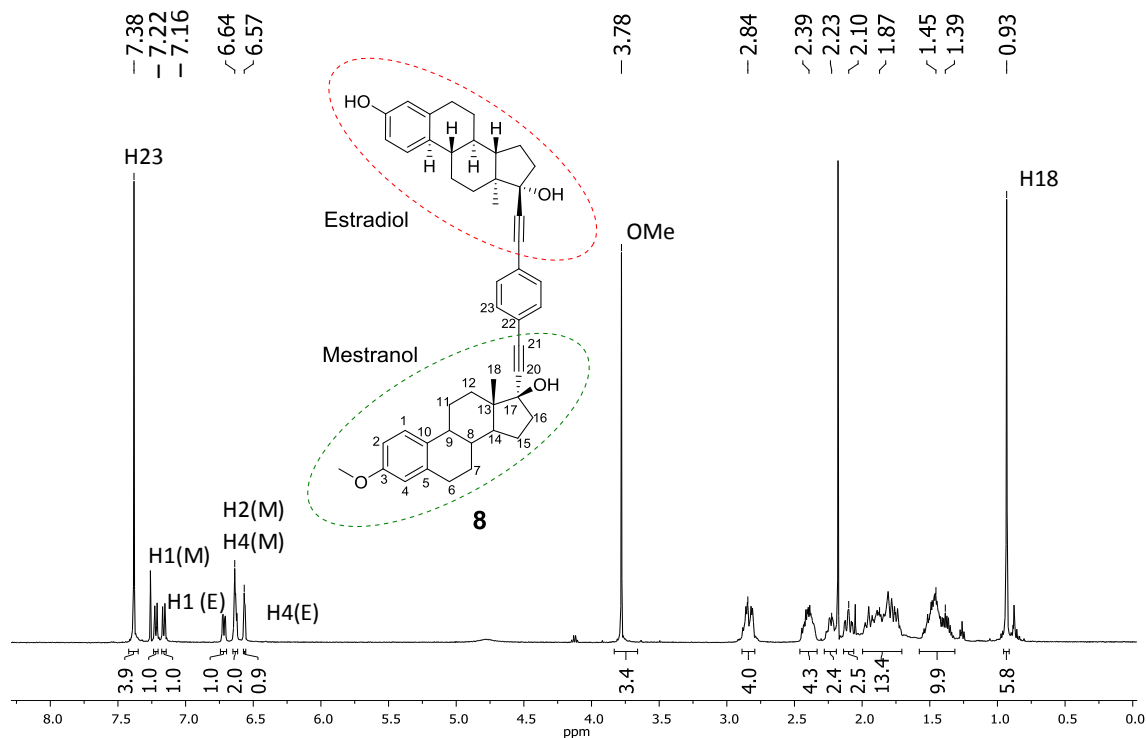


Figura 7.1.2.5. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **8** a 500 MHz en CDCl_3 .

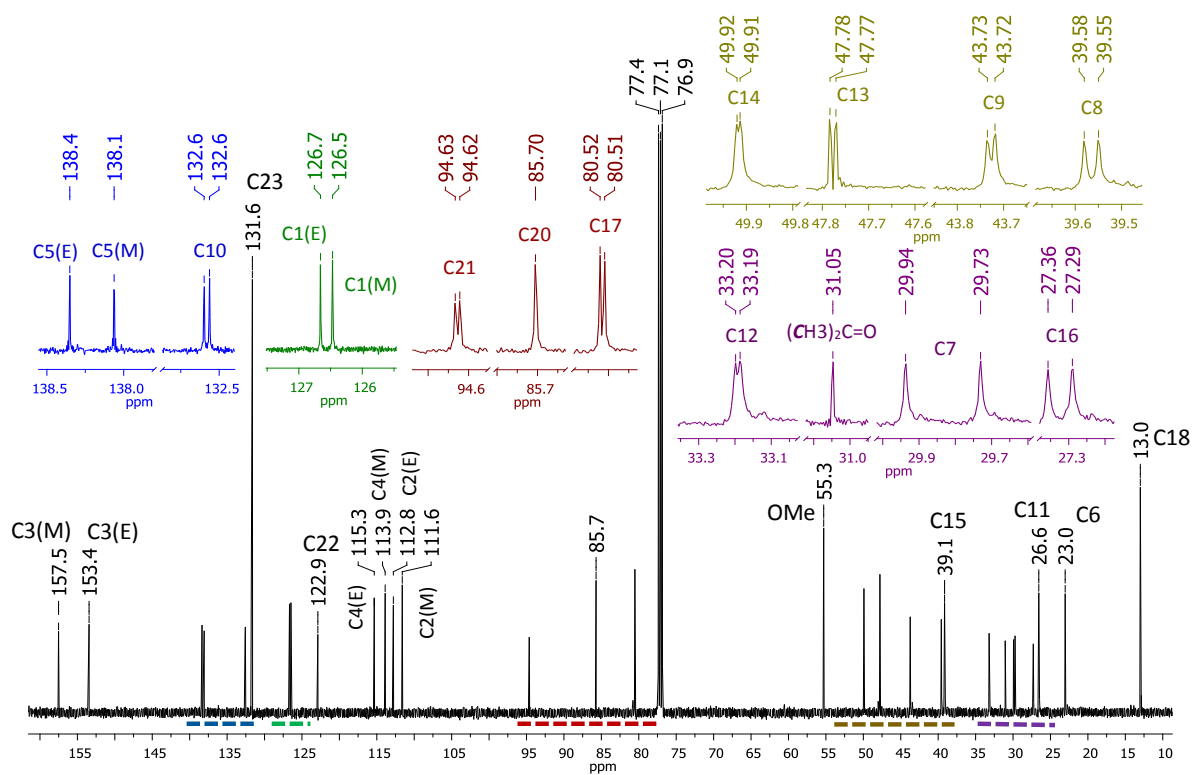


Figura 7.1.2.6. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **8** a 126 MHz en CDCl_3 .

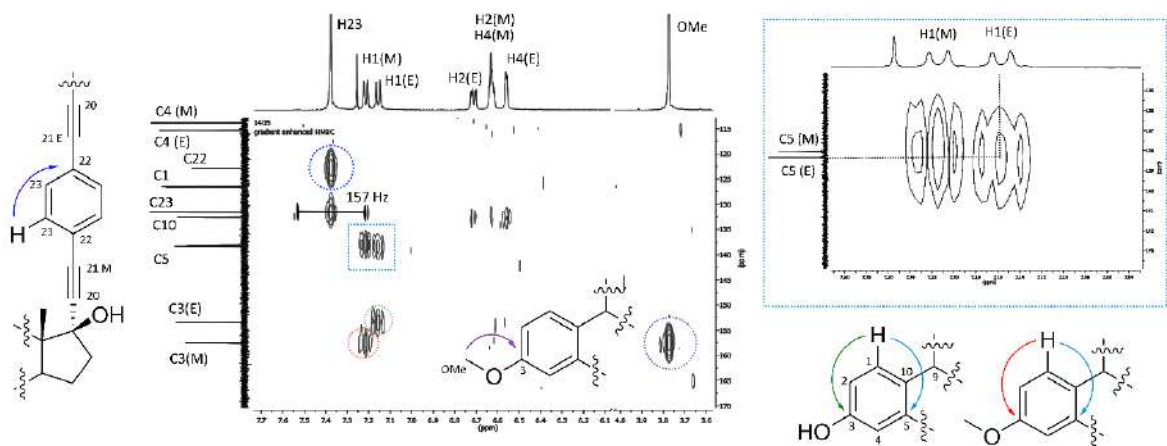


Figura 7.1.2.7. Secciones del espectro ^1H , ^{13}C HMBC de **8** mostrando las correlaciones útiles para la asignación de algunas señales del compuesto **8**.

Los compuestos **15-18** también fueron caracterizados mediante RMN de ^1H y ^{13}C en disolución. En la Tabla 7.1.2.2 se resumen las señales de RMN de ^{13}C . Los compuestos **16**, **17**, **18** y **14** con una insaturación entre los carbonos C8 y C9 muestran desplazamientos químicos que siguen un mismo orden aunque las magnitudes son considerablemente distintas debido a los grupos funcionales presentes. Para asignar las señales se emplearon experimentos HMBC y HETCOR. De forma general, la multiplicidad característica del sistema aromático junto con diversas correlaciones heteronucleares a larga distancia observadas mediante el experimento HMBC permiten asignar en todos los casos C9, C10 y C4, la mayoría de las señales pertenecientes a la región aromática y la correspondiente a C6, que a su vez permite identificar al C7. Las correlaciones observadas con el H18 permiten distinguir las señales de C17, C12 y C14 (C12 permite identificar al C11). Por lo que las señales restantes de C5, C8 y C9 se asignan de la forma mostrada en la figura 7.1.2.9. El compuesto **16** se asignó por comparación con el compuesto **17**.

Tabla 7.1.2.1. Desplazamientos químicos de ^{13}C para los compuestos **11**, **12** y **8**.

Señal ^{13}C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	3OMe	22	23
11^a	126.3	111.3	157.4	113.8	137.9	29.8	27.2	39.4	43.5	132.5	26.4	32.7	47.1	49.4	22.8	39.0	79.8	12.7	87.6	74.0	55.2	--	--
12^b	127.01	113.56	155.87	115.89	138.6	n.a.	28.14	40.53	44.58	131.86	27.27	33.66	47.81	50.25	23.42	39.9	79.69	13.71	89.18	74.4	--	--	--
8^c	126.7 (E)	112.8 (E)	157.5 (M)	115.3 (E)	138.4 (E)			29.9*	39.6	43.73	132.6		33.2	47.78	49.92	27.4		80.52			94.63		
	126.5 (M)	111.6 (M)	153.4 (E)	113.9 (M)	137.1 (M)	23.0*		29.7*	39.5	43.72	133.6	26.6	33.19	47.77	49.91	27.3	39.1	80.51	13.0	85.7		55.3	122.9

^a Datos ref. 121 75.4 MHz, CDCl_3 . ^b Datos ref. 120 75.47 MHz, Acetona- d_6 . ^c Datos obtenidos a 126 MHz, CDCl_3 . n.a. Señal sobrepuesta con la señal del disolvente deuterado. * Estas señales son intercambiables.

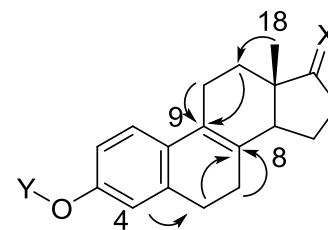
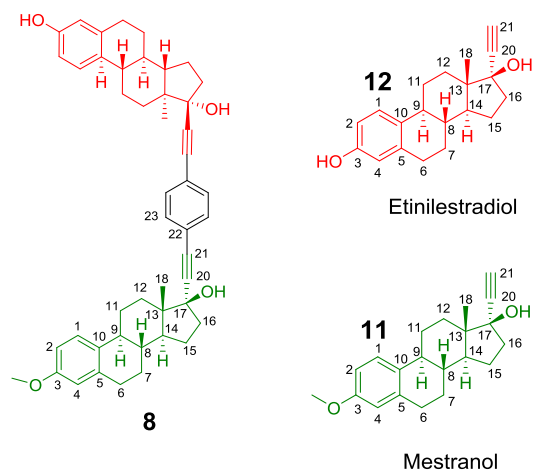
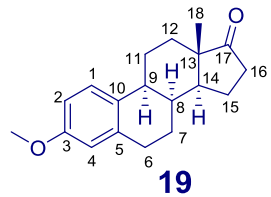
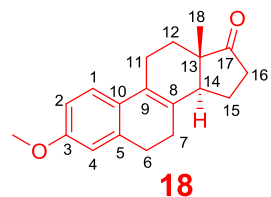
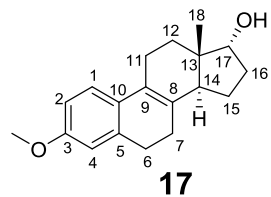
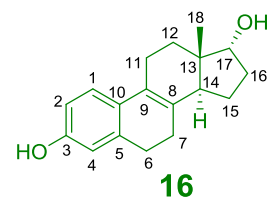
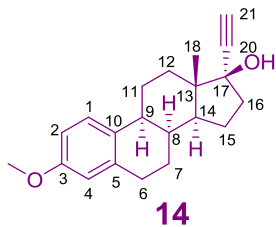
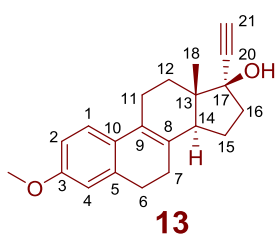


Figura 7.1.2.9. Correlaciones a larga distancia ^1H - ^{13}C claves para la asignación de los compuestos **16** (X = OH, Y=H), **17** (X = OH, Y=Me), **18** (X = O, Y=Me) y **14** (X = C≡C-H, OH, Y=Me).

Figura 7.1.2.8. Rotor molecular de arquitectura mixta (**8**).
Con estatores derivados de mestranol (**11**) y etinilestradiol (**12**).

Tabla 7.1.2.2. Desplazamientos químicos de ^{13}C para los compuestos **13**, **14** y **16-19**.

Señal ^{13}C	16 ^a	17 ^b	18 ^b	19 ^b	13 ^c	14 ^b
1	122.9	122.8	123.2	130.4	122.9	130.1
2	112.5	113.6	110.9	112.3	110.8	112.1
3	155.5	157.7	158.1	157.5	157.8	156.9
4	114.5	110.8	113.7	113.4	113.6	112.9
5	136.9	137.2	137.2	137.7	137.1	137.4
6	28.5	28.8	28.6	31.5	28.7	31.0
7	25.6	25.7	24.4	21.8	25.0	21.2
8	132.6	133.6	130.7	38.8	132.7	20.4
9	124.9	124.8	126.6	41.3	125.2	40.9
10	128.2	129.4	128.7	133.4	129.2	133.5
11	24.1	24.3	23.9	28.6	24.2	28.7
12	29.3	29.2	28.9	32.4	30.2	33.2
13	44.8	45.0	47.7	47.3	46.7	45.6
14	45.0	45.3	47.3	48.8	47.0	46.4
15	23.6	23.8	21.2	35.9	22.4	37.5
16	33.1	33.3	36.6	21.6	39.8	38.2
17	77.9	79.1	219.9	220.9	79.0	78.0
18	15.8	16.3	13.3	16.4	12.4	14.0
20	--	--	--	--	87.3	89.3
21	--	--	--	--	73.9	75.2
3OMe	--	55.4	55.4	55.3	55.3	54.9



^a Datos obtenidos a 126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$. ^b Datos obtenidos a 126 MHz, CDCl_3 . ^c Datos obtenidos a 126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$.

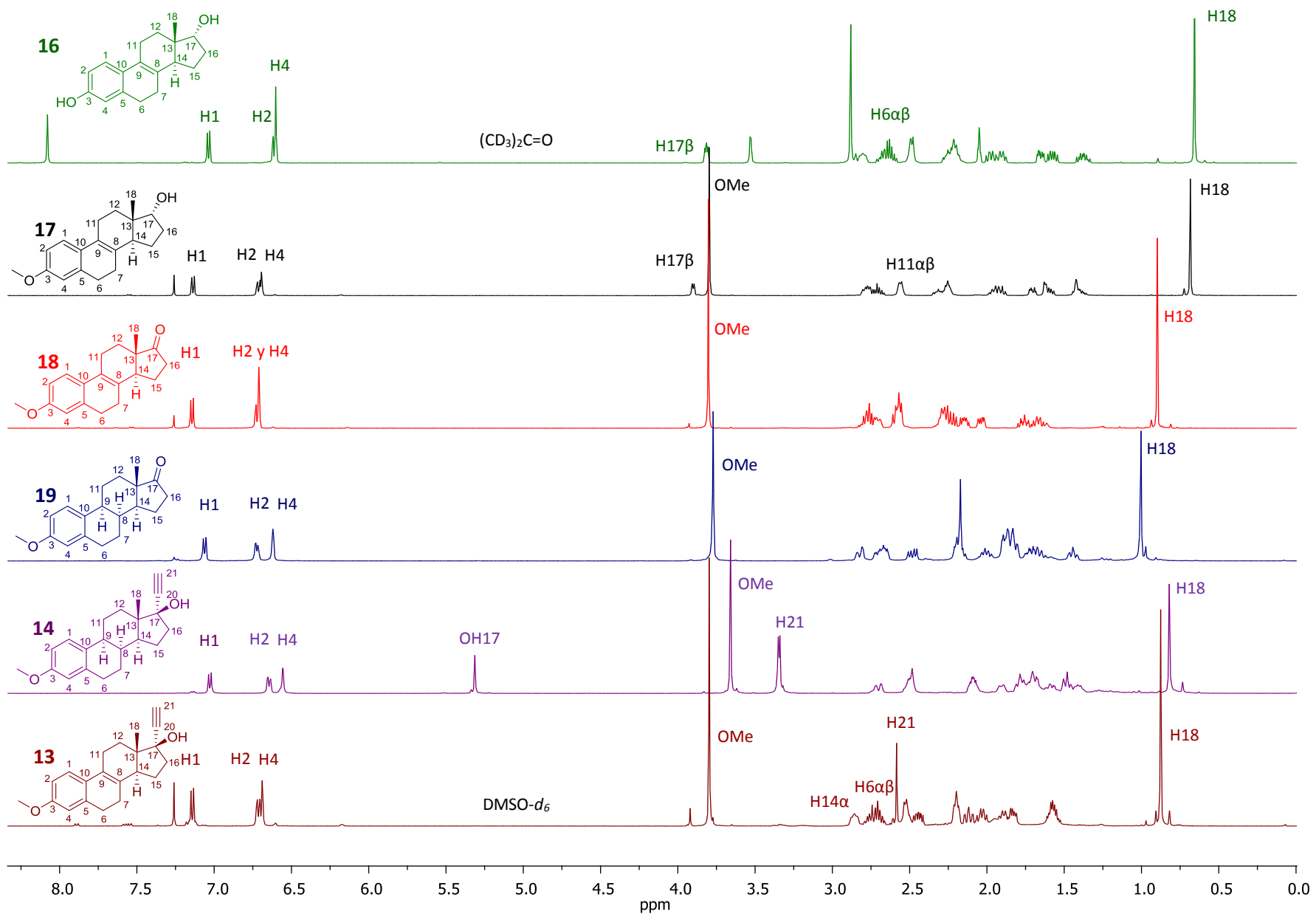


Figura 7.1.2.10. Espectros de RMN de ¹H de los compuestos **13**, **14** y **16-19** a 500 MHz en CDCl₃, DMSO-*d*₆ (**13**) y (CD₃)₂C=O (**16**).

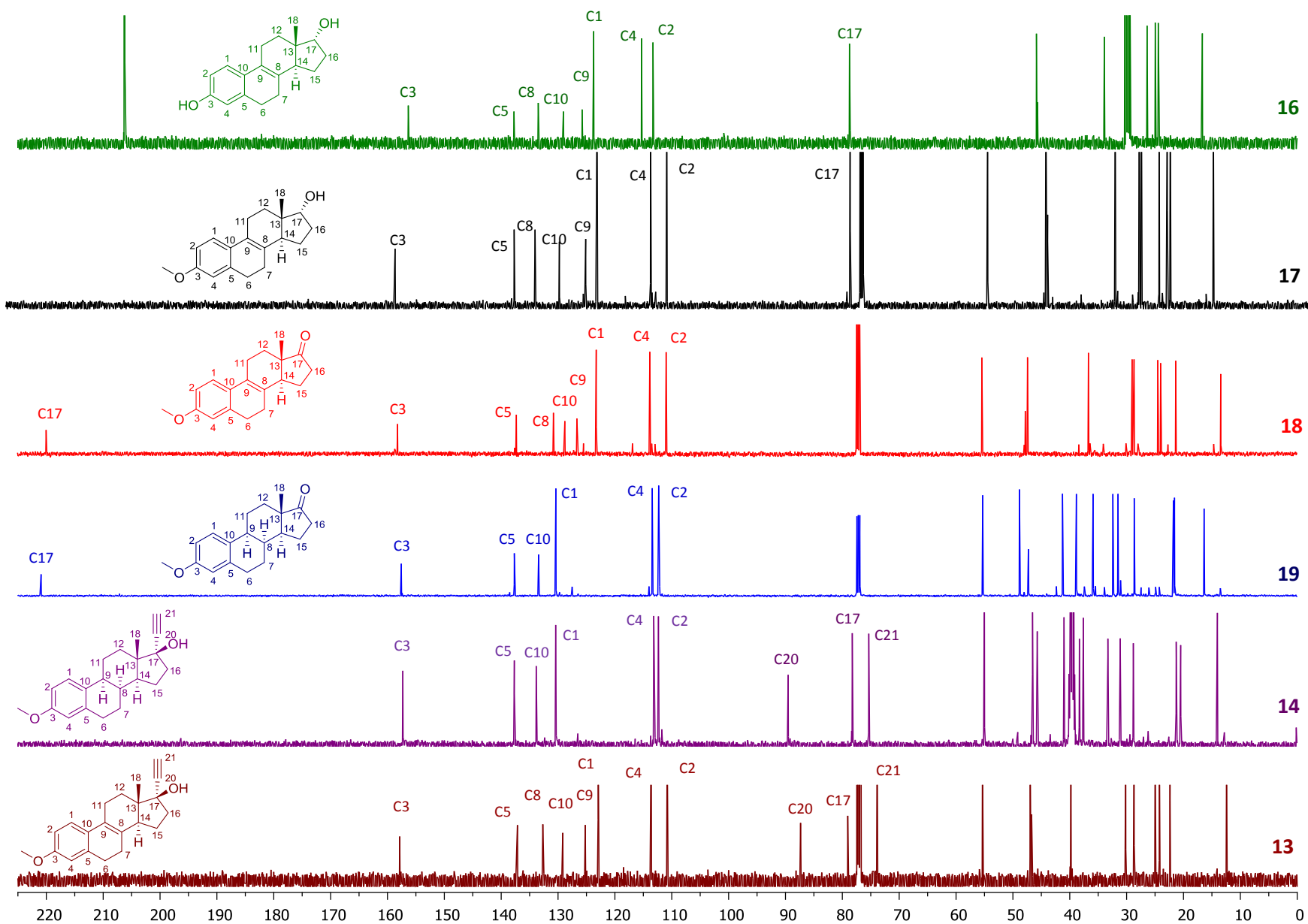


Figura 7.1.2.11. Espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **13**, **14** y **16-19** a 126 MHz en CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ (**13**) y $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$ (**16**).

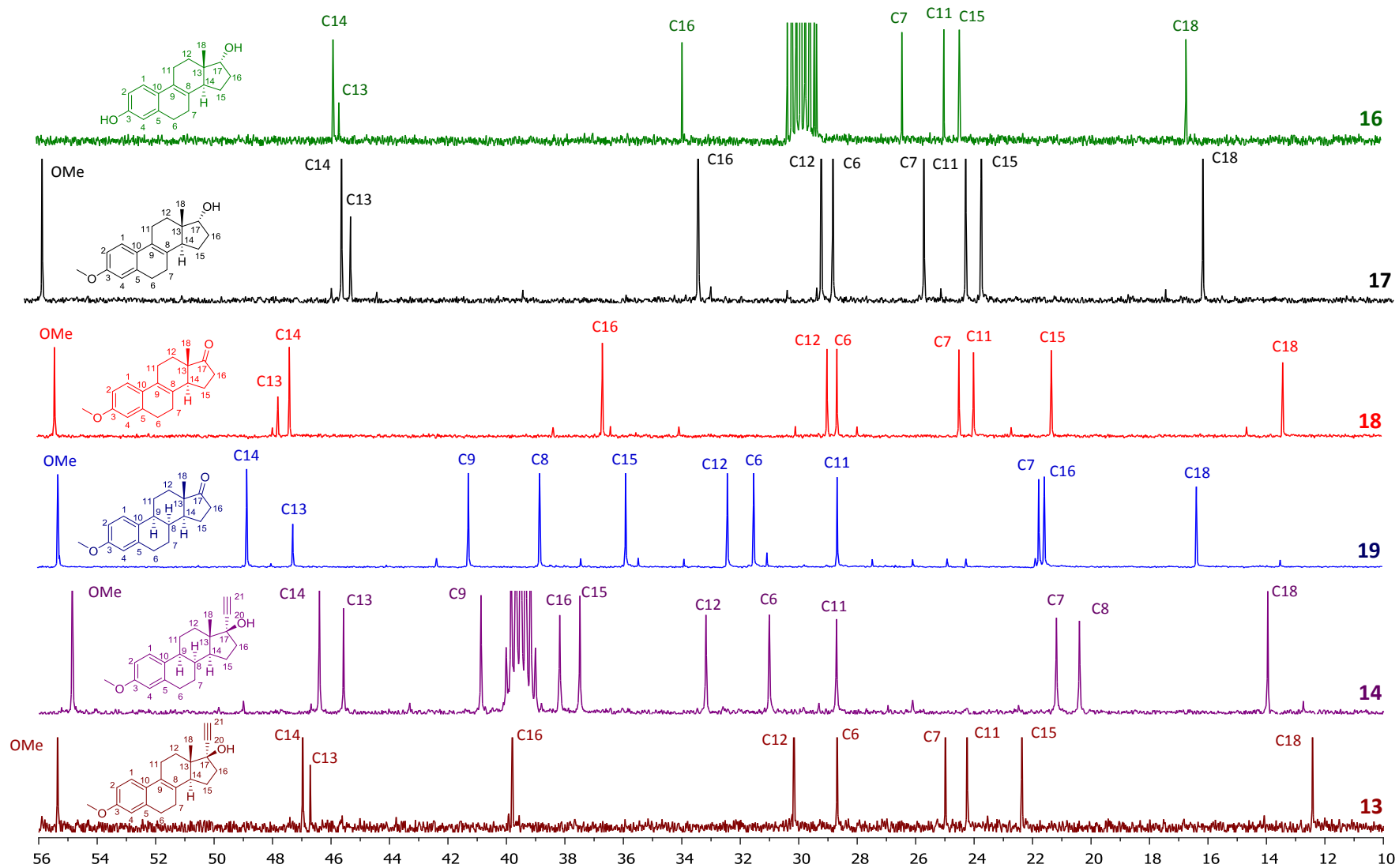


Figura 7.1.2.12. Ampliación de los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos 13, 14 y 16-19 a 126 MHz en CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ (13) y $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$ (16).

En el caso de los compuestos **13**, **14** y **16-19**, la asignación también se realizó empleando experimentos HETCOR Y HMBC y se observan correlaciones similares al caso anterior, que permiten asignar la mayoría de las señales. En el caso del compuesto **19** la correlación de OH17 con C16 y de H1 con C9 permite su asignación.

7.1.2.2 Análisis de la estructura cristalina de los compuestos 13, 14, 8, 17 y 19

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de **13**, **14**, **8**, **17** y **19** (figura 7.1.2.13) mediante evaporación lenta de una solución de CDCl₃, acetato de etilo·hexano (95:5), acetato de etilo, CDCl₃ y acetona, respectivamente. Los datos cristalográficos se resumen en la Tabla A6. La estructura del compuesto **8** presenta desorden (T = -100 °C) y la intensidad de las reflexiones indica que los cristales colectados son gemelos; la operación que relaciona ambos dominios es la inversión. Aunque el refinamiento de la estructura presenta algunos problemas, sí permite un análisis estructural.

Para los compuestos **14** y **17** se observan dos moléculas en la unidad asimétrica. En el caso de **17** la diferencia entre las moléculas es la conformación del anillo B. En la molécula 1 (C1-C19) el anillo B adopta una conformación de media silla distorsionada H 6 β -7 α , mientras que para la segunda molécula (C20 -C38), el anillo B adopta una conformación de media silla H 6 α -7 β . En el caso de **14** ambas moléculas presentan la misma conformación en el anillo B (sofa 7 β). La conformación del anillo C para el caso de **17** es de sobre 13 β y de silla en el caso de **14**. Esta diferencia es de esperarse considerando la presencia de un doble enlace o una fusión *cis*, respectivamente.

La conformación del anillo D para **17** es de media silla 13 β 14 α y sobre 13 β para la primera y segunda molécula, respectivamente. Para el compuesto **14** ambas conformaciones son de sobre 13 β .

Para los compuestos **13** y **19** se observa solamente una molécula en la unidad asimétrica. En el caso de **13** el anillo B adopta una conformación de media silla 6β - 7α distorsionada, mientras que en el caso de **11** la conformación en el anillo B es de sofá 7β . La conformación del anillo C para el caso de **13** es de sobre 13β y de silla en el caso de **19**. La conformación del anillo D para **13** y **19** es de media silla 13β 14α .

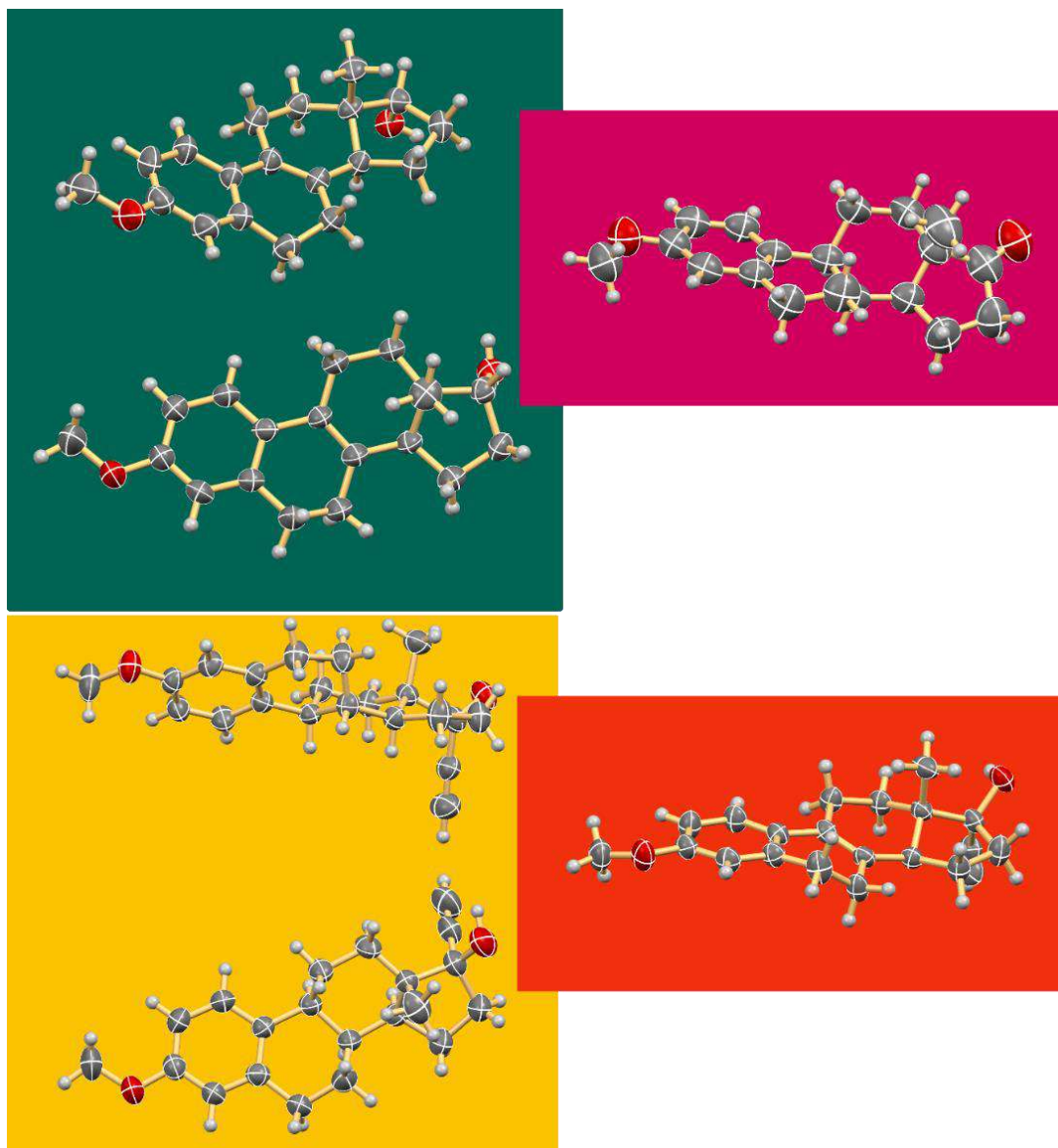


Figura 7.1.2.13. Diagramas tipo Ortep de las estructuras de los compuestos **14** ($Z' = 2$ amarillo), **13** (naranja), **17** (verde $Z' = 2$), **19** (rosa). Los elipsoides están dibujadas a un 50 % de probabilidad para todos los átomos excepto H.

Empaquetamiento de 17: En el empaquetamiento cristalino del compuesto **17** (figura 7.1.2.14) se observan interacciones de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo en la posición 17 de las dos moléculas cristalográficamente distintas (parámetros geométricos en la Tabla A7). Cada uno de los grupos OH participa como aceptor y donador en una cadena infinita de puentes de hidrógeno con cooperatividad σ , de forma paralela al eje cristalográfico b alrededor de un eje 2_1 . En el empaquetamiento cristalino de **17** también se encuentran presentes interacciones del tipo C-H $\cdots\pi$ de geometría cercana a la tipo T (parámetros geométricos en la Tabla A8).

Empaquetamiento de 14: Las interacciones de puente de hidrógeno observadas en el caso del compuesto **14** son diferentes para cada una de las moléculas cristalográficamente distintas. Para la primer molécula se observan tres puentes de hidrógeno que pueden ser descritos como un motivo discreto del tipo $D^2_2(5)$ en donde el grupo OH en la posición 17 participa como aceptor del C-H acetilénico y como donador con el OMe del éter. El arreglo de puentes de hidrógeno se extiende en el plano (2 0 0), aproximadamente. Para la segunda molécula se observan cadenas de moléculas (cabeza-cola) organizadas mediante puentes de hidrógeno en los cuales el grupo OH en la posición 17 participa como donador y el OMe de una molécula vecina como aceptor (parámetros geométricos en la Tabla A9) aproximadamente en el plano (7 0 0), de forma que permiten el empaquetamiento compacto complementando las capas en el plano (2 0 0) como se muestra en la figura 7.1.2.14. Además se observa un puente de hidrógeno C \equiv C-H $\cdots\pi$ (C \equiv C) entre el hidrógeno acetilénico de la segunda molécula (azul) y el triple enlace de la primer molécula (verde).

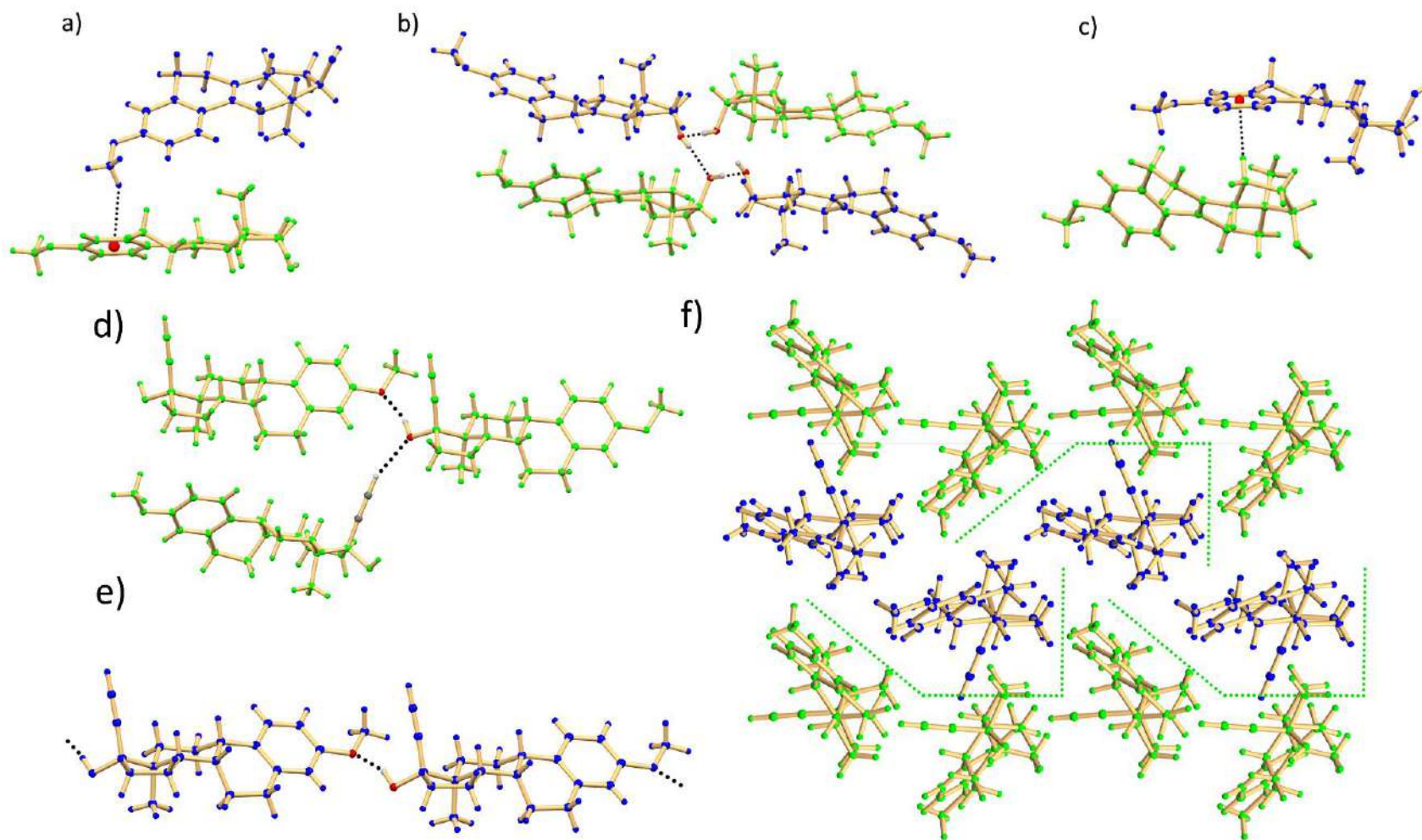


Figura 7.1.2.14. Diagrama de empaquetamiento para **17**(a-c) y **14** (d-f) la mayoría de los átomos en la primer molécula dentro de la unidad asimétrica se muestran-en verde y los de la segunda en azul. a) interacción C-H... π entre el OCH₃ y el anillo aromático A de una molécula vecina. b) puentes de hidrógeno entre los grupos OH de la posición 17. d) geometría de la interacción C-H... π entre el C-H15 β y el anillo A de una molécula cristalográficamente distinta. d) Puentes de hidrógeno C-H...O y O-H...O en los que participa la primer molécula D₂²(5). e) Interacción O-H...O en la que participa la segunda molécula. f) empaquetamiento en el plano a-b, las líneas punteadas se muestran como ayuda visual.

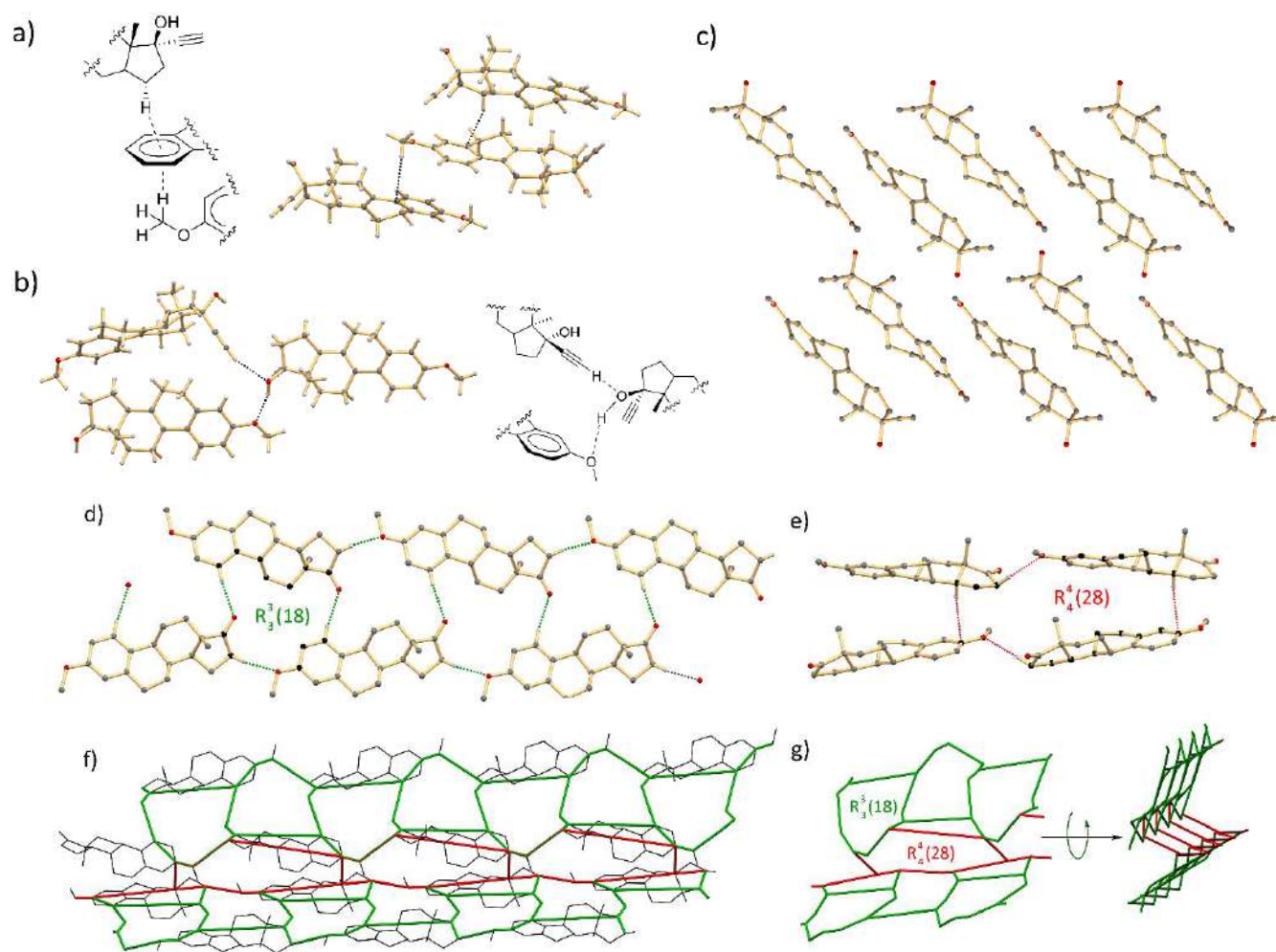


Figura 7.1.2.15. Geometría de las interacciones observadas en el empaquetamiento de los compuestos **13**(a-c) y **19** (d-g). a) El anillo A actúa como aceptor de dos puentes de hidrógeno del tipo C-H... π . b) Arreglo de puentes de hidrógeno idéntico a lo observado en el compuesto **13**. c) Diagrama de empaquetamiento del compuesto **13** mostrando el arreglo en columnas (cabeza cola). d) Puentes de hidrógeno C-H...O=C y C-H...OME que forman un arreglo del tipo R₃³(18). e) puentes de hidrógeno del tipo C-H... π y C-H...OME que forman el arreglo cíclico tipo R₄⁴(28). f y g) Esquemas mostrando la red tridimensional de puentes de hidrógeno débiles observada en el empaquetamiento del compuesto **19**. Algunos átomos se omiten por claridad.

Empaquetamiento de 19: Al carecer de grupos donadores de puentes de hidrógeno convencionales en el empaquetamiento cristalino de **19**, se observan múltiples puentes de hidrógeno débiles. Como se muestra en la figura 7.1.2.15, se pueden considerar diversos motivos cíclicos que se entrelazan para generar el empaquetamiento observado para el compuesto **19**. En el primer caso, la interacción C-H(16 β) \cdots OMe, conduce a la formación de cadenas paralelas al eje b de forma cabeza cola, motivo dominante en el empaquetamiento de esteroides. Dos de estas cadenas, relacionadas por un eje de tornillo 2₁, forman enlaces de hidrógeno del tipo C1-H \cdots O=C (17), el motivo puede describirse como R³₃(18) considerando el número de donadores y aceptores de puente de hidrógeno. La interacción C-H14 α \cdots π (C4=C3) conecta dos cadenas paralelas vecinas que forman ciclos R⁴₄(28) de forma perpendicular, generando una red tridimensional de múltiples puentes de hidrógeno débiles (Tabla A10).

Empaquetamiento de 13: En el caso del empaquetamiento del compuesto **13** (figura 7.1.2.15) se observan tres puentes de hidrógeno en donde el grupo OH en la posición 17 participa como aceptor del C-H acetilénico y como donador con el OMe del éter, de forma muy similar a lo observado para el compuesto **14** (D²₂(5)). Se observan además diversas interacciones del tipo C-H \cdots π (parámetros geométricos en la Tabla A11). En las últimas décadas diversos estudios han mostrado que estas interacciones juegan un papel estructural importante. Existen estudios en los que se considera a los puentes de hidrógeno C-H \cdots π como bisagras que permiten conectar de manera flexible diversos arreglos supramoleculares, como consecuencia de que estas interacciones poseen una superficie de energía potencial plana y pueden deformarse con facilidad sin dejar de adoptar geometrías estabilizantes.¹²²

Las similitudes (figura 7.1.2.16) en las interacciones de puente de hidrógeno $D^2_2(5)$ en **13** y **14** reflejan una buena coincidencia en la posición de los grupos responsables de formar los principales puentes de hidrógeno. Cuando se comparan las estructuras moleculares observadas para **13** y **14**, las principales diferencias son en la posición de los metilenos de los anillos A y B (las conformaciones para **14** son practicante idénticas); estas diferencias en la forma molecular resultan en empaquetamientos considerablemente distintos. La eficiencia de empaquetamiento para **13** es de 0.68 mientras que para **14** es de 0.66. Esta diferencia puede entenderse si se considera que en el caso del compuesto **13** se conserva una mejor complementariedad en la forma molecular y permite generar capas paralelas. En el caso de **14** el arreglo generado conduce a la incorporación de una segunda molécula en la unidad asimétrica.



Figura 7.1.2.16. Comparación de las estructuras de **13** y **14** a) Puentes de hidrógeno $D^2_2(5)$. b) Comparación entre la primera molécula cristalográficamente independiente de **14** (azul), **13** (rojo), y la segunda molécula cristalográficamente independiente de **14** (verde) y **13** (rojo).

Empaquetamiento de 8: En el caso del fragmento esteroidal derivado de mestranol del compuesto **8**, el anillo B adopta una conformación de media silla 7α . La conformación del anillo C es silla y la del anillo D de sobre 13β distorsionado con un ángulo de torsión $\tau_{C15-C16-C17-C13} = 8.0$ (8). En el fragmento esteroidal de estradiol, el anillo B adopta una conformación de media silla 7α . La conformación del anillo C es silla y la del anillo D

de sobre13 β (figura 7.1.2.17). El fragmento de 1,4-dietinilbenceno muestra desorden, en tres posiciones, la ocupación refinada es de 50:30:20. Las posiciones relativas del núcleo 1(50), 2(30) y 3(20) están relacionadas por un giro sobre el eje del rotor de 48.54°, y de 80.90° con respecto a la posición 1 y entre la posición 2 y 3 de 42.35°. Algunos parámetros entre los distintos fragmentos esteroidales se muestran en la tabla 7.1.2.3. Los parámetros θ C17-Núcleo-C23, θ C17-C20/C21-C22, d C17-C17', muestran desviación en el fragmento de 1,4-dietinilfenileno, con respecto a valores ideales de 60° y 180°, 11.1 Å.

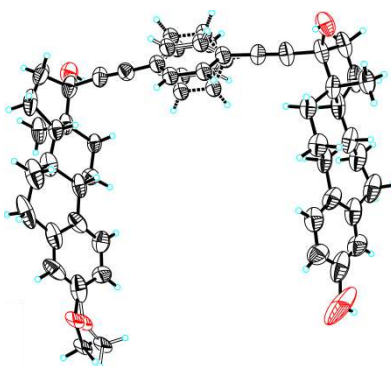


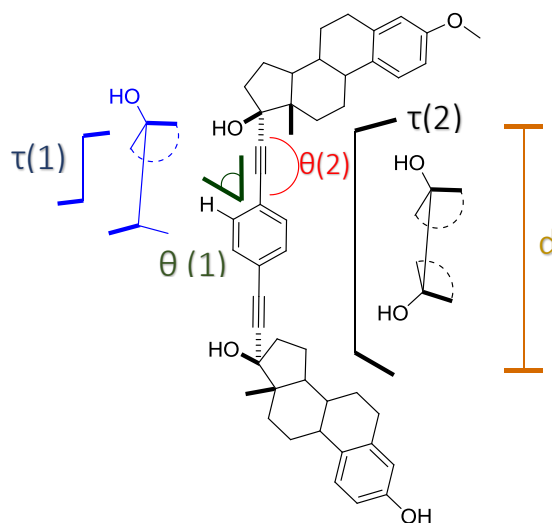
Figura 7.1.2.17. Diagrama tipo Ortep de la estructura del compuesto **8**. Las elipsoides están dibujadas a un 30 % de probabilidad para todos los átomos excepto H.

Las distancias de enlace corresponden a valores típicos reportados en la literatura. El fragmento presenta una desviación de la linealidad, variaciones de alrededor de 10° requieren energías pequeñas (<20.9 kJmol⁻¹, < 5 kcalmol⁻¹) y son frecuentes en moléculas simples de este tipo. El ángulo τ C23-C22-C17-C13 (-52.12°) (OMe), τ C23-C22-C17-C13 (42.19°) muestra la disposición del rotor con respecto a cada uno de los fragmentos esteroidales. El ángulo τ C13-C17-C17'C13' de 13.44° indica una disposición *syn* entre ambos estatores.

El empaquetamiento cristalino de este compuesto está dominado por interacciones de puente de hidrógeno en el cual los grupos hidroxilo en la posición 17 de los estatores esteroidales actúan como donadores y los fragmentos OH y OMe como aceptores. La geometría involucrada en esta interacción se muestra en la figura 7.1.2.18, generando un arreglo helicoidal con un paso de 60.2 Å.

Tabla 7.1.2.3. Parámetros geométricos alrededor del núcleo del rotor molecular **8**.

Fragmento Mestranol	
$\tau 1$ C23-C22-C17-C13 (°)(OMe)	-52.12
$\theta 1$ C17-centroide_núcleo-C23(°)	62.78
$\theta 2$ C17-C20/C21-C22 (°)	177.97
$\tau 2$ C13-C17-C17'C13'(°)	-13.44
d C17-C17'(Å)	10.902
Fragmento Estradiol	
$\tau 1$ C23-C22-C17-C13 (°)	42.19
$\theta 1$ C17-centroide_núcleo-C23 (°)	55.38
$\theta 2$ C17-centroide-C20/C21-C22 (°)	168.81
$\tau 2$ C13-C17-C17AC13A(°)	-13.44
d C17-C17'(Å)	10.902



Las cadenas de puentes de hidrógeno forman columnas que contienen 4 cadenas helicoidales (Figura 7.1.2.2 y 7.1.2.18) de configuración M paralelas al eje cristalográfico c, sobre un eje de tornillo 3_2 cuyo eje se encuentra en el centro del núcleo del rotor. También existen en el empaquetamiento cristalino puentes de hidrógeno débiles en los cuales el C(4)-H de un fragmento de mestranol actúa como donador y el OH(17) de un fragmento de mestranol vecino como aceptor, de forma cabeza cola. Los

estatores de estradiol en el otro extremo del rotor también forman puentes de hidrógeno entre el C(4)-H como donador y el OH(17) de una molécula vecina como aceptor, los parámetros geométricos de la interacción de puentes de hidrógeno se muestran en la Tabla A12.

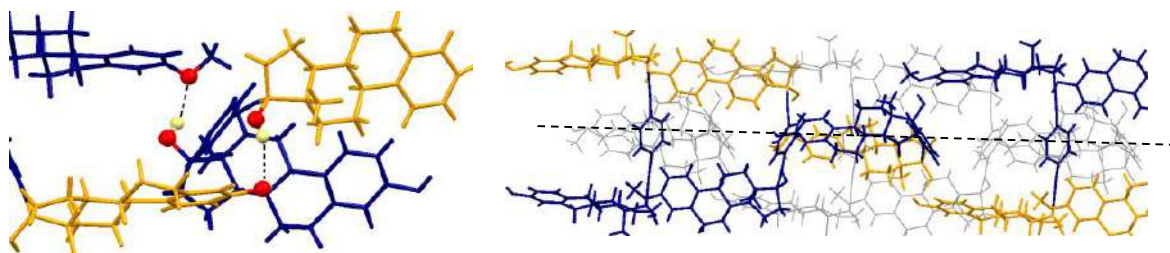


Figura 7.1.2.18. Diagrama de parte del empaquetamiento del compuesto **8**. A la izquierda se muestra la interacción O(17)-H...OMe(3) y O(17)-H...OH(3). A la derecha se muestra el arreglo de doble hélice resultado de estos puentes de hidrógeno (la segunda hélice se muestra en gris claro), la línea punteada indica un eje de tornillo 3_2 .

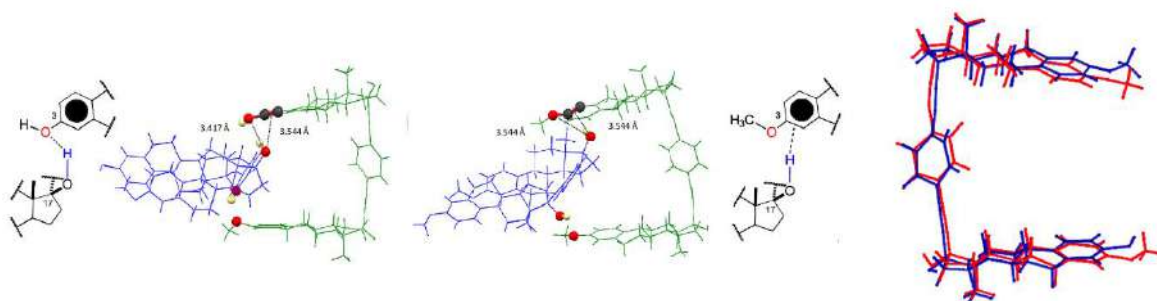


Figura 7.1.2.19. Comparación de las estructuras de los rotores moleculares **7** y **8**.

Al comparar las estructuras de rayos X del derivado de mestranol (**7**) que muestra una alta dinámica, con el compuesto **8** (Figura 7.1.2.19) observamos que las diferencias entre las estructuras son el puente de hidrógeno débil entre el C(19)-H y el O(17) presente en el rotor de mestranol pero no en **8**, y el intercambio de la interacción O(17)-H...C3=C4 presente en el rotor de mestranol por la interacción O(17)-H...O(3) en **8**. Estas diferencias tienen un ligero efecto en el tamaño del eje cristalográfico c 14.794(3) para **7**

y 15.129(3) para **8** (los ejes a y b no son significativamente distintos) y en la eficiencia de empaquetamiento ($PE = 0.6574$ y $PE = 0.6691$, respectivamente). El cambio mostrado es probablemente debido a que el OH es un mejor aceptor que el sistema π . En conjunto, el empaquetamiento observado para el compuesto **8** permite verificar que la sustitución de estator de mestranol por el estradiol permite generar arreglos muy similares a los reportados previamente.⁷⁴ La presencia de un mejor donador de puente de hidrógeno C(3)-OH \cdots O acorta la distancia observada entre fragmentos esteroidales en comparación con el rotor molecular **8**.

7.1.2.3 Análisis por RMN de ^{13}C en estado sólido y difracción de rayos X de polvos del compuesto **8.**

El patrón de difracción de rayos X de polvos (Figura 7.1.2.21) se obtuvo para garantizar la pureza de la fase que se sometió a análisis mediante RMN de ^{13}C en el estado sólido. La similitud entre el patrón de polvos calculado y experimental mostrado en la figura 7.1.2.21 nos permite confirmar que la muestra sometida a RMN es consistente con la fase examinada mediante difracción de rayos X de monocristal. La reflexión más intensa es la correspondiente a la familia de planos con índices de Miller (3 -2 0) en 18.2° . Cabe señalar que ésta no se resuelve de la reflexión (2 0 -2) en 18.1° observándose una señal con una cúspide considerablemente más ancha que el resto de las señales. Ambos difractogramas fueron normalizados para facilitar su comparación. Las reflexiones (1 0 0) en 6.85° , (2 -1 0) en 11.9° y (2 0 3) en 22.5° muestran diferencias considerables de intensidad respecto al espectro calculado. La disminución de intensidad de estas reflexiones así como su desplazamiento pueden ser debidos a efectos de orientación preferencial, tamaño o estrés en la red cristalina. En la ampliación de la figura 7.1.2.21

que muestra las reflexiones (2 -1 -1) en 13.3°, (1 0 2) en 13.6° y (2 0 0) en 13.7°; la (1 0 2) y (2 0 0) no se resuelven; se observa la influencia de la morfología de la muestra en la intensidad y desplazamiento. Esto también se observa para las reflexiones (3 0 0) en 20.7°, (2 -1 -3) en 21.4°, (3 0 1) en 21.5° y (3 -1 -2) en 21.7°.

En el caso de los espectros calculados, la reflexión más intensa es la (1 0 0) en 6.85°. Las figuras 7.1.2.23 y 7.1.2.24 presentan los diagrama de empaquetamiento para el compuesto **8** alrededor de los planos (3 -2 0) y (1 0 0) que se muestran en color rojo, se observa que los átomos que pertenecen al plano (1 0 0) se encuentran principalmente en el núcleo del rotor molecular mixto y en la periferia de diversos estatores vecinos, mientras que para el plano (3 -2 0) se observa que está poblado por átomos que corresponden a los estatores. La disminución de la intensidad de la reflexión (1 0 0) puede reflejar además de los factores mencionados previamente, la influencia de los parámetros de desplazamiento anisotrópicos. En general puede considerarse que al aumentar el desorden disminuye la intensidad de la reflexión asociada a estos átomos.

Para el compuesto **8**, se determinó el espectro de RMN de ^{13}C en el estado sólido mediante la técnica de CP-MAS. Como se muestra en la figura 7.1.2.20, existe una buena correspondencia con el espectro de ^{13}C en solución. Es posible distinguir las señales individuales para los carbonos C3 y C2 del mestranol y estradiol. Para el resto de los carbonos se observa solamente una señal para cada posición y una sola señal correspondiente al núcleo y a los carbonos de la posición 10 de ambos esteroides. El isomorfismo presente entre la estructura cristalina del compuesto **8** y el correspondiente para el rotor de mestranol, permiten suponer que esta también posee dinámica en el estado sólido. Para probar este punto de forma cualitativa se llevaron a cabo una serie de experimentos de desfaseamiento dipolar 123 (DD), que muestran permanencia de la señal

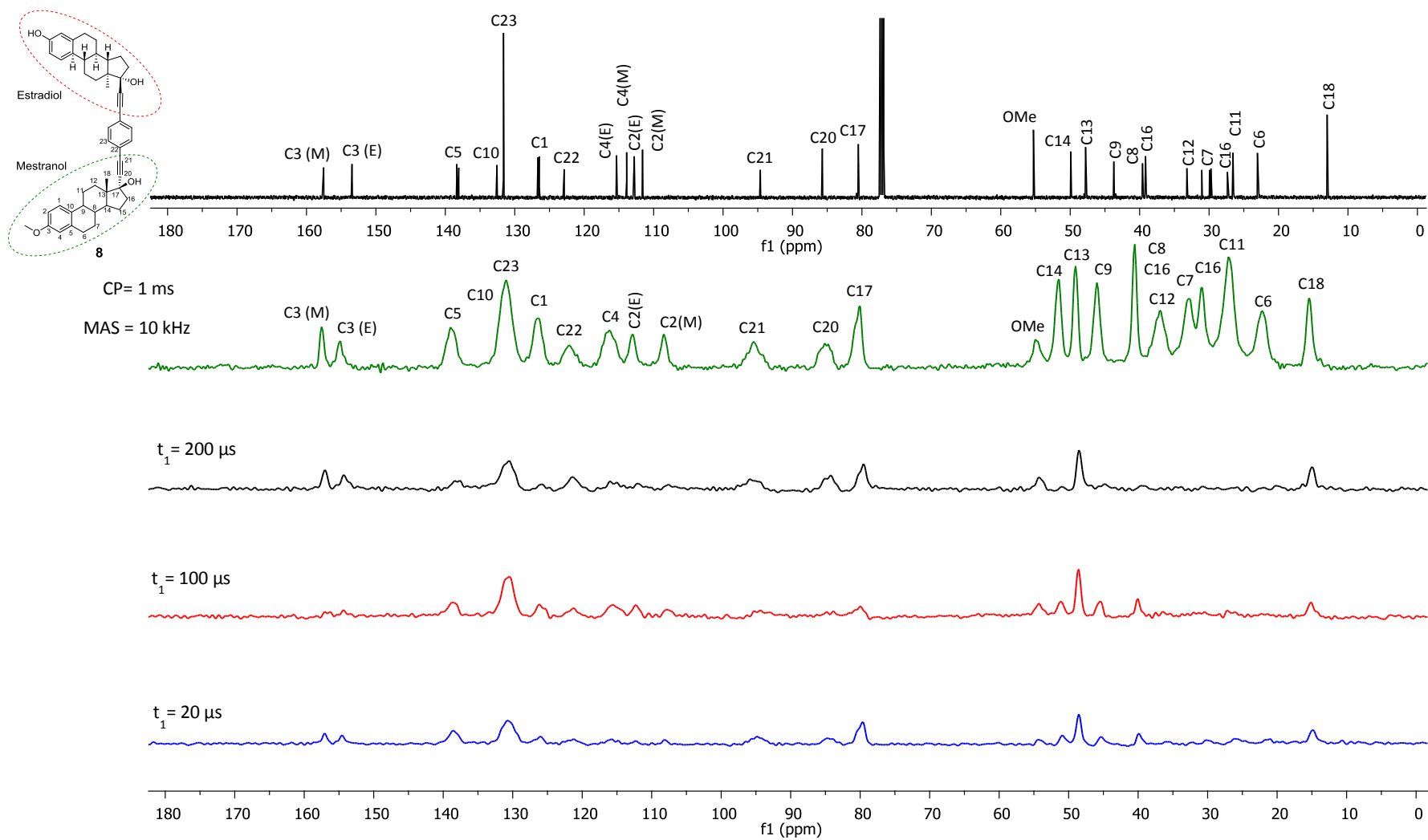


Figura 7.1.2.20. Espectros de RMN de ^{13}C para el compuesto **8** determinados en solución a 126 MHz, CDCl_3 (arriba) y en estado sólido CP MAS tiempo de polarización cruzada 1ms giro en el ángulo mágico 10 kHz 75 MHz, espectros NQS con tiempos de desfaseamiento dipolar 200, 100, 20 μs .

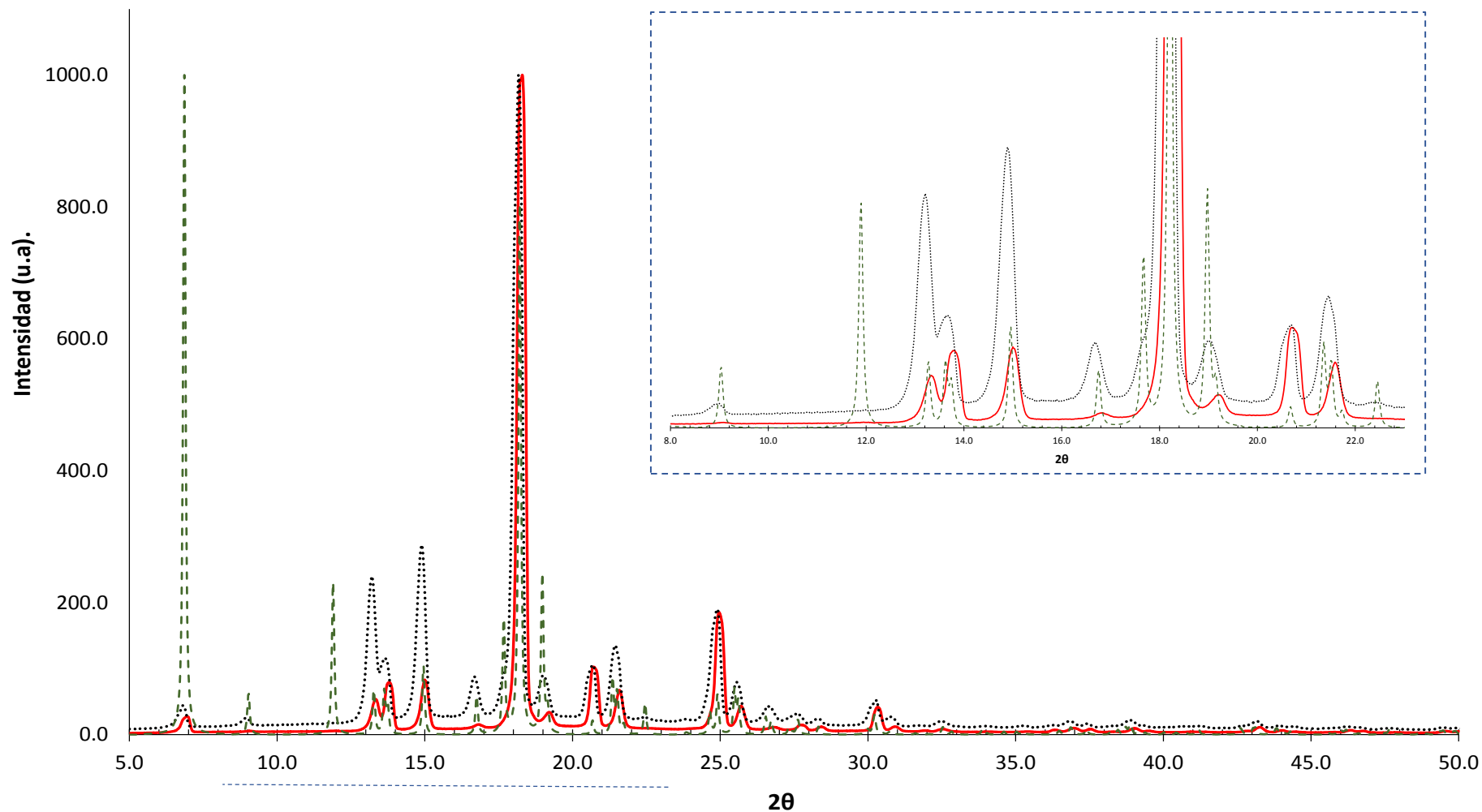


Figura 7.1.2.21 Patrón de Rayos X de polvos obtenidos para el compuesto **8** mediante evaporación lenta de una solución de hexano acetato de etilo 85:15 V/V (línea negra punteada) y directamente de evaporación a presión reducida de una solución de hexano acetato de etilo 85:15 V/V (línea roja continua). En color verde con líneas punteadas se muestra el espectro calculado de forma idéntica la Figura 7.3.12. Todos los difractogramas fueron normalizados para que la reflexión más intensa coincida con un valor arbitrario de 1000, la reflexión más intensa es la 3 -2 0 (18.2°) en el caso de los espectros experimentales y la 1 0 0 (6.85°) en el caso del patrón calculado.

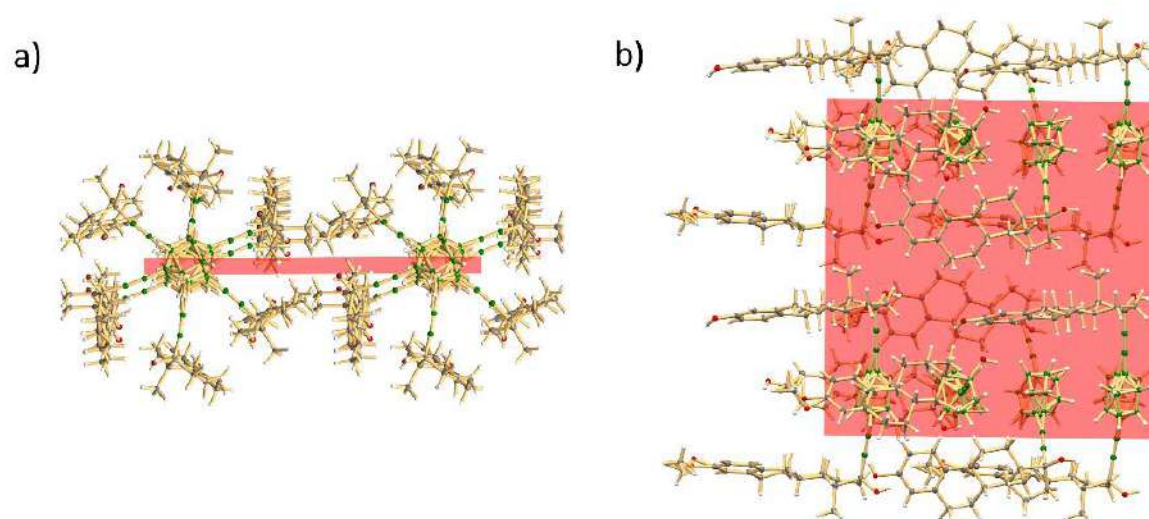


Figura 7.1.2.22. Diagrama de empaquetamiento del compuesto **8** mostrando en rojo el plano con índices de Miller 1 0 0 a) Vista prácticamente paralela al plano. b) Vista perpendicular al plano.

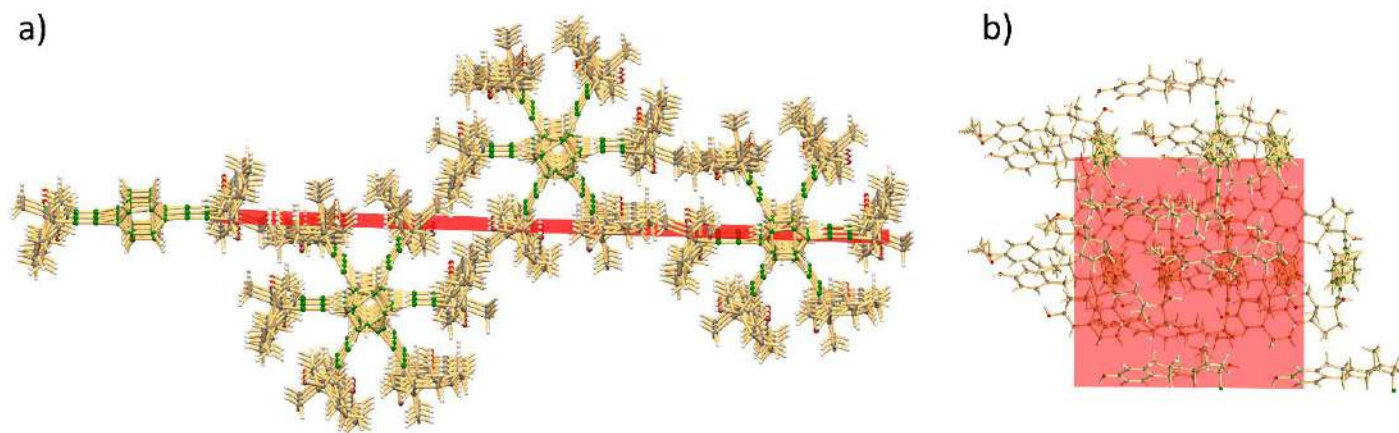


Figura 7.1.2.23. Diagrama de empaquetamiento del compuesto **8** mostrando en rojo el plano con índices de Miller 3 -2 0 1 0 0 a) Vista prácticamente paralela al plano. b) Vista perpendicular al plano, algunos átomos se omiten por claridad.

perteneciente a los C-H del núcleo, indicando la disminución del acoplamiento dipolar efectivo entre ^{13}C - ^1H del núcleo atribuible a procesos dinámicos presentes en ese segmento.

De igual forma, la poca respuesta al DD de las señales para los metilos de la posición 18 (indicado como C18 en la figura 7.1.2.20) y 3(OMe) es consistente con fenómenos de naturaleza dinámica. Las señales restantes de carbonos cuaternarios no se suprimen y las señales de los diferentes CH y CH_2 se suprimen en todos o alguno de los diferentes tiempos de desfase probados (20, 100, 200 μs). Esto nos permite establecer que la dinámica tiene una frecuencia de intercambio superior o igual a la magnitud del acoplamiento dipolar entre ^1H y ^{13}C con valores entre 20–30 kHz.⁷³

7.1.3. Rotores moleculares basados en moléculas pequeñas

Como se mencionó anteriormente en la introducción, existen dos requisitos para que los rotores moleculares posean una dinámica elevada en el estado sólido: poseer volumen libre alrededor del núcleo o bien que sus alrededores presenten flexibilidad conformacional.¹ Estos requisitos se logran en ocasiones mediante el uso de sustituyentes voluminosos anclados en todos los casos de forma covalente al rotor molecular, lo que implica un esfuerzo sintético considerable, por lo que el uso de estrategias alternativas ha surgido como una oportunidad para simplificar el diseño de los llamados giroscopios moleculares. Algunas de ellas se muestran en la figura 7.1.3.1.

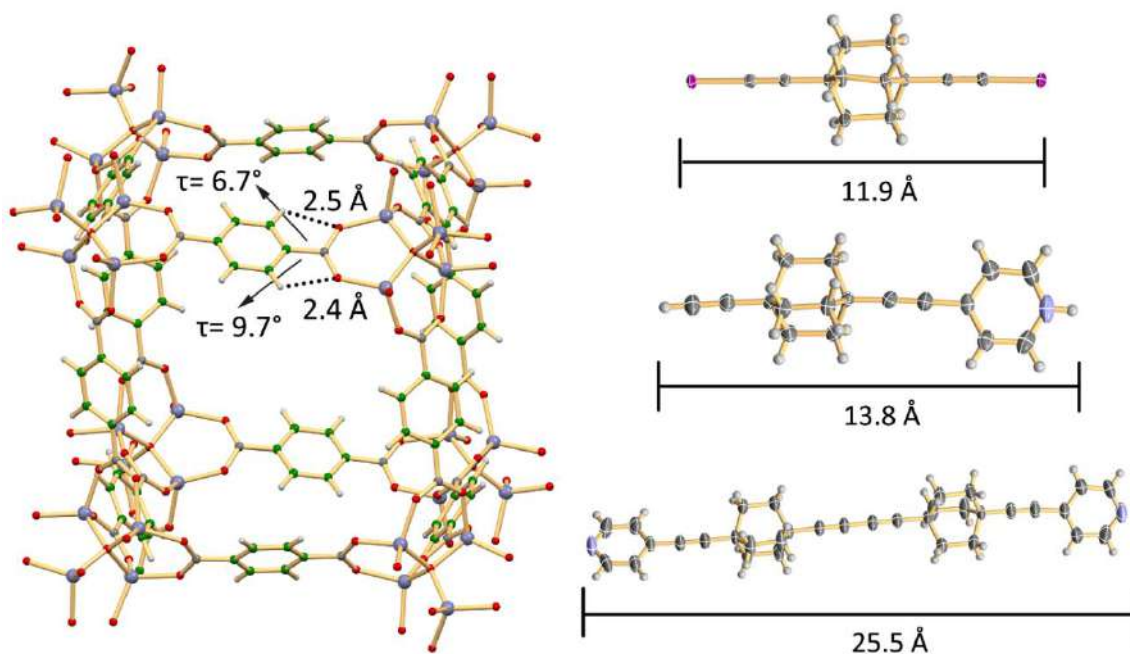


Figura 7.1.3.1. Diversos rotores moleculares que pretenden hacer uso de estrategias de autoensamblaje como en el caso del MOF-5 o rotores con núcleos altamente simétricos de biciclo[2.2.2]octano formadores de puentes de halógeno e hidrógeno.

Los marcos metal orgánicos resultan plataformas interesantes que permiten el control preciso de la disposición relativa de los diversos componentes moleculares mediante

reacciones de auto-ensamblaje que idealmente son controladas termodinámicamente y son reversibles, permitiendo la generación de un solo producto en buen rendimiento.¹²⁴

Esta estrategia también es útil para el diseño de rotores múltiples. Estudios previos realizados en el MOF-5¹²⁵(benceno), IRMOF-2¹²⁶ (bromo) e IRMOF-3¹²⁷(amina) (figura 7.1.3.1) proporcionaron energías de activación de 47.3, 30.6 y 20.9 kJmol⁻¹ (11.3, 7.3 y 5.0 kcalmol⁻¹) para los saltos aleatorios de 180°. La barrera para el giro depende de la eficiencia del acoplamiento entre los modos torsionales de la molécula con las vibraciones fundamentales de la red.¹²⁵ Además de la barrera intrínseca donde el confórmero plano se estabiliza gracias a la extensión del sistema π , algunas distancias y ángulos relevantes se muestran en la figura 7.1.3.1 junto con un fragmento de la estructura polimérica del MOF-5.

Las barreras del giro disminuyen en el caso del IRMOF-2 y 3 probablemente debido a un cambio en el sistema π y a un movimiento inducido por un puente de hidrógeno entre el carboxilato y el grupo amino en el caso del IRMOF-3. Por otro lado, cabe añadir que el uso de arquitecturas macrocíclicas incorporando metales del grupo principal (metalomacrociclos) para el diseño de rotores moleculares con múltiples núcleos es una estrategia que ha sido demostrada recientemente.¹²⁴

Por otro lado, en el campo de los cristales moleculares, derivado de estudios anteriores, se espera que rotores moleculares con núcleos de alta simetría incorporando ejes de alquinos generen sólidos cristalinos anfodinámicos,⁶⁶ este término se refiere a sólidos cristalinos diseñados para generar estructuras en las cuales algunos de sus componentes se encuentren rígidos y algunos de sus componentes presenten una alta movilidad funcional por ejemplo movimiento rotacional, este término es útil en el contexto de

máquinas moleculares cristalinas, sin embargo no supone que los procesos dinámicos sean exclusivos de estos sólidos cristalinos.¹

Recientemente se ha estudiado rotores moleculares derivados del biciclo[2.2.2]octano, incorporando grupos capaces de dirigir el empaquetamiento mediante puentes de hidrógeno o halógeno. Algunos sistemas estudiados se muestran en la figura 7.1.3.1^{128,129,130}

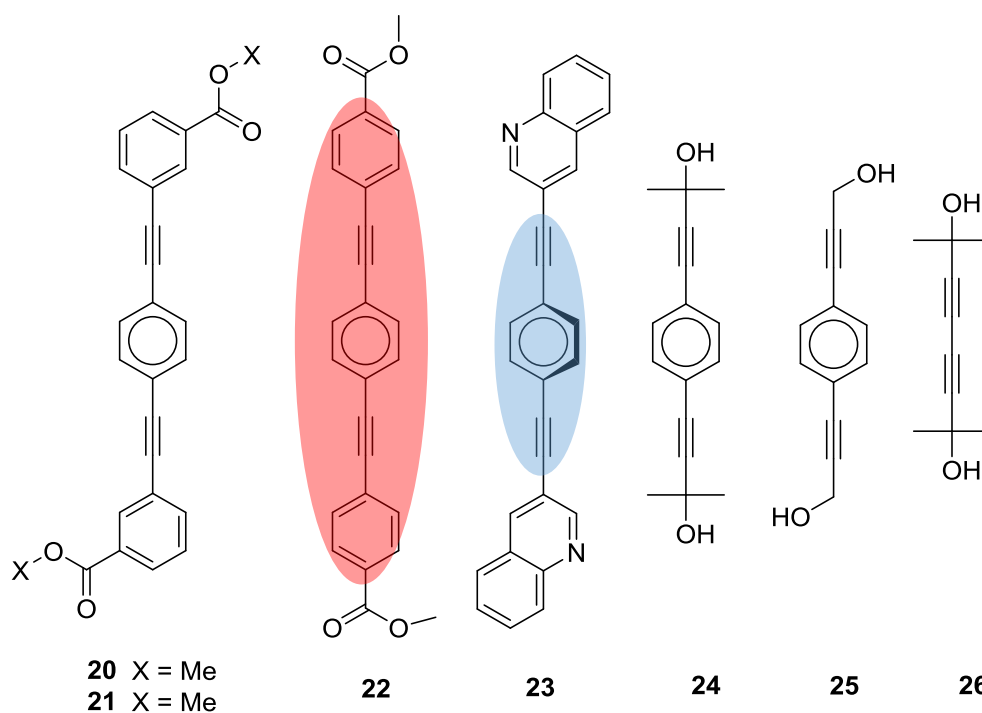


Figura 7.1.3.2. Rotores moleculares propuestos: a) **20-23** como componentes de MOF. b) Compuestos **24** y **25** como formadores de redes de puentes de hidrógeno isoestructurales a la observada para **26**.

En la Figura 7.1.3.2. se muestran algunas moléculas que se planearon en este trabajo para hacer uso de las estrategias previamente descritas. En el caso de los compuestos **20-23**, los rotores poseen un eje de alquino que permite extender la conjugación y evitar interacciones estéricas. En los extremos se colocaron grupos capaces de coordinarse con

centros metálicos para formar marcos metal orgánicos y en algunos casos podrían servir para la formación de co-cristales.

Adicionalmente, estudios previos han mostrado que es posible esperar cambios en las propiedades fotofísicas de estas estructuras en función de un arreglo más o menos plano de los distintos anillos aromáticos. Esto se ha planteado como una oportunidad de generar materiales con propiedades ópticas novedosas.¹³¹

El compuesto **24** se sintetizó esperando que la inclusión de un núcleo de benceno no interfiriera en la formación del sintón supramolecular permitiendo que el empaquetamiento de **24** sea similar a la del compuesto **26**, previamente reportado.¹³²

También se esperaba que el arreglo de los rotores moleculares mostrara características dinámicas en el estado sólido,¹³³ similares a las reportadas para las estructuras de los llamados organosilicatos mesoporosos cristalinos (POMs por sus siglas en inglés¹³⁴) basados en distintos núcleos aromáticos. El compuesto **25** se sintetizó con el objetivo de estudiar las diferencias en las interacciones de puente de hidrógeno y empaquetamiento con un donador/aceptor de puente de hidrógeno menos congestionado estéricamente.

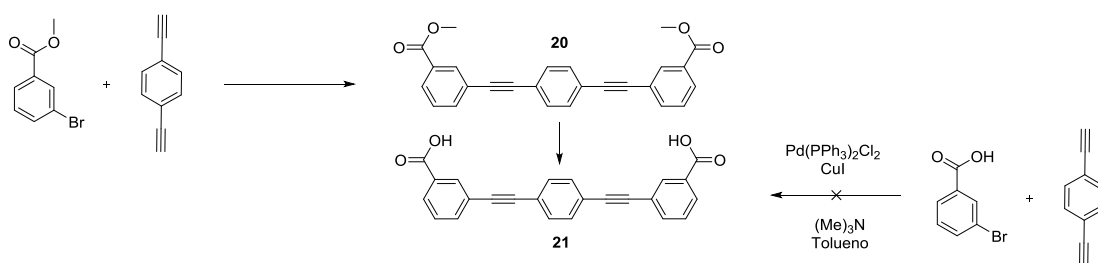
7.1.3.1 Síntesis y caracterización

La síntesis de los compuestos **20-25** se llevó a cabo mediante un acoplamiento cruzado de Sonogashira como se muestra en las figuras 7.1.3.3, 7.1.3.4, 7.1.3.5 y 7.1.3.6. La RMN de ¹H concuerda con lo reportado previamente en la literatura para los compuestos **20**,¹³⁵ **21**,¹³⁵ **22**,¹³⁶ **24**,¹³⁷ y **25**.¹³⁸

1,4-bis(3-carbometoxifeniletinil)benceno (20): La síntesis del compuesto **20** se realizó mediante el acoplamiento cruzado de Sonogashira entre el 3-bromobenzoato de metilo y

el 1,4-dietinilbenceno, obteniéndose el rotor molecular **20** en un 30 % de rendimiento. La posterior hidrólisis catalizada por base produjo el rotor molecular **21** (1,4-bis(3-carboxifeniletinil)benceno) en un 80% de rendimiento. Inicialmente se intentó sintetizar el compuesto **21** de manera directa¹³⁹ mediante el acoplamiento catalizado por paladio del ácido 3-bromobenzoico y el 1,4-dietinilbenceno. Sin embargo, la reacción no procedió, debido a que las condiciones de reacción conducen a la formación de un polímero de dietinilbenceno que precipita rápidamente impidiendo el acoplamiento con el bromuro. Existen reportes en la literatura que sugieren que es necesario el uso de producto recién preparado.

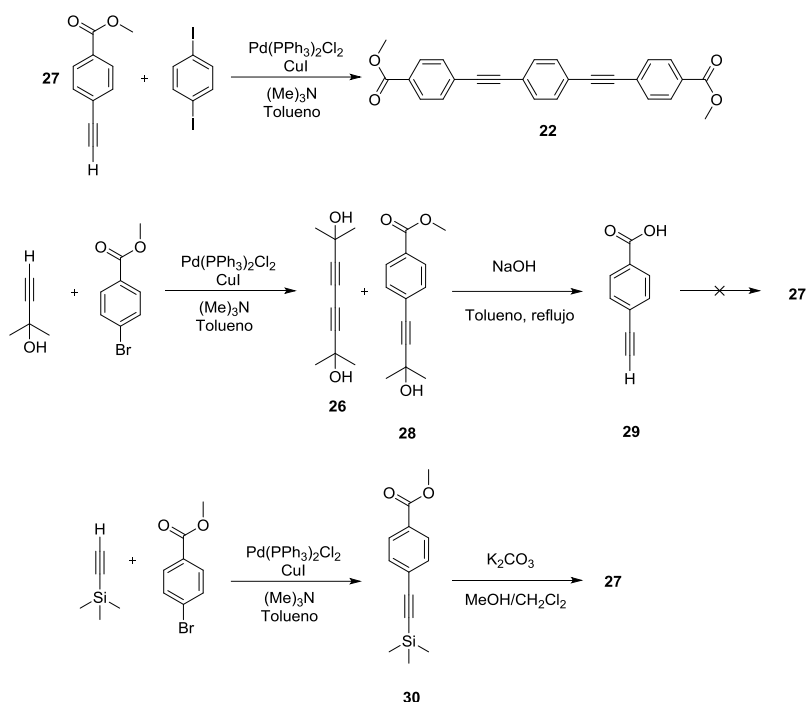
1,4-bis(4-carbometoxifeniletinil)benceno (22): Considerando las dificultades encontradas con el uso de 1,4-dietinilbenceno disponible comercialmente (tendencia a polimerizar), la síntesis del compuesto **22** se realizó mediante el acoplamiento cruzado de Sonogashira entre el 4-etinilbenzoato de metilo (**27**) y el 1,4-diyodobenceno reportado previamente en la literatura,¹³⁵ obteniendo el compuesto **22** en un 40 % de rendimiento.



Esquema 7.1.3.3. Síntesis del rotor molecular **20** y **21**.

La síntesis del 4-etinilbenzoato de metilo (**27**) empleando 2-metil-3-butin-2-ol, no resultó conveniente ya que si bien es posible remover el grupo protector del 4-(3-hidroxi-3-metilbutinil)benzoato¹⁴⁰ (**28**), los rendimientos para la esterificación del ácido 4-etinilbenzoico (**29**) resultante no fueron reproducibles (esterificación catalizada por

ácido o empleando $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$). Sin embargo, como subproducto de **28** se obtuvieron cristales de 2,7-dimetil-3,5-octadiino-2,7-diol (**26**).

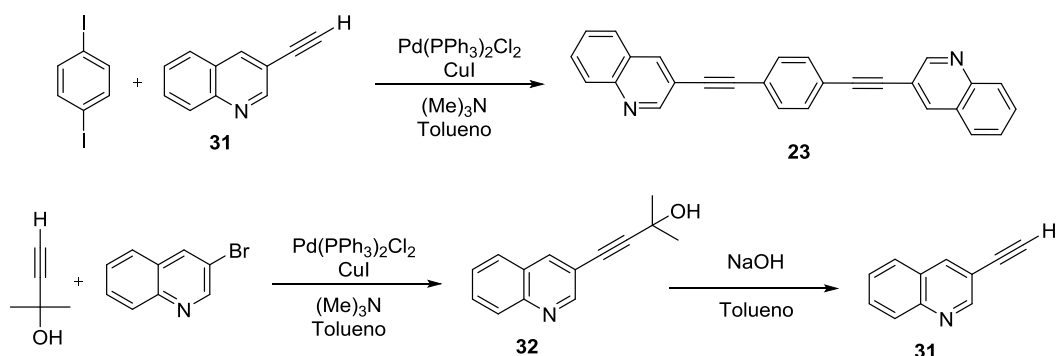


Esquema 7.1.3.4. Síntesis del rotor molecular **22**.

Finalmente, el 4-etinilbenzoato de metilo (**27**) se preparó mediante una secuencia de acoplamiento y desprotección usando etiniltrimetilsilano. La reacción de acoplamiento con 4-yodobenzoato de metilo produjo el 4-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo¹⁴⁰ (**30**) en un 86% de rendimiento. Posteriormente, el grupo trimetilsilano fue removido mediante el uso de K_2CO_3 en una solución de metanol y cloruro de metileno (1:1) para obtener el compuesto **27** con un rendimiento del 74 %.

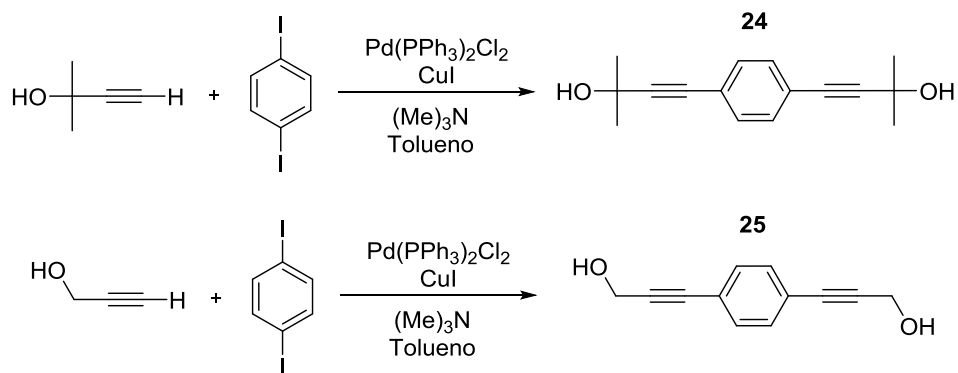
1,4-bis(3-etinilquinolin)-benceno (23) : Un acoplamiento cruzado de Sonogashira entre el 1,4-diyodobenceno y 3-etinilquinolina (**31**) produce el rotor molecular **23** en un 50 % de rendimiento, como se muestra en el esquema 7.1.3.5. Para la síntesis de la 3-etinilquinolina, se empleó un procedimiento de acoplamiento con el 2-metil-3-butin-2-ol

descrito previamente¹⁴¹ en la literatura, seguido de desprotección, obteniéndose la 3-etinilquinolina (**31**) con un rendimiento de 72 % (dos pasos).



Esquema 7.1.3.5. Síntesis del rotor molecular **23**.

1,4-bis(4,4'-(2-metilbut-3-in-2-ol))benceno (24) y **1,4-bis(3,3'-(2-propin-1-ol))benceno (25)**: Un acoplamiento cruzado de Sonogashira entre el 1,4-diyodobenceno y el 2-metil-3-butin-2-ol o alcohol propargílico producen los compuesto **24** y **25** en rendimientos del 80 % y del 90 % previamente descritos en la literatura.^{137,138}



Esquema 7.1.3.6. Síntesis de los compuestos **24** y **25**.

7.1.3.2 Análisis de la estructura cristalina

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X para los compuestos **23**, **24** y **25**, que fueron obtenidos en todos los casos mediante evaporación lenta de soluciones

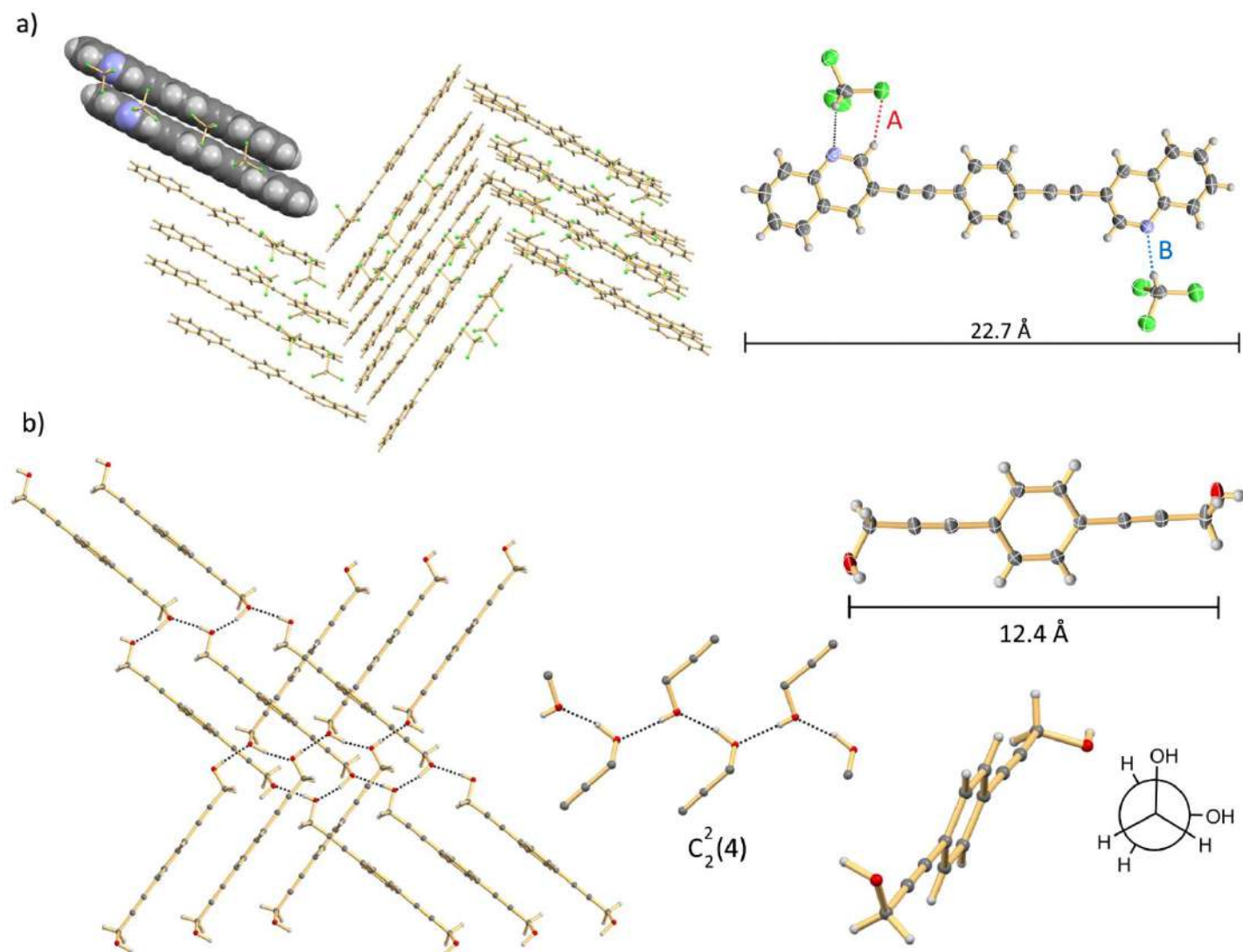


Figura 7.1.3.7. Diagramas tipo Ortep y de empaquetamiento para a) Compuesto **23** y b) Compuesto **25**. Los elipsoides se muestran a un 50 % de probabilidad para todos los átomos excepto H, algunos átomos se omiten para mayor claridad.

de CDCl_3 . También se obtuvieron cristales adecuados para difracción del compuesto **24** mediante evaporación lenta de soluciones de DMSO y acetona. Los datos cristalográficos de las tres estructuras se recopilan en la Tabla A13. En el caso de los intermediarios **28** y **31** se obtuvieron cristales adecuados para difracción mediante evaporación lenta de soluciones de metanol y acetato de etilo, respectivamente, mientras para el 2,7-dimetilocta-3,5-diin-2,7-diol (**26**) se obtuvieron de una solución de hexano. La estructura cristalina del compuesto **26** concuerda con la reportada previamente¹³² y se discute con relación al compuesto **24** (Tabla A14).

Estructura cristalina del compuesto 23: La celda unitaria del compuestos **23** contiene ocho moléculas de cloroformo y cuatro moléculas del rotor, resultando un complejo de inclusión con estequiometría $\mathbf{23} \cdot (\text{CHCl}_3)_2$. Ambas moléculas de disolvente son cristalográficamente distintas ($Z' = 3$) y participan como donadores de puente de hidrógeno con los nitrógenos pertenecientes al fragmento de quinolina. La primera molécula participa como aceptor de diversos puentes de hidrógeno del tipo $\text{C-H} \cdots \text{Cl}$, uno de ellos se indica como A en la Figura 7.1.3.7 (los parámetros geométricos se resumen en la tabla A15). Para esta molécula también se observa interacción del tipo $\text{Cl} \cdots \pi$ con el anillo aromático perteneciente al núcleo de una molécula de **23** vecina. La segunda molécula de CHCl_3 participa como donadora en una interacción $\text{C-H} \cdots \text{N}$ (se muestra como B en la Figura 7.1.3.7a). También se observan dos puentes de halógeno del tipo $\text{Cl} \cdots \pi$ con los anillos aromáticos pertenecientes al fragmento de quinolina de rotores vecinos (Tabla A16). En general para el compuesto **23** se observa un empaquetamiento de tipo sándwich “hueso de sardina” (herringbone) en el cual columnas adyacentes forman un ángulo de 77° . Estas columnas se forman por apilamiento de moléculas de **23**

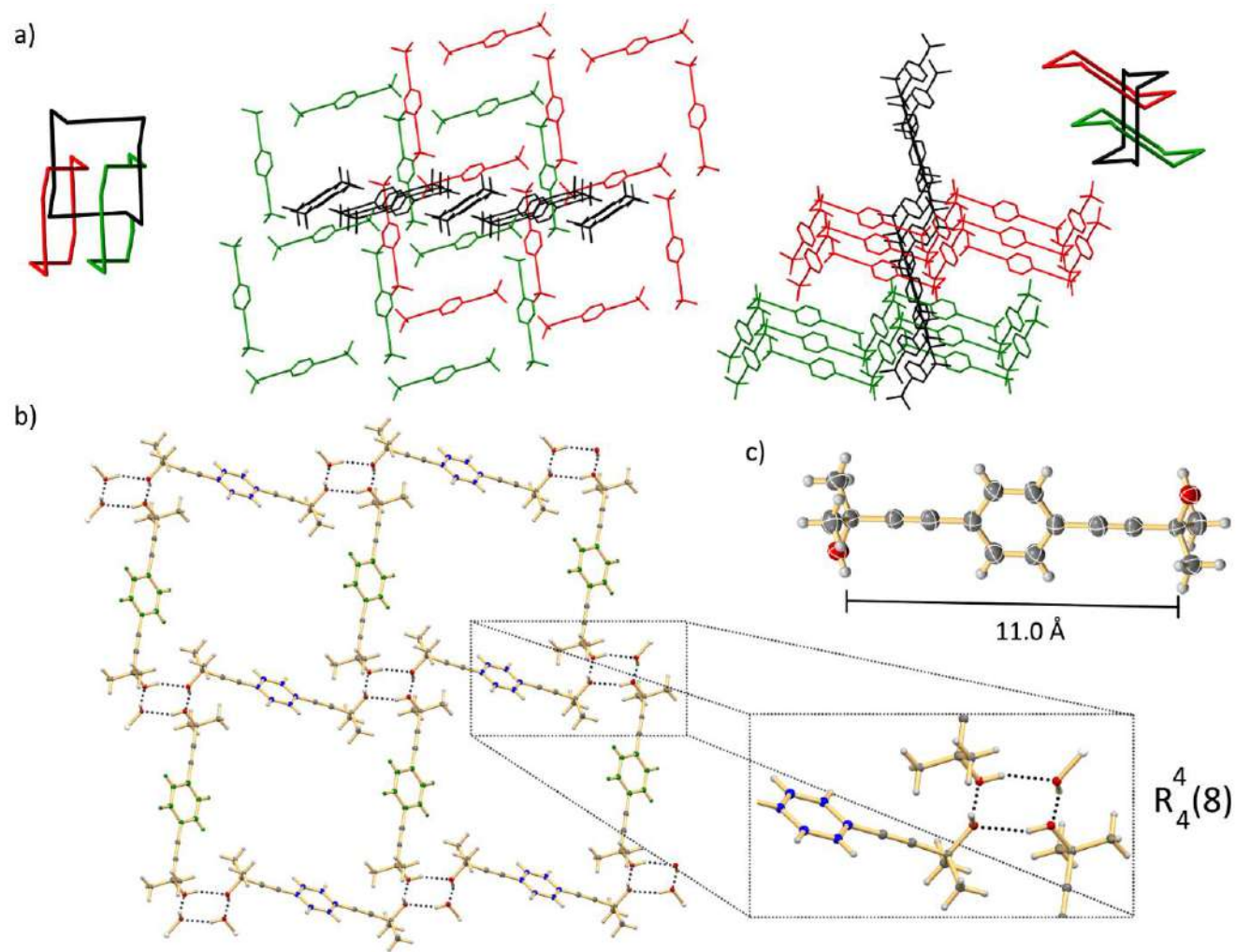


Figura 7.1.3.8. Diagramas tipo ortep y de empaquetamiento para el compuesto **24**. Los elipsoides se muestran a un 50 % de probabilidad para todos los átomos excepto H. a) Red cuadrada interpenetrada b) interacciones por puente de hidrógeno en una de las redes formadas por dos moléculas cristalográficamente distintas. Los átomos del núcleo de la primer molécula se muestran en azul mientras que el núcleo de la segunda se muestra en verde.

formando dímeros (apilamiento $\pi \cdots \pi$, tabla A17), junto con las interacciones previamente mencionadas con el CHCl_3 . El empaquetamiento tipo “hueso de sardina” es de esperarse considerando la amplia superficie aromática del compuesto **23**, también se observan diversas interacciones del tipo borde-cara entre los anillos aromáticos de quinolina en la periferia de la molécula.

Estructura cristalina del compuesto 24: Para el compuestos **24** se observa que $Z' = 1$, sin embargo, existen dos mitades de moléculas cristalográficamente distintas dentro de la unidad asimétrica (el resto se genera por inversión).

Esto resulta importante ($Z' = \frac{1}{2} + \frac{1}{2}$), por ejemplo, cuando se desea analizar o recuperar de la Base de Datos de Cambridge mediante procedimientos automáticos, un gran número de estructuras con $Z' > 1$, dejando fuera estructuras como la del compuesto **24**. Esto pone en evidencia la necesidad de descriptores adicionales,¹⁴² que en el mejor de los casos sean incorporados por los autores en el archivo de datos cristalográficos, con el fin de evitar ambigüedades como esta. En el caso del compuesto **24** la diferencia entre moléculas se debe a que en la primera el enlace C-OH se encuentra perpendicular al plano del anillo aromático (azul en la figura 7.1.3.8) y en la segunda se encuentra paralelo a este anillo (verde en la figura 7.1.3.8). El empaquetamiento del compuesto **24** puede describirse como una red cuadrada cuyos nodos están conformados por un ciclo homodrómico de puentes de hidrógeno del tipo $R^4_4(8)$. Esta red está formada por moléculas cristalográficamente distintas (Tabla A18). Los requerimiento geométricos del motivo $R^4_4(8)$ pudieran explicar la necesidad de dos conformaciones para la molécula de **24**. El espacio vacío en cada una de las “aperturas” es llenado por dos redes independientes de forma casi perpendicular (red cuadrada interpenetrada), generando un

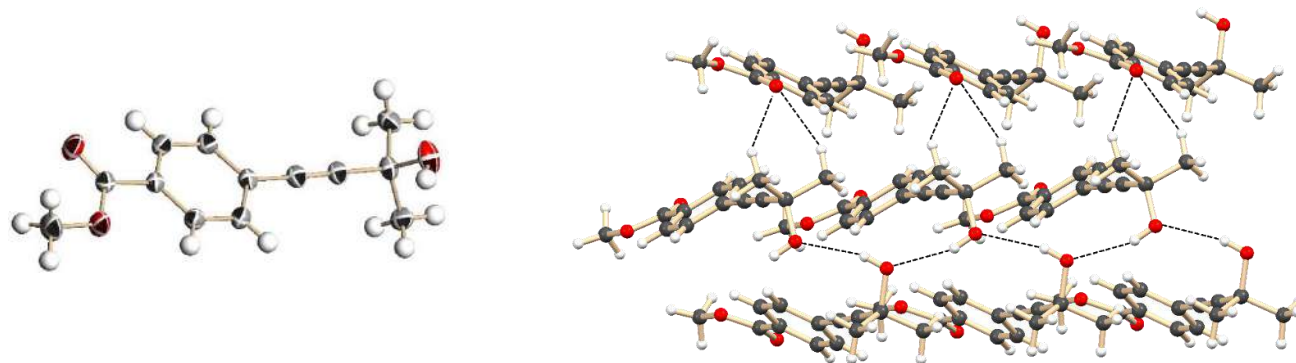


Figura 7.1.3.9. Diagramas tipo Ortep y de empaquetamiento para para el 1 4-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil) benzoato de metilo (**28**). Los elipsoides están dibujados a un 30 % de probabilidad para todos los átomos excepto H, representados como esferas de radio fijo. Diagrama de empaquetamiento mostrando con líneas punteadas las interacciones por puente de hidrógeno O-H···O y C-H···O.

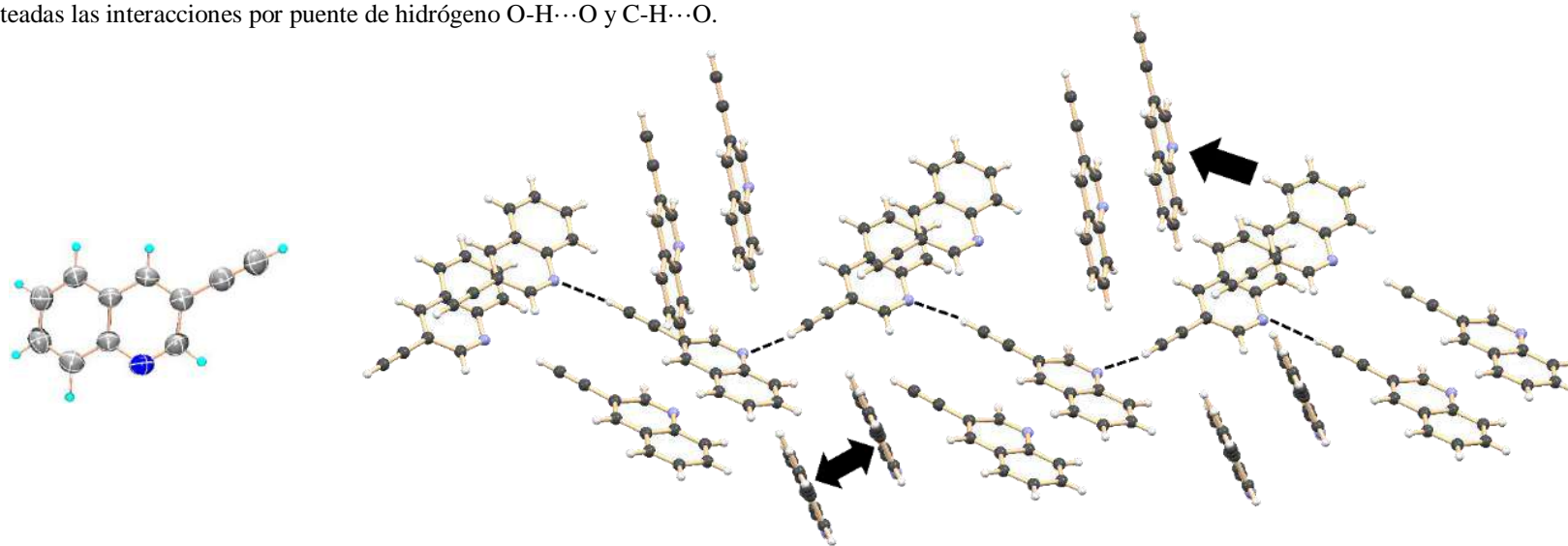


Figura 7.1.3.10. Diagramas tipo ortep y de empaquetamiento para la 3-etinilquinolina (**31**). Las elipsoides están dibujados a un 50 % de probabilidad para todos los átomos excepto H, representados como esferas de radio fijo. En el diagrama de empaquetamiento las interacciones por puente de hidrógeno se resaltan con línea punteadas, las interacciones *cara cara* (flecha doble) e interacciones *borde cara* (con flecha sencilla).

arreglo empaquetado de forma compacta (P.E. = 65.1), como se muestra en las figura 7.1.3.8.

Estructura cristalina del compuesto 25: En el caso del compuesto **25** (figura 7.1.3.7b.) uno de los enlaces C-OH se encuentra perpendicular al plano del anillo aromático mientras el segundo se encuentra paralelo. Los grupos hidroxilo forman una cadena infinita de puentes de hidrógeno (Tabla A19), que organiza el empaquetamiento en capas. La siguiente capa se apila con un giro de 88.7° y la eficiencia de empaquetamiento en el caso de **25** es de 70%.

Estructura cristalina del compuesto 28: El 4-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil) benzoato de metilo cristalizó en el grupo espacial ortorrómbico Pbc_a con 8 moléculas por celda unitaria (Figura 7.1.3.9). Al igual que en la estructura del compuesto **25** se observan cadenas infinitas de puentes de hidrógeno que pueden ser descritas como C¹₁(2). Existen además múltiples contactos C-H...O (parámetros geométricos en la tabla A22).

Estructura cristalina del compuesto 31: La 3-etinilquinolina (Figura 7.1.3.10) cristalizó en el grupo espacial ortorrómbico Pca2₁ con 4 moléculas por celda unitaria (P.E. = 69). El empaquetamiento del compuesto también es del tipo “hueso de sardina”, con múltiples interacciones cara cara y borde cara. Se observa además un puente de hidrógeno del tipo $\equiv\text{C-H}\cdots\text{N}$ (Tabla A20 y A21).

Estructura cristalina del compuesto 26 y 24.

La estructura del compuesto **26** se muestra en la figura 7.1.3.11 y está caracterizada por la formación de cadenas de puentes de hidrógeno que corren a lo largo de un eje 3₁. Se observa la formación de canales que están llenos de moléculas desordenadas. En la figura 7.1.3.11 también se presenta la estructura de la *p*-fenilensílica (*p*-Phenylenesilica) que muestra algunas similitudes. Estudios realizados previamente mostraron que la

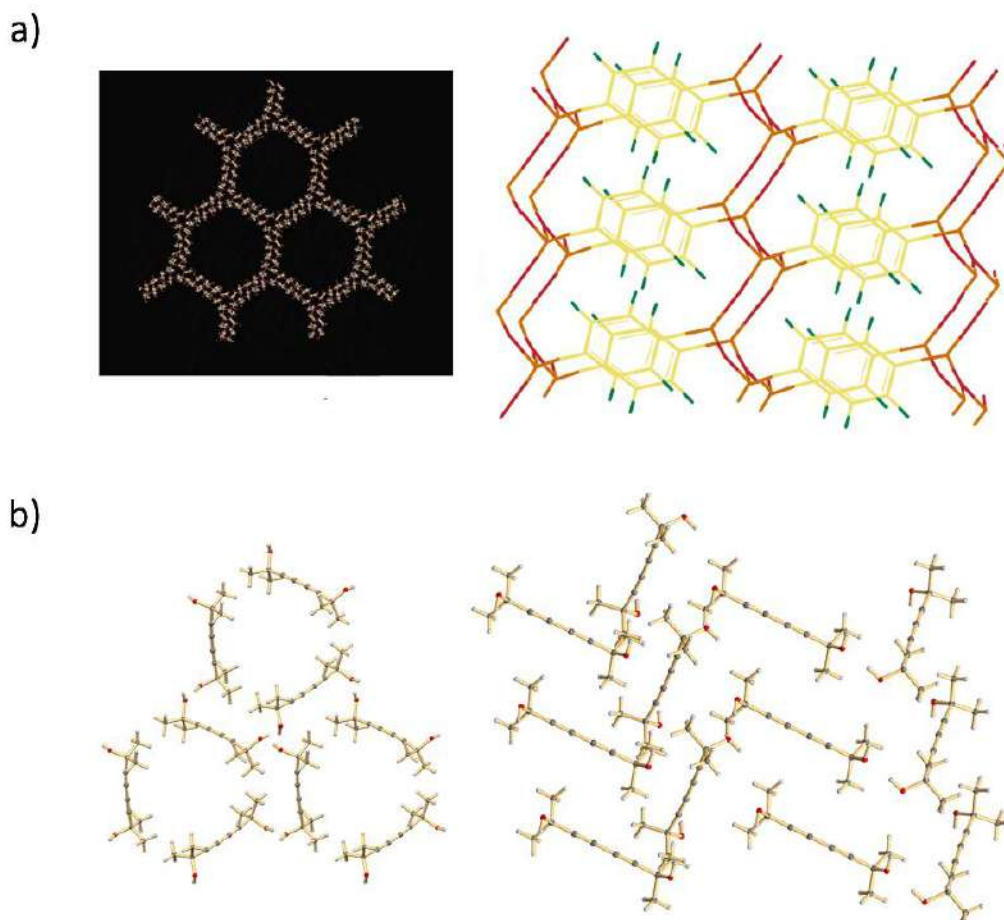


Figura 7.1.3.11. Comparación entre el empaquetamiento de la *p*-fenilensilica y el compuesto **26**. a) La estructura de la *p*-fenilensilica forma canales hexagonales con una pared doble, una cara de cada núcleo de benceno se encuentra expuesta al poro y la otra cara a contactos con núcleos vecinos. b) La estructura del compuesto **26** también presenta canales triangulares con presencia de moléculas desordenadas, una parte del eje de alquino está en contacto con los canales y la otra con moléculas vecinas.

dinámica de los núcleos de benceno puede ser modulada mediante la incorporación o remoción de diversos huéspedes en los poros del material.¹³³ La estructura molecular de los compuestos **24** y **26** es similar, por lo que se esperaba obtener un empaquetamiento similar. Sin embargo, los motivos de puente de hidrógeno formados son discretos o continuos respectivamente, probablemente como resultado de que las formas

moleculares tienen un efecto plantilla distinto en cada uno de los casos. La modificación del estator, la búsqueda de fases polimórficas o clatratos empleando la red cuadrada formada por **24** puede conducir a sólidos cristalinos con una dinámica elevada.

Una red cuadrada no interpenetrada análoga a la observada en el caso de **24** sería deseable para obtener una dinámica elevada. Sin embargo, la interpenetración puede considerarse como una consecuencia del principio del empaquetamiento compacto.

7.2 Múltiples moléculas en la celda unitaria ($Z' > 1$)

Un tema recurrente en ingeniería de cristales es el equilibrio entre las interacciones anisotrópicas y el empaquetamiento compacto.²² La distribución de grupos espaciales en la CSD para estructuras orgánicas,¹⁴³ está de acuerdo con el modelo de empaquetamiento compacto.²⁰ Sin embargo, la influencia de interacciones anisotrópicas es determinante en su estructura cristalina.¹⁴⁴

La inclusión de una molécula huésped puede aliviar posibles conflictos de empaquetamiento compacto derivados de una forma molecular “incómoda”,^{145,146} o puede ser incluido porque participa en interacciones específicas con la molécula anfitrión.¹⁴⁷ Algunas estructuras cristalinas tienen características particulares que no cumplen con lo esperado basadas en el modelo de empaquetamiento compacto o interacciones anisotrópicas.¹⁴⁸

Las interacciones direccionales que compiten¹⁴⁹ por dirigir el empaquetamiento y que no pueden teselar ortogonalmente¹⁵⁰ muestran una elevada tendencia a formar cristales con más de una molécula dentro de la unidad asimétrica ($Z' > 1$) o polimorfismo,¹⁵¹ como parte de un número de posibles estructuras (paisaje estructural).¹⁵²

Una propuesta es investigar estructuras no convencionales como medio para comprender las fuerzas que impulsan la cristalización.^{153,154}

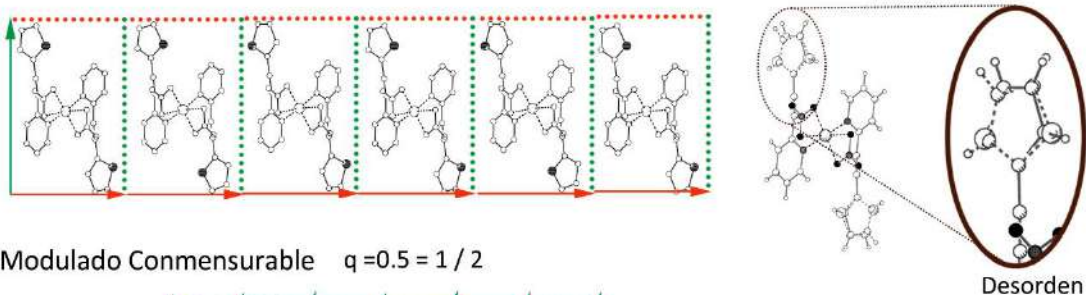
Como se mencionó en la sección 7.1, las estructuras cristalinas de **3** y **4** incluyen dos unidades fórmula $Z' = 2$ dentro de la unidad asimétrica (una de rotor y una de acetonitrilo), sin embargo esto resulta en la existencia de 4 moléculas cristalográficamente distintas dentro de la unidad asimétrica para casos como este se ha propuesto¹⁵⁵ usar el descriptor

Z'' , para los compuestos **3** y **4** $Z'' = 4$. En estudios previos se ha propuesto que la aparición de estructuras con $Z' > 1$ puede atribuirse a:

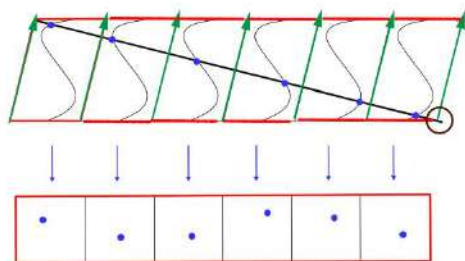
- (a) Problemas de empaquetamiento compacto derivados de formas moleculares “incómodas”,¹⁵⁶ que se resuelven aumentando Z' (o por formación de clatratos).
- (b) Una competencia entre interacciones direccionales y empaquetamiento compacto;¹⁴⁹
- (c) Los cristales con $Z' > 1$ representan estructuras moduladas o inconmensurables (Figura 7.2.1)¹⁵⁷
- (d) Las moléculas se organizan en cúmulos estables que son transferidos a la estructura cristalina;¹⁵⁸
- (e) Distintas conformaciones que se interconvierten fácilmente están presentes en solución, y más de una conformación puede cristalizar simultáneamente por razones cinéticas.¹⁵⁹

También se ha señalado que algunas familias de compuestos como nucleótidos y esteroides presentan una frecuencia de estructuras con $Z' > 1$ superior a la media de la CSD.²⁵ La forma característica de rueda y eje de los rotores moleculares deriva de un diseño en el cual se busca conseguir en el estado sólido un volumen libre alrededor del elemento rotatorio, usando grupos voluminosos como estatores.¹ Más aun, ésta es una arquitectura común de compuestos capaces de formar clatratos.^{160,146} Por lo consiguiente, se han reportado múltiples ejemplos de inclusión,¹ polimorfismo,⁷⁰ y múltiples moléculas en la unidad asimétrica en rotores moleculares.¹⁶¹ El caso del polimorfismo en rotores moleculares derivados de esteroides se ha estudiado a detalle, concluyendo que la libertad

a) Desorden



b) Modulado Conmensurable $q = 0.5 = 1/2$



c) Modulado Inconmensurable $q = 0.63646 \approx 7/11$

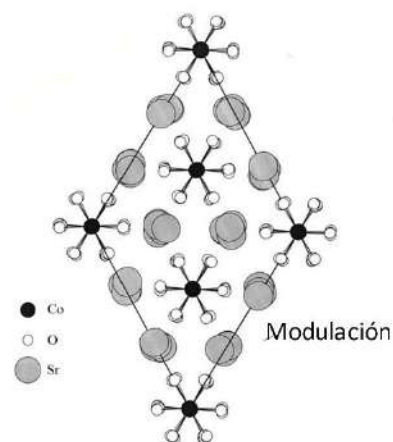
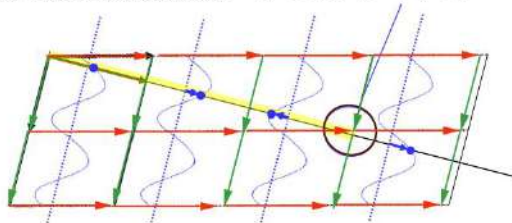


Figura 7.2.1. Desorden y Modulación. a) Desorden en una estructura cristalina, el resultado se muestra a la derecha. b) Estructura conmensurable es una estructura cuyo cambio continuo en la posición atómica puede ser representado por un vector (q) que es una fracción simple de alguno de los ejes recíprocos. c) Estructura inconmensurable es una estructura cuyo cambio continuo en la posición atómica puede ser representado por un vector (q) que no es una fracción simple de alguno de los ejes recíprocos. El resultado de la modulación y el desorden se muestran a la derecha.

conformacional en solución debida a los ejes de alquino es la responsable del polimorfismo observado.⁷⁰

Considerando lo anterior, en este capítulo se describe un análisis de la flexibilidad conformacional, algunos contactos cercanos y la forma molecular en la estructura cristalina de los compuesto **3**, **4** y **5**, así como de un conjunto de 42 estructuras cristalinas

de moléculas análogas obtenidas de la CSD, para estas la estructuras moleculares se recopilan en la Tabla A5, con el fin de establecer si existe algún rasgo estructural característico en este tipo de moléculas que las haga susceptibles a formar estructuras con $Z' > 1$.

Se consideró además la frecuencia de grupos espaciales, densidad y eficiencia de empaquetamiento (P.E.). Para explicar los resultados que muestran que la frecuencia de estructuras con $Z' > 1$ en estos compuestos “apunta a un problema debido a la forma incómoda que poseen estas moléculas, que, con frecuencia no pueden cristalizar en modos sencillos de empaquetamiento”.²⁵

7.2.1 Conformación y flexibilidad

Una de las principales diferencias en la unidad asimétrica de **3** y **4** es la conformación del anillo A de cada fragmento esteroidal de una de las moléculas, aunque las dos moléculas en la unidad asimétrica presentan una conformación muy similar entre sí. Para cada uno de los rotorese se observa una conformación de bote y otra de media silla para el anillo A, mientras que el anillo A del compuesto **5** muestra conformación de sobre.

Para la geometría encontrada para el compuesto **3** mediante difracción de rayos X se realizó un análisis de frecuencias, identificándose como un mínimo en la superficie de energía potencial, empleando el programa Gaussian 03¹⁶² usando el funcional B3LYP¹⁶³ y un juego de funciones base del tipo 6-31G(d). Las posiciones de hidrógeno se minimizaron previamente.¹⁵⁹

Posteriormente, se llevó a cabo una optimización completa, llegando a un mínimo cuya geometría se presenta en la figura 7.2.2, que muestra una conformación de media silla en

ambos fragmentos esteroidales. Por otro lado, al comparar cada uno de los rotores en la unidad asimétrica, se observa que la conformación es muy parecida a la calculada (figura 7.2.2c). La mayor distorsión se encontró en el fragmento de alquino; sin embargo, esto es una característica común de este tipo de moléculas.¹⁶⁴ Cálculos recientes muestran que la estructura R-C≡C-R' se puede distorsionar hasta en 10°, el ángulo se refiere al ángulo formado entre el sustituyente “R” el punto medio del enlace triple y el grupo “R'” requiriendo energías relativamente pequeñas en moléculas similares¹⁶⁵ (< 5 kcalmol⁻¹, < 20.9 kJmol⁻¹). En la Figura 7.2.2 también se comparan cada uno de los fragmentos esteroidales. Como se observa, todas las estructuras se encuentran relativamente cerca del mínimo en un cálculo que considera a la molécula completamente aislada.¹⁶⁶

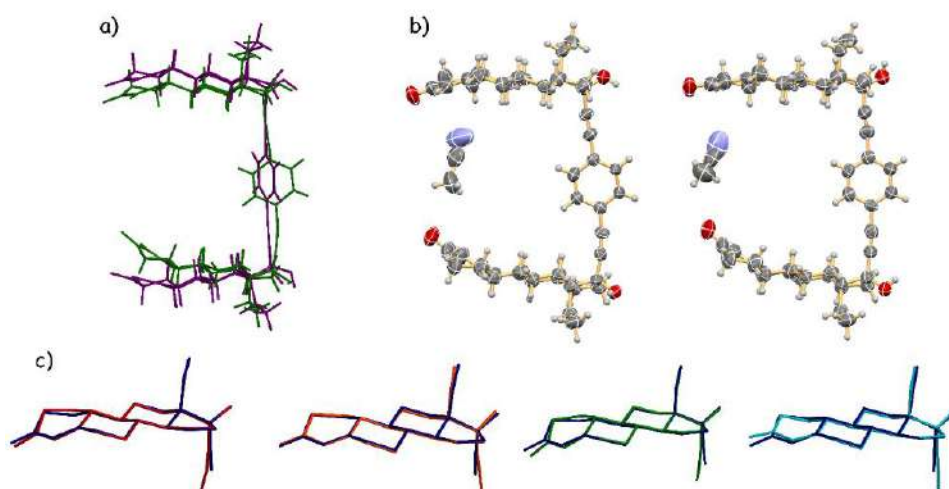


Figura 7.2.2. Estructura observada para el compuesto **3**. a) Estructura optimizada (morado), estructura determinada para una de las moléculas dentro de la unidad asimétrica de **3** (verde). b) Diagrama de elipsoides de desplazamiento térmico para **3**. Todos los átomos se muestran a un 50 % de probabilidad, excepto hidrógenos que se representan con un radio fijo. Se puede apreciar una conformación muy similar en el caso de los rotores moleculares. c) Sobreposición de las estructuras observada y calculada (calculado en todos los casos en color azul fuerte).

Existen diversos enfoques en la literatura para describir la flexibilidad conformacional, como son los parámetros de desviación con respecto al plano medio de Cremer y Pople,^{77,78} el número de grados de flexibilidad molecular,¹⁶⁷ los parámetros de asimetría⁹² o la suma de cuadrados de las diferencias de los ángulos de torsión intracíclicos (RMSD τ) entre dos anillos que se dese comparar.¹⁶⁸ En el análisis de los derivados esteroidales de este trabajo se emplearon los tres descriptores y se compararon los resultados obtenidos. El uso de los parámetros de desviación con respecto al plano medio, permite distinguir entre conformaciones ideales en términos geométricos y aquellas distorsionadas de forma importante.

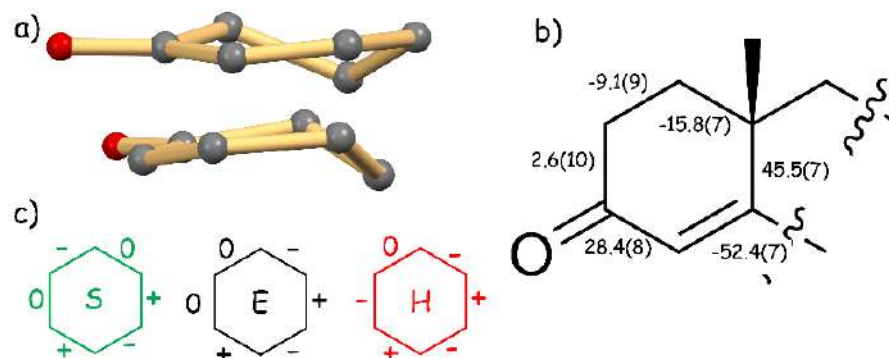


Figura 7.2.3. a) Proyecciones del anillo A del segundo fragmento esteroideal en la estructura de **4**. En la parte superior se muestra una conformación tipo sobre 1α . La inferior parecida a una conformación de sobre. b) Ángulos de torsión intracíclicos. c) Signos de los ángulos de torsión intracíclicos para conformaciones ideales de tipo: sobre (E); 1,3-diplanar (S) y media silla (H). Se puede observar que aunque los ángulos de torsión C10-C1-C2-C3 y C1-C2-C3-C4 no son iguales a cero, se aproximan a los esperados para una conformación de sobre.

Un ejemplo de esta situación es el anillo A del segundo fragmento esteroideal en la estructura **4**, en donde se observa una conformación intermedia entre sobre, media silla y 1,3-diplanar. En casos como estos se emplearon como criterio los ángulos de torsión intracíclicos, como se puede apreciar en la figura 7.2.3, que muestra que aunque los

ángulos de torsión C10-C1-C2-C3 y C1-C2-C3-C4 no son iguales a cero, los signos y valores observados se aproximan a una conformación de sobre 1α .¹⁶⁹ Como se describe en las secciones siguientes, estas diferencias conformacionales resultan difíciles de analizar si se usan parámetros como los grados de flexibilidad molecular o RMSD τ .

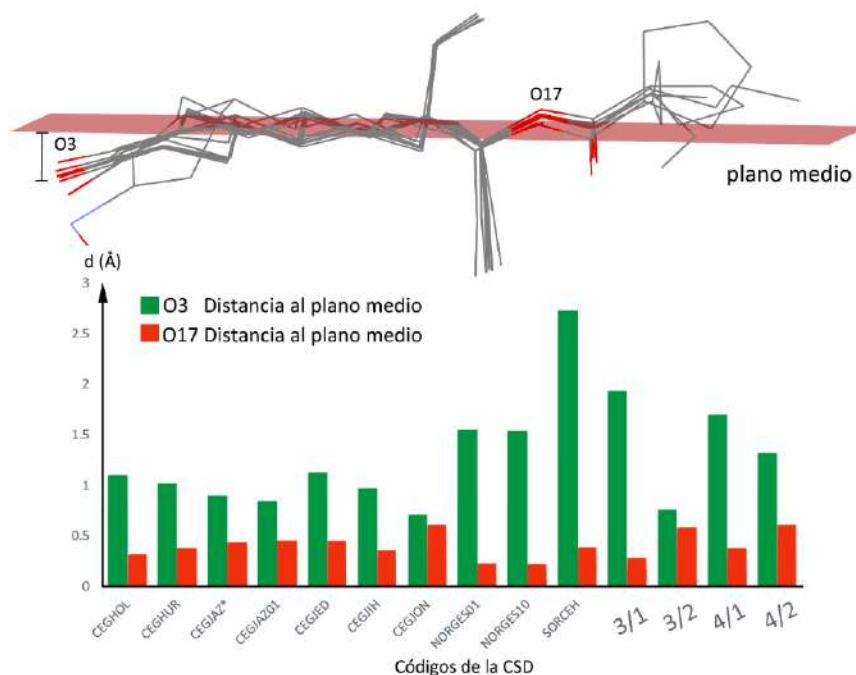


Figura 7.2.4. a) Comparación de las conformaciones en los análogos de levonorgestrel y los fragmentos de las estructuras de **3** y **4**. En casi todos los casos la conformación del anillo A corresponde a media silla ($H1\alpha 2\beta$) o Sobre ($E1\alpha$). El plano medio de la molécula calculado usando los carbonos de los anillos B y C se muestran en rojo. b) Gráfica de barras mostrando la distancia de los átomos O3 y O17 al plano medio de la molécula.

De manera similar al trabajo de Duax, Weeks y Rohrer,⁹² se usaron los parámetros de desviación con respecto al plano medio (puckering) de Cremer y Pople para cada anillo, además de calcular la distancia entre el átomo de oxígeno en la posición 3 y el plano medio de la molécula, calculado usando las posiciones de los carbonos en los anillos B y C. Estos resultados se resumen de manera gráfica en las figuras 7.2.4 y 7.2.5. Los parámetros de Cremer y Pople calculados se encuentran en las tablas A23 y A24.

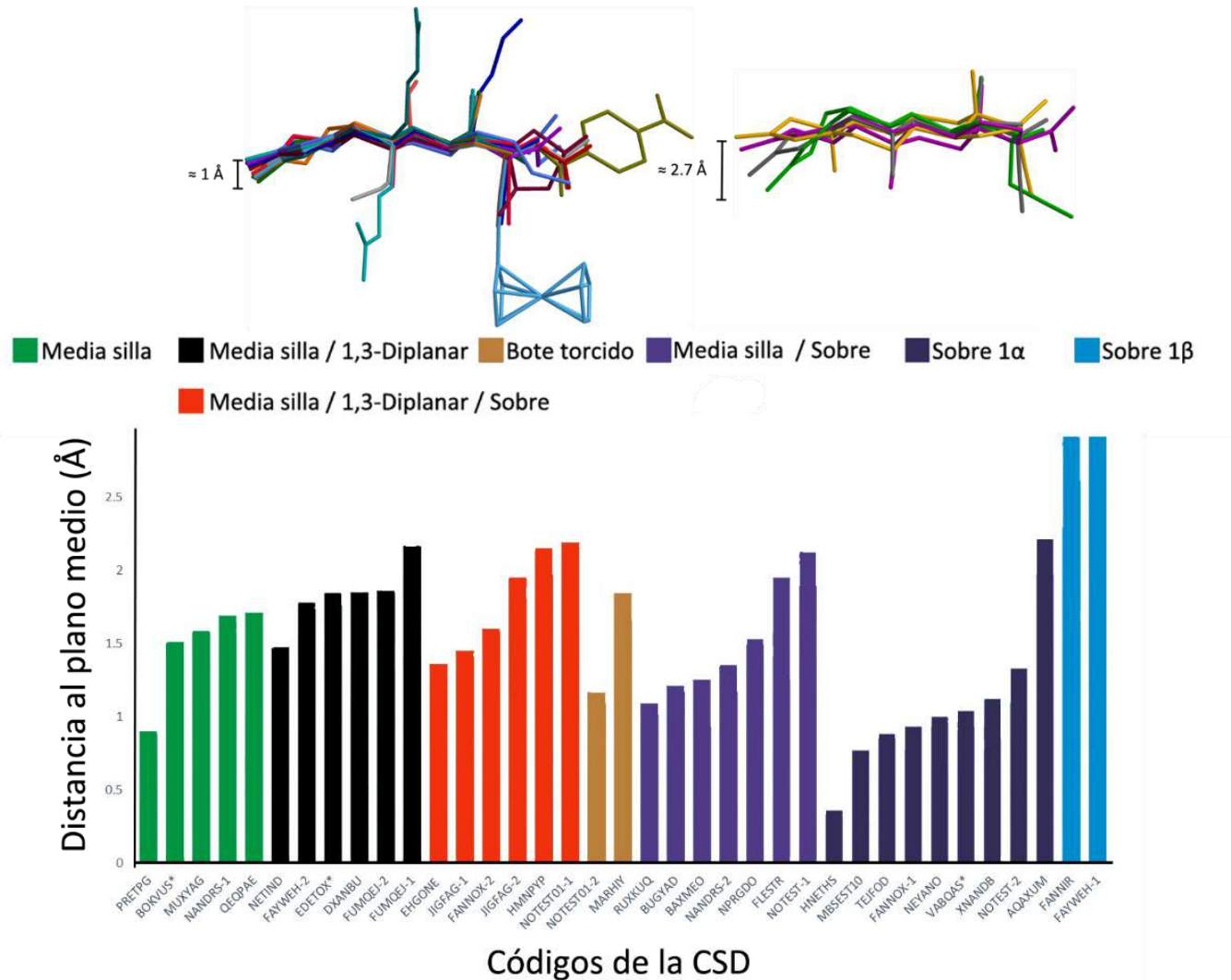


Figura 7.2.5. Gráfica de Barras de la conformación del anillo A contra la distancia de O3 al plano medio de estructuras análogas a la Noretisterona. a) Comparación de las conformaciones de media silla y 1,3-diplanar, que muestra diferencias mínimas en la posición del oxígeno 3 de alrededor de 1 Å. b) Conformaciones en orden creciente de la distancia de O3 al plano medio: en color naranja conformación de sobre 1 α (HNETHS 0.358 Å), morado media silla 1 α 2 β (PRETPG, 0.899 Å), gris 1,3-diplanar 1 α 2 β (MARHIY 1.845 Å), verde sobre 1 β (FANNIR 2.913 Å).

En las tablas correspondientes las letras H, S, E (por la primera letra en “Half chair”, “Screw Boat”, “Envelope”), seguidas por un descriptor α or β dan una idea de la posición relativa de los átomos involucrados. Por ejemplo, sobre 1α se refiere a un anillo con conformación de sobre también conocida como sofa en la cual el átomo 1 se localiza debajo del plano de los anillo C2-C10, del lado opuesto al metilo en la posición 18, es decir, en la cara α del esteroide.

Como se mencionó en la sección 7.2.1, el carbonilo presente en la estructura de **3** y **4** y en todas la estructuras analizadas (C3=O), participa como aceptor en diversos puentes de hidrógeno clásicos y del tipo C-H \cdots O.

El cambio en la posición de este fragmento proporciona información acerca de la influencia de interacciones intermoleculares en la conformación. Las figuras 7.2.4 y 7.2.5 muestran que las conformaciones de los anillos B, C, y D son prácticamente idénticas. En la figura 7.2.5 se observan diferencias considerables en la posición de O3 para distintas conformaciones del anillo A. Las diferencias en la conformación del anillo D entre media silla T13 β 14 α y sobre E13 β no son evidentes pero los parámetros de desviación las distinguen claramente.

Para las estructuras análogas al levonorgestrel, la figura 7.2.4 muestra que prácticamente todas las moléculas adoptan una conformación de media silla o parecida (E 1 α , S 1 α 2 β) salvo una de tipo sobre E1 β . La distribución de conformaciones, es menor en el caso de levonorgestrel probablemente debido al menor número de estructuras encontradas en la CSD. Cabe mencionar que la flexibilidad conformacional es importante para su actividad biológica.^{170,171}

Tradicionalmente se ha considerado que las diferentes preferencias conformacionales surgen de la sustitución en diversas posiciones del esqueleto esteroideo⁹² y se han explicado en ocasiones como efectos de la transmisión de la conformación.¹⁷² Por otro lado, la presencia de varias estructuras que presentan $Z' > 1$ y polimorfismo, con la misma identidad química, revelan que esta variabilidad conformacional es debida a la influencia de interacciones intermoleculares y no solo a los sustituyentes. Las estructuras descritas previamente para la 19-nortestosterona (NOTEST), apoyan esta idea, ya que en la forma I¹⁷³ (orden cronológico) se observa una conformación de tipo H $1\alpha 2\beta$, y puentes de hidrógeno convencionales en forma de cadenas infinitas del tipo $C^2_2(24)$, mientras que en la forma II¹⁷⁴ muestra una conformación del tipo E 1α que conduce a una red de puentes de hidrógeno convencionales del tipo $D^3_3(15)$, dejando a un C=O libre para participar en interacciones del tipo C-H...O de forma similar al caso de **5** (figura 7.2.6).

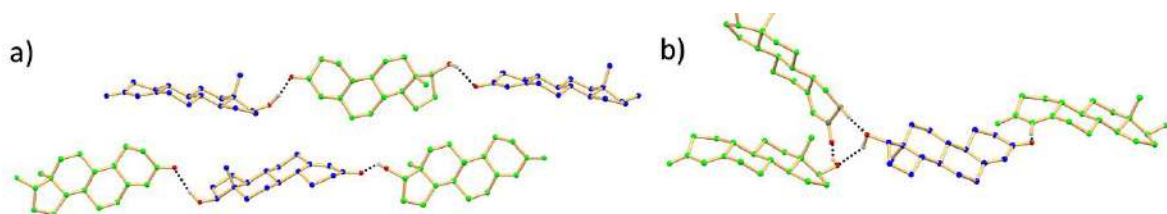


Figura 7.2.6. Influencia del empaquetamiento e interacciones en la conformación. a) Interacciones por puente de hidrógeno presentes en forma I de la nortestosterona. b) Interacciones observadas en la forma II (conformación del anillo A diferente). Las moléculas cristalográficamente distintas se muestran en color azul y verde respectivamente. Algunos átomos y las regiones desordenadas se omiten por claridad.

Reportes previos de energías calculadas para distintas conformaciones en 13-etil-progestágenos incluido el Levonorgestrel,¹⁰⁰ indican diferencias alrededor de 2-4 kcal/mol entre las distintas conformaciones (nivel de teoría B3LYP 6-31G(d)). La energía típica

asociada a un puente de hidrógeno moderado⁴⁴ está en el rango de 16.7-62.8 kJmol⁻¹ (4-15 kcalmol⁻¹), por lo que se puede considerar que la penalización energética por no adquirir la conformación de mínima energía se compensa con la estabilidad ganada si la geometría del puente de hidrógeno se optimiza. Se han utilizado argumentos energéticos similares para otras moléculas como bifenilos¹⁷⁵ o complejos de coordinación,¹⁷⁶ y cada vez son más frecuentes estudios de este tipo.^{177,178} Estudios recientes de la CSD en estructuras con $Z' > 1$ muestran que la energía de asociación entre moléculas dentro de la unidad asimétrica contribuye significativamente en un número relativamente considerable de los casos.¹⁵⁸

La presencia de múltiples moléculas en la unidad asimétrica de los derivados esteroidales relativamente flexibles analizados en este trabajo, contrasta con los resultados de un estudio extenso¹⁷⁹ de toda la base de datos de Cambridge. Este estudio muestra que moléculas relativamente pequeñas¹⁸⁰, rígidas¹⁸¹ y de forma “incómoda” tienden a exhibir $Z' > 1$ y que la libertad conformacional puede ser importante para entender algunas estructuras cristalinas con una unidad asimétrica compleja.

También se observan cambios relativamente pequeños en las conformaciones de los anillos B y D que influyen en la orientación de los grupos donadores y aceptores de puentes de hidrógeno. Esto se observó graficando la amplitud de desviación Q2 y Q3 con respecto a la distancia de O3 al plano medio. Se observa que para conformaciones semejantes, la distancia de O3 toma valores similares (cierto agrupamiento). Por otro lado, la influencia de otros cambios conformacionales se evidencia en la relativa dispersión de los valores, lo que dificultó un análisis más detallado (Figura 6.2.7. y Figura 6.2.8.).

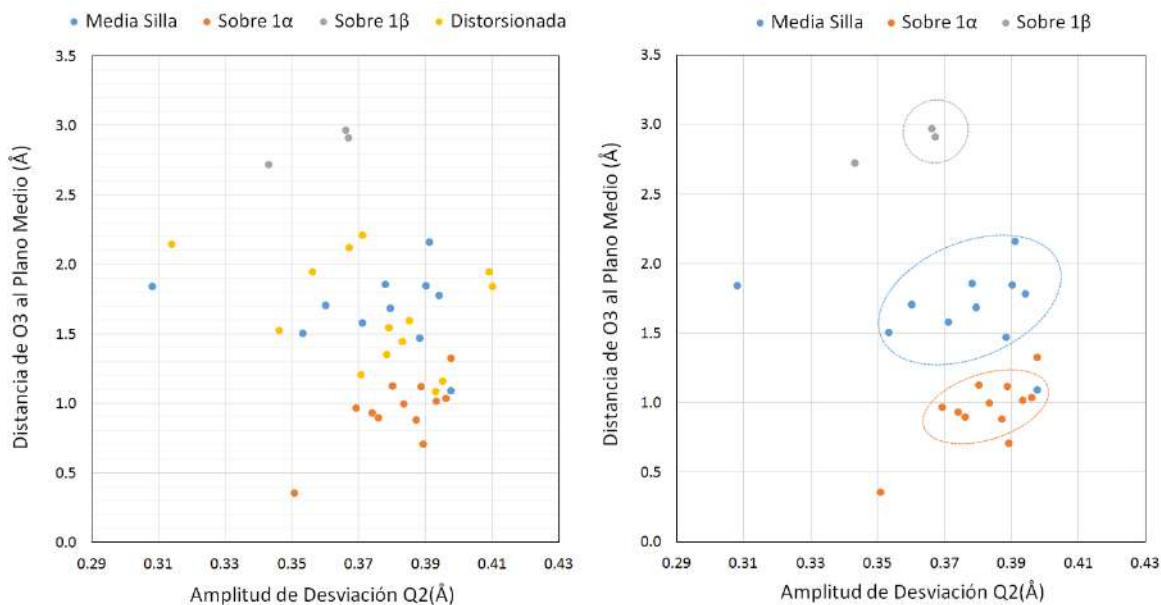


Figura 6.2.7. Gráfica de dispersión de la amplitud de desviación Q2 del anillo A contra la distancia de O3 al plano medio (Å) para cada fragmento esteroideal cristalográficamente distinto presente en las estructuras de los compuestos **3-5** y las 42 estructuras obtenidas de la CSD mostradas en la tabla A5.

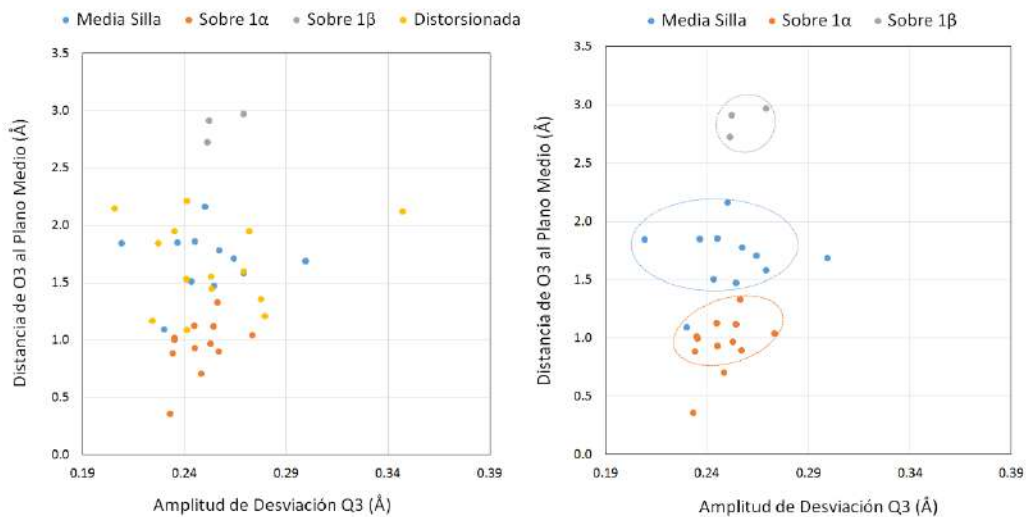


Figura 6.2.8. Gráfica de dispersión de la amplitud de Desviación Q3 contra la distancia de O3 al plano medio (Å) para cada fragmento esteroideal cristalográficamente distinto presente en las estructuras de los compuestos **3-5** y las 42 estructuras obtenidas de la CSD mostradas en la tabla A5.

Para el grupo de 45 estructuras analizadas también se calculó el número DOFlex (grados de flexibilidad “Degrees of Flexibility”).¹⁶⁷ este valor se calcula sumando a) El número de enlaces con giro libre acíclicos. b) El número de grupos anclados a triples enlaces. c) El número de anillos alifáticos que puedan cambiar su geometría. Los resultados muestran (figura 6.2.9) que la unidad asimétrica puede duplicarse tanto para moléculas rígidas como conformacionalmente flexibles, por lo que este indicador no muestra ninguna correlación entre $Z' > 1$ y la flexibilidad. Este resultado no es sorprendente considerando que el isomorfismo conformacional se debe principalmente a la variación en las conformaciones del anillo A y no a variaciones en la conformación en toda la molécula.

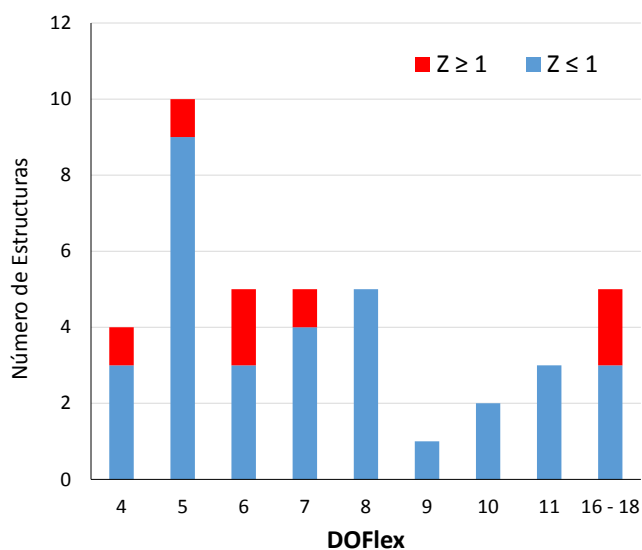


Figura 6.2.9. Histograma del número de estructuras con respecto a los grados de flexibilidad molecular (DOFlex) para el conjunto de 45 estructuras analizado.

La biblioteca de información geométrica pre-calculada (Mogul por sus siglas en inglés), basada en las estructuras de la CSD, ha simplificado el análisis de distancias, ángulos de enlace y torsión. Anteriormente, esto se realizaba mediante comparación de tablas de distancias y ángulos de enlace típicas reportadas en la literatura, acelerando el proceso de

validación e indicando aspectos estructurales interesantes. Por otro lado, la información estructural precisa en la Mogul se emplea en diseño de fármacos y recientemente ha sido utilizada para describir las preferencias conformacionales de estructuras cíclicas.¹⁶⁸

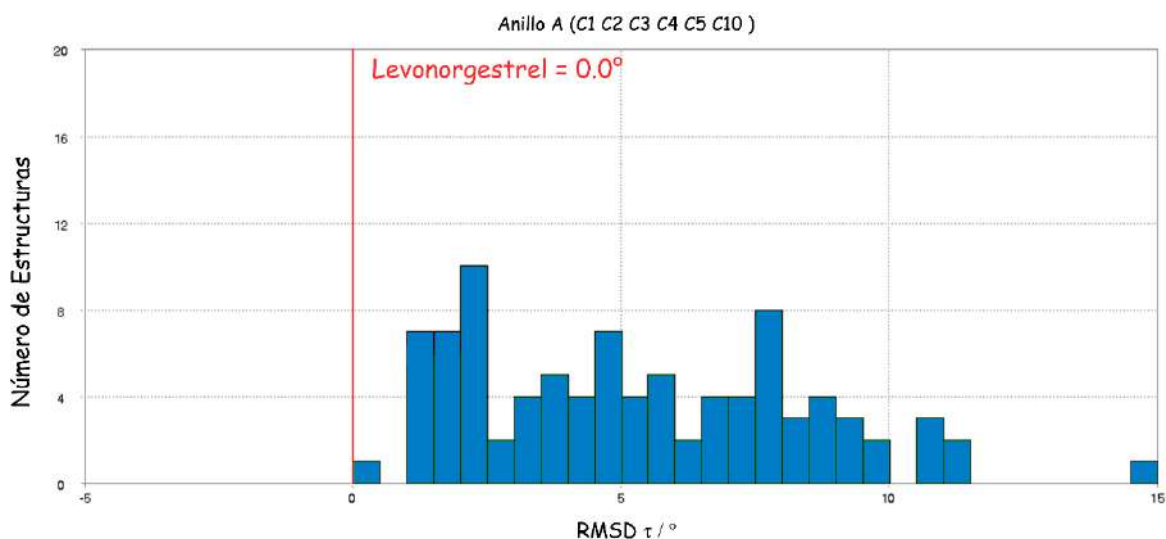


Figura 6.2.10. Histograma de diferencias de los ángulos de torsión intracíclicos (RMSD τ) para el anillo A de un grupo de estructuras seleccionadas por Mogul en base a su similitud con la estructura de levonorgestrel.

El método calcula la distribución de la suma de cuadrados de las diferencias de los ángulos de torsión intracíclicos (RMSD τ) de un grupo de estructuras seleccionadas automáticamente, basándose en la similitud química de diversas estructuras almacenadas en la CSD. El histograma de RMSD τ generado para el anillo A cuando se introduce la geometría del Levonorgestrel se muestra en la figura 6.2.10. La distribución que abarca alrededor de 15° concuerda con las observaciones antes realizadas de que el anillo presenta una flexibilidad conformacional importante. Cabe señalar que el conjunto de estructuras seleccionadas no es totalmente igual ya que el programa las selecciona automáticamente, aunque en general se pueden considerar como estranos y pregnanos,

con un grupo carbonilo α,β -insaturado en la misma posición. Una herramienta incorporada en Mogul da la posibilidad de agrupar y visualizar las distintas estructuras en base a un algoritmo de agrupación por aglomeración jerárquica, es decir en base a similitud en el valor de RMSD τ de cada estructura con respecto del levonorgestrel.

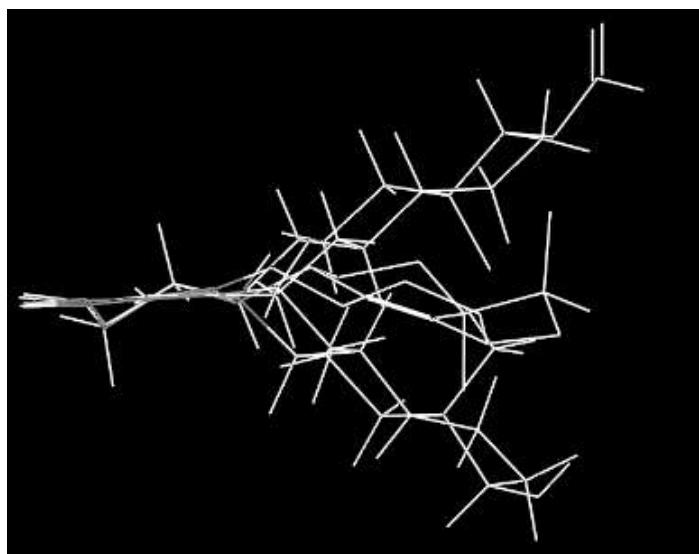


Figura 6.2.11. Superposición de los anillos A generada por Mogul de los modelos de las estructuras moleculares depositadas en la CSD con los códigos LOQUIM, NOTEST, NANDRS.

Sin embargo, al revisar el resultado de la agrupación en cuatro conjuntos, figuras 6.2.11 y 6.2.12, se observa que la configuración no se toma en cuenta. Esto tiene como consecuencia que las caras α y β de las moléculas se comparen de forma indistinta, dificultando el análisis de la influencia de los anillos B y C en la posición del oxígeno tres. Como resultado de lo anterior, se agrupan juntas todas las conformaciones de sobre ($E2\alpha$ a $E10\alpha$). La variación casi continua en las conformaciones se origina debido a que una molécula puede adoptar un número infinito de conformaciones, aunque solo algunas son configuraciones estables, que corresponden a mínimos en la superficie de energía

potencial, denominados conformeros. Generalmente se pueden hacer comparaciones entre moléculas en el estado gaseoso y en sólido, salvo en los casos donde existan interacciones intermoleculares importantes. En estos casos existen dos escenarios: uno en el que ocurren ligeros cambios en la conformación de moléculas flexibles debido a un ajuste al entorno cristalino, y otro en el que ocurre un cambio de conformero.

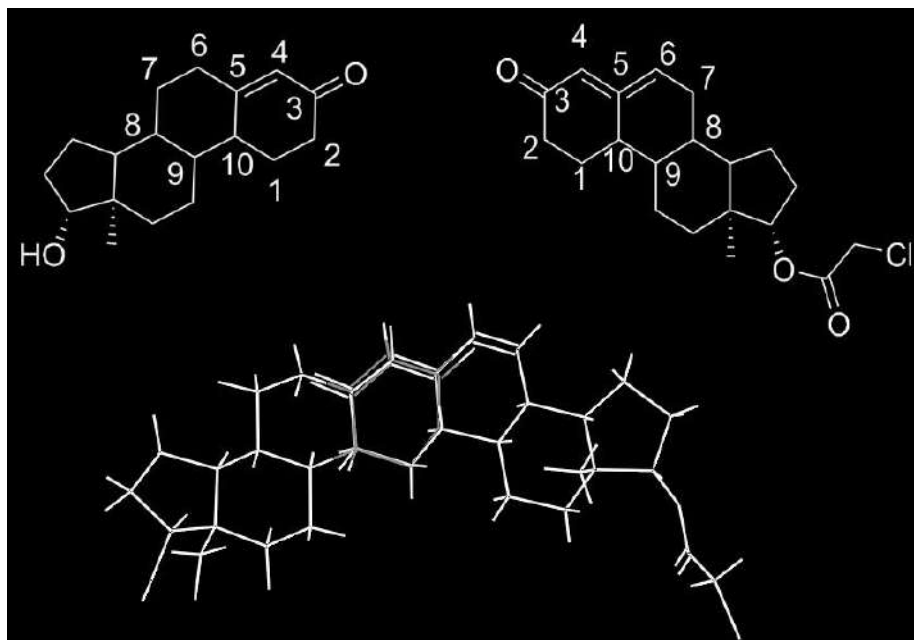


Figura 6.2.12. Superposición de los anillos A generada por Mogul de los modelos de las estructuras moleculares depositadas en la CSD con los códigos Refcode NOTEST (izquierda) e IDIWAW (derecha). Se agregó un dibujo de las moléculas para mayor claridad.

Esta distinción es importante cuando se consideran fenómenos como el polimorfismo conformacional, el isomorfismo ($Z' > 1$) y el sinmorfismo (desorden). Para la mayoría de las moléculas neutras la conformación de equilibrio observada en la estructura cristalina está cerca del mínimo en fase gas.¹⁶⁶ La influencia del ambiente cristalino en la estructura

molecular así como las diferencias observadas con determinaciones hechas en solución por RMN se han discutido en la literatura recientemente.^{182,166}

6.2.2 Pseudosimetría

Las moléculas esteroidales presentes en la unidad asimétrica de la estructura de **3** y **4** se relacionan mediante un eje de simetría no cristalográfico de orden 4 (RMSD = 0.999 Å). Es común encontrar en estructuras con $Z' > 1$ moléculas relacionadas por elementos de simetría no cristalográficos cerca de posiciones de simetría cristalográfica reales (pseudosimetría). Estudios detallados de densidad electrónica¹⁸³ han mostrado que aunque existan similitudes en la geometría de las moléculas en estructuras con $Z' > 1$, su estructura electrónica puede variar considerablemente, lo que repercute en propiedades como el momento dipolar. Esto permite concluir que la similitud geométrica observada entre moléculas no es debida a su similitud química sino a su relación pseudosimétrica. En algunos casos, las dificultades en el refinamiento de las estructuras cristalinas y los parámetros geométricos poco usuales se atribuyen a la existencia de simetría adicional y conducen a la conclusión de que estas estructuras se describen mejor en otro grupo espacial.¹⁸⁴ Por ejemplo, para el grupo espacial P-1 se ha calculado que el 21% de un grupo de estructuras reportadas en la CSD con $Z' > 1$, podían describirse mejor en un grupo espacial de simetría más alta.

Por otro lado, un estudio reciente de estructuras $Z' > 1$ mostró que un 80% de las estructuras analizadas contienen alguna operación de simetría no cristalográfica aproximada de inversión, de eje de tornillo o traslacional.¹⁵⁸ Se ha argumentado que la existencia de estas relaciones pseudosimétricas tiene los mismos orígenes energéticos que

conducen a la distribución de grupos espaciales observada para moléculas orgánicas en la CSD y que refleja la relevancia del principio de empaquetamiento compacto.¹⁵⁸

6.2.3 Puentes de hidrógeno y eficiencia de empaquetamiento

Estudios previos muestran que en general estructuras con $Z' > 1$ en polimorfos, tienen contactos más cercanos¹⁸⁵ y un empaquetamiento menos compacto.¹⁵⁴ Primeramente se consideran las interacciones por puentes de hidrógeno presentes ya que en el caso de los esteroides, y en general de cualquier monoalcohol con sustituyentes voluminosos, la presencia de múltiples moléculas en la unidad asimétrica resulta de los requerimientos estéricos de puentes de hidrógeno.¹⁸⁶ En éstos el grupo hidroxilo participa tanto como donador y aceptor de puentes de hidrógeno. Estos requerimientos estéricos conducen al mismo tiempo a la cristalización en grupos de simetría elevada.

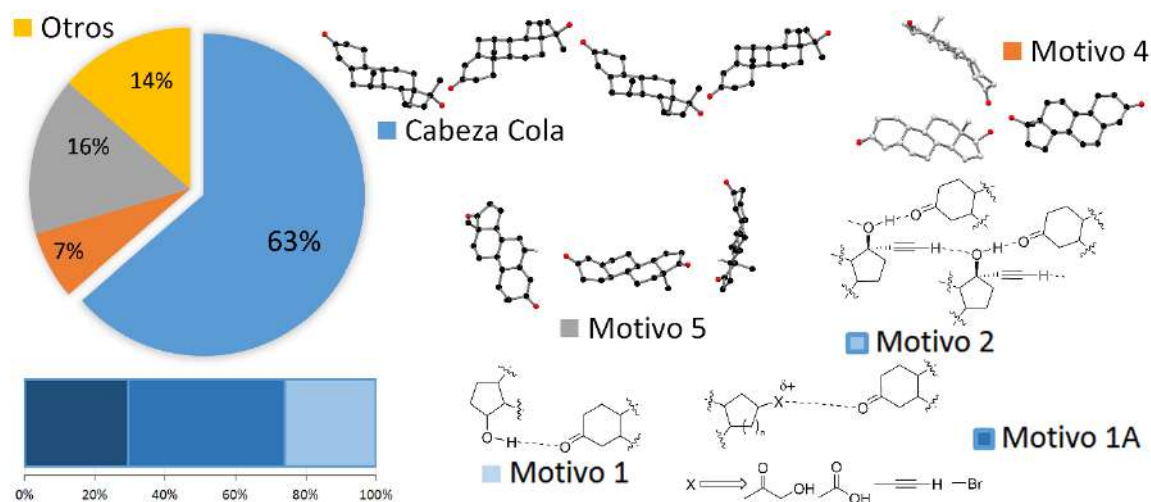


Figura 6.2.13. Puentes de hidrógeno y arreglos observados (mostrados como porcentaje) en las estructuras de los compuestos 3-5 y aquellas mostradas en la tabla A5. Los arreglos del tipo cabeza cola se observan para motivos con puentes de hidrógeno o halógeno con diversos donadores (motivo 1 y 1A), los cuales pueden ser parte de un arreglo cooperativo (motivo 2).

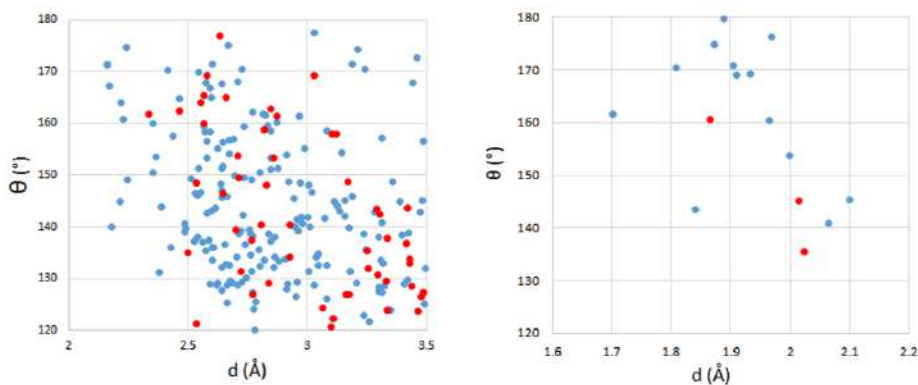


Figura 6.2.14. Puentes de hidrógeno para las estructuras de los compuestos **3-5** y las 42 estructuras mostradas en la tabla A5. En la parte izquierda se muestra los valores geométricos para contactos del tipo C-H \cdots O=C(3) para cualquier carbono en la estructura y a la derecha para los contactos del tipo O-H \cdots O=C(3). Los puntos correspondientes a estructuras con $Z' = 2$ se marcan con rojo.

En el caso de las estructuras de los compuestos **3-5** y estructuras relacionadas es de esperarse que los grupos hidroxilo en la posición 17, formen puentes de hidrógeno con los grupos carbonilo en la posición **3** (Motivo 1). Los principales puentes de hidrógeno presentes se resumen en la Figura 6.2.13. Considerando las reglas de Etter,²¹ se observa la formación del puente de hidrógeno usando el mejor donador y aceptor, respectivamente (Motivo 1A). Asimismo, existe una prevalencia elevada de la formación de cadenas tipo cabeza cola. En algunos casos un segundo donador menos fuerte actúa de forma cooperativa (Motivo 2). En el caso de las estructuras que carecen de grupos donadores convencionales de puentes de hidrógeno se observa que los grupos carbonilo tienden a formar múltiples interacciones del tipo C-H \cdots O (Motivo 5). Quizá, las interacciones que resultan más interesantes son las que ocurren en las estructuras donde uno de los grupos hidroxilo actúa como grupo donador y aceptor al mismo tiempo, resultando en que uno de los grupos carbonilos forma múltiples interacciones del tipo C-H \cdots O (Motivo 4). Esto

refuerza la idea de que el empaquetamiento observado resulta de la competencia de diversas interacciones por dirigir el empaquetamiento cristalino.⁹

Para establecer si las estructuras con $Z' > 1$ presentan contactos más cercanos se graficaron los puentes de hidrógeno de los tipos C–H···O y O–H···O (figura 6.2.14). La distribución homogénea indica que no existe una preferencia por contactos más cercanos en las estructuras que muestran $Z' = 2$. Este resultado pudiera sugerir que el efecto es débil y que aunque todas las estructuras son esteroidales el efecto se enmascara por el ruido inducido por variaciones estructurales considerables no presentes en estudios hechos en polimorfos.

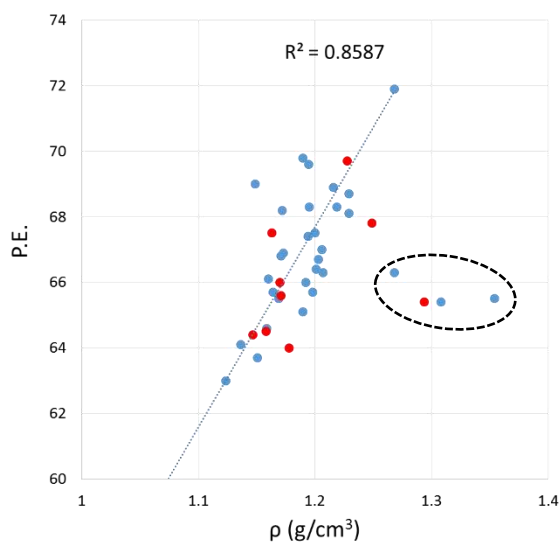


Figura 6.2.15. Gráfica de dispersión de la densidad contra eficiencia de empaquetamiento para las 42 estructuras obtenidas de la CSD mostradas en la tabla A5. Los puntos correspondientes a estructuras con $Z' = 2$ se marcan con rojo, el valor de R^2 no incluye los puntos encerrados en el círculo.

La densidad media no varía considerablemente siendo de 1.214 g/cm^3 para estructuras con $Z' = 1$ y de 1.212 g/cm^3 para estructuras con $Z' = 2$ (1.212 g/cm^3). La densidad puede considerarse como una medida indirecta de la eficiencia de empaquetamiento (P.E.). En

la figura 6.2.15 se muestra la gráfica de dispersión de la densidad contra eficiencia de empaquetamiento las 42 estructuras obtenidas de la CSD, se observa que puede existir un buen empaquetamiento tanto para estructuras con $Z' = 1$ como para estructuras con $Z' = 2$. Los puntos en el círculo punteado corresponden a estructuras donde hay presente átomos (cloro, bromo y hierro) que modifican la densidad. La P.E. que es el porcentaje de volumen total de la celda unitaria ocupado por las moléculas normalmente toma valores de entre 0.64 a 0.77,¹⁸⁷ por lo que se puede considerar que estas moléculas se empaquetan en general de forma menos compacta a la media de la CSD.¹⁷⁹

6.2.4 Descripción de la forma molecular

Se ha señalado en distintas ocasiones que la forma molecular es determinante para el empaquetamiento cristalino.^{188,189} En un estudio reciente de la CSD se clasificó la forma molecular como de disco, cilindro o de cubo y se observó que existían patrones de empaquetamiento preferidos para cada tipo.^{189,189} La similitud entre formas moleculares se ha usado para determinar la configuración absoluta de una molécula mediante el método de los quiasiracematos,¹⁹⁰ este mismo enfoque se ha empleado en el diseño de sólidos capaces de exhibir respuesta óptica no lineal.¹⁹¹ Se ha reportado previamente que parámetros como la Relación de exposición¹⁹² ($E_R = \text{volumen molecular} / \text{área molecular}$) y el volumen de caja ocupado¹⁹³ ($R_{\text{box}} = \text{Volumen ocupado de la caja más pequeña que encierra a la molécula}$) (ver figura 6.2.16) proveen una medida de que tan “incómoda” es la forma de una molécula.¹⁷⁹ Estos parámetros fueron propuestos con el fin de ayudar en la predicción de estructuras cristalinas.^{192,193} En este estudio, los parámetros se emplearon para evaluar la hipótesis de que una molécula con forma “incómoda” difícilmente cristaliza en modos de empaquetamiento sencillos y determinar así, si existe un cierto

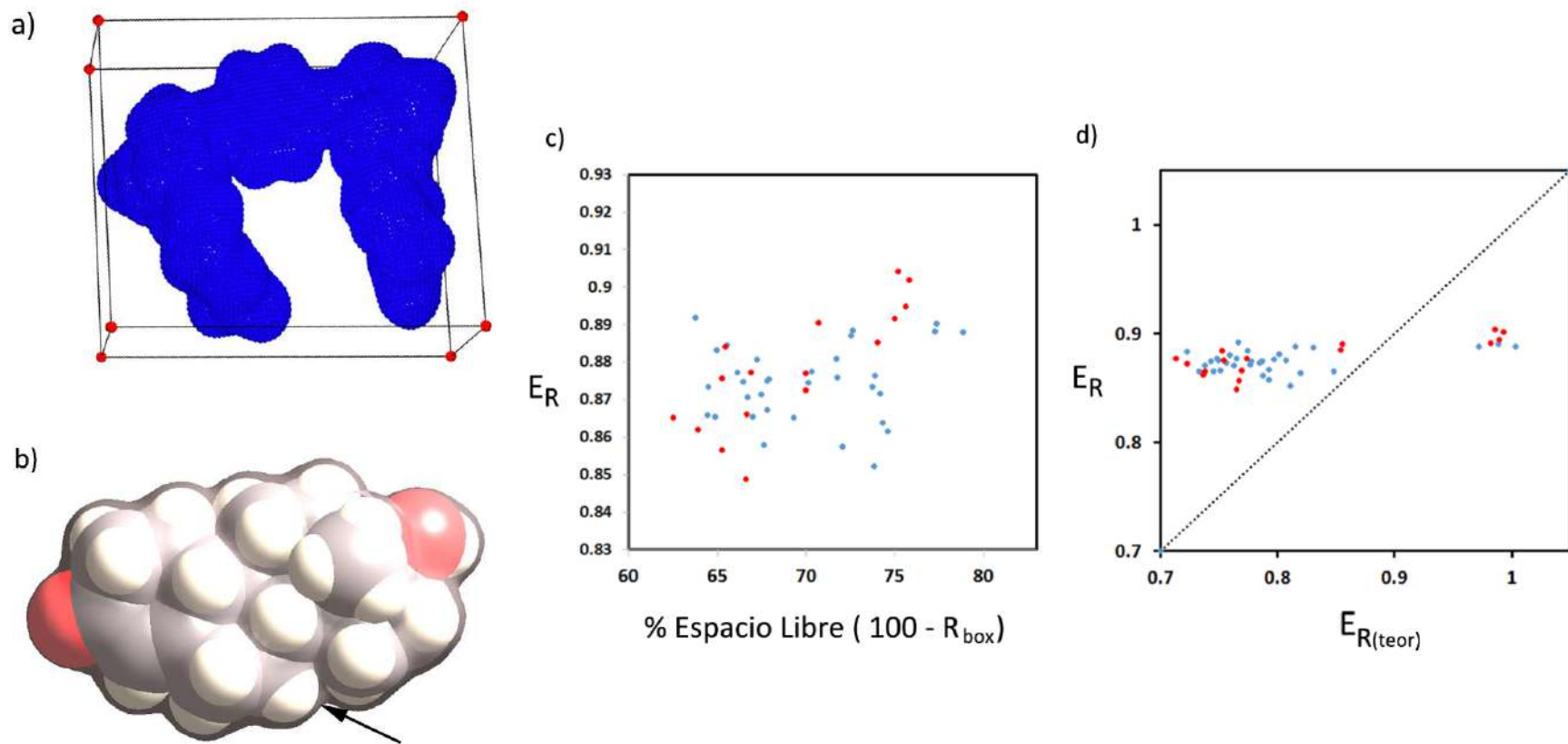


Figura 7.2.16. Relación de exposición (E_R) y volumen de caja (R_{box}). (a) Caja de mínimo volumen que encierra a toda la molécula calculada en base a la superficie de la promolécula. (b) Los puntos representan una superficie de densidad electrónica promediada esféricamente con un valor de 0.002 au (promolécula) que se representa en color gris translúcido, alrededor de un modelo de space-filling. (c) Gráfica de dispersión de volumen libre ($100 - R_{\text{box}}$) contra E_R , mostrando en rojo las estructuras con $Z' = 2$ y en azul las estructuras con $Z' = 1$. (d) Gráfica de dispersión de E_R calculado contra $E_{R(\text{teor})}$ teórico de una caja con igual volumen, pero con dimensiones $L \times L \times 3L$. Los puntos fuera de la diagonal representan desviación de la forma de caja elongada, las estructuras por encima de la diagonal representan moléculas cuya conformación expone más superficie que el de una caja de igual volumen.

umbral a partir del cual se favorece la presencia de múltiples moléculas dentro de la unidad asimétrica. Comparado con estudios previos, todas las moléculas presentadas en este trabajo (moléculas cristalográficamente distintas de los compuestos **3-5** y las 42 estructuras mostradas en la tabla A5) tienen valores de E_R y R_{box} considerablemente menores al promedio de la CSD y mayores en el caso del volumen libre, comparado con el promedio de estructuras $Z' = 2$.¹⁷⁹ La Figura 6.2.16 (d) muestra la similitud de la forma de las moléculas con respecto a una caja de dimensiones $L \times L \times 3L$ del mismo volumen que la molécula. También se observa un grupo de valores alrededor de $E_R = 0.9$ que corresponde a los rotores moleculares **3-5**. En las figuras 6.2.16 (c y d) la distribución homogénea de valores para estructuras (compuestos **3-5** y las incluidas en la tabla A5) con $Z' = 2$ y $Z' = 1$ no apoya la idea de que las dificultades en el empaquetamiento que derivan en una unidad simétrica compleja se originan de una forma molecular “incómoda”. Cabe señalar que esto se confirma considerando que un 67% de las estructuras corresponden al grupo espacial $P2_12_12_1$ y el 28% corresponden a $P2_1$, ya que es bien conocido que un eje de tronillo 2_1 permite el empaquetamiento compacto de objetos de forma irregular.

7.3 Sólidos porosos derivados de esteroides con forma de V

Como se mencionó en la sección 7.2 en el caso de los rotores moleculares esteroidales y esteroides analizados, estas moléculas tienden a empaquetarse de forma menos compacta. Esto puede conducir a la inclusión de moléculas huésped en la red cristalina y también a la formación de poros. En esta sección se describe el diseño, la síntesis y la estructura cristalina de los compuestos **15** y **33**, y se considera su aplicación potencial como cristales porosos quirales.

La investigación sobre los llamados marcos metal-orgánicos (MOF por sus siglas en inglés) se ha convertido en una de las áreas más estudiadas de la ingeniería de cristales⁹ por sus aplicaciones potenciales en el almacenamiento¹⁹⁴ y separación de gases,¹⁹⁵ catálisis heterogénea,¹⁹⁶ esponjas cristalinas para cristalografía en nanogramos,¹⁹⁷ entre otras.

Por otro lado, aunque el campo de la química anfitrión-huésped en el estado sólido es un campo consolidado,¹⁴⁷ el interés por los MOF y los polímeros de coordinación ha potenciado y consolidado la investigación de otros materiales porosos como: marcos covalentes (COF,⁷⁹ por sus siglas en inglés), zeolitas¹⁹⁸ o silicas mesoporosas,¹⁹⁹ entre otros. Los sólidos porosos moleculares^{80,81} como **15** o **33** resultan de particular interés para la química orgánica ya que estos pueden complementar a los MOF y demás materiales en algunas aplicaciones por ejemplo en la separación de gases o la resolución de racematos, de manera adicional su diseño representa un reto en el campo de la ingeniería de cristales.

7.3.1 Síntesis y caracterización

Los compuestos **15** y **33** se obtuvieron con rendimientos moderados (50%) mediante el acoplamiento cruzado de Sonogashira entre un equivalente de levonorgestrel (**1**) ó etinilestradiol (**12**) y tres equivalentes de 1,4-diyodobenceno en tolueno como disolvente, como se muestra en la Figura 7.3.1.

Los espectros de masas de alta resolución de los productos **33** y **15** obtenidos por el método de APCI-TOF mostraron iones en $[M(\mathbf{33})+H]^+$ m/z : = 515.1443 (calc. 515.1441), y $[M(\mathbf{15})-17]^+$ m/z : 481.1025 (calc. 481.1023). El espectro de infrarrojo del compuesto **33** mostró una banda en 1652 cm^{-1} , que corresponde al grupo carbonilo α,β -insaturado, y una banda ancha en 3290 cm^{-1} para el grupo hidroxilo, consistente con la formación de puentes de hidrógeno. El espectro de infrarrojo del compuesto **33** mostró dos bandas en 3289 y 3132 cm^{-1} , que corresponden a los grupos hidroxilos, también se observa la presencia de dos bandas para el estiramiento $C=C$ en 1585 y 1618 cm^{-1} .

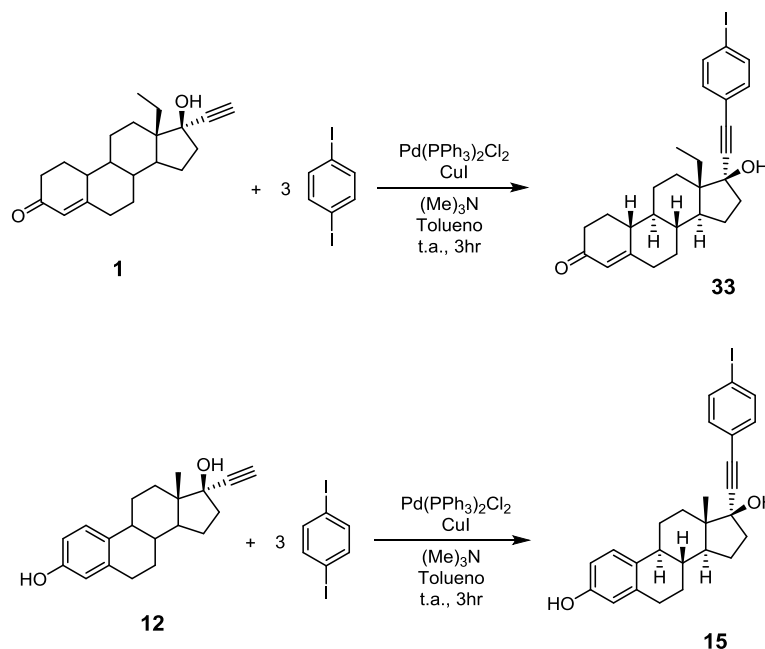
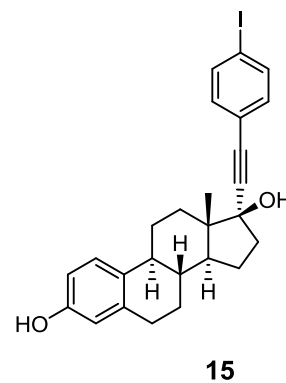
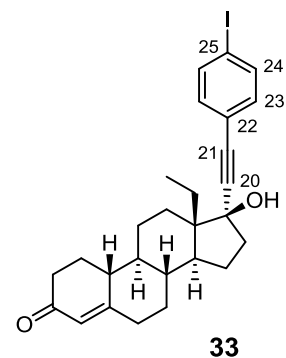
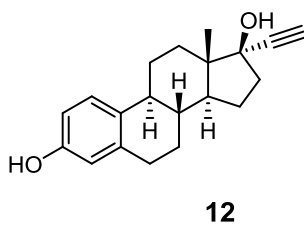
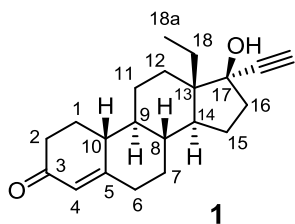


Figura 7.3.1. Síntesis de los compuestos **15** y **33**.

Tabla 7.3.1. Desplazamientos químicos de ^{13}C para los compuestos **1**, **33**, **2**, **15**.

Señal ^{13}C	1 ^a	33 ^b	12 ^c	15 ^d
1	26.57	26.6	127.01	126.2
2	36.53	36.6	113.56	112.9
3	199.89	200.1	155.87	155.0
4	124.66	124.7	115.89	115.1
5	166.51	166.7	138.36	137.3
6	35.52	35.6	n.a.	29.3
7	30.69	30.8	28.14	27.1
8	40.91	41.0	40.53	39.4
9	48.91	49.0	44.58	43.5
10	42.49	42.6	131.86	130.4
11	26.21	26.4	27.27	26.4
12	28.45	28.9	33.66	33.1
13	47.97	48.6	47.81	47.4
14	50.76	51.2	50.25	49.5
15	22.45	22.7	23.42	22.7
16	39.55	39.7	39.90	38.9
17	81.43	82.0	79.69	78.8
18	18.92	19.2	13.17	13.0
18a	9.58	9.8	--	--
20	87.74	94.6	89.18	96.6
21	74.20	85.3	74.40	83.4
22	--	122.4	--	122.5
23	--	133.2	--	133.2
24	--	137.6	--	137.6
25	--	94.2	--	94.6



^a Datos ref. 100 126 MHz, CDCl_3 . ^b Datos obtenidos a 126 MHz, CDCl_3 . ^c Datos ref. 120 75.47 MHz, Acetona- d_6 . ^d Datos obtenidos a 126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$. n.a. Señal superpuesta con la señal del disolvente deuterado.

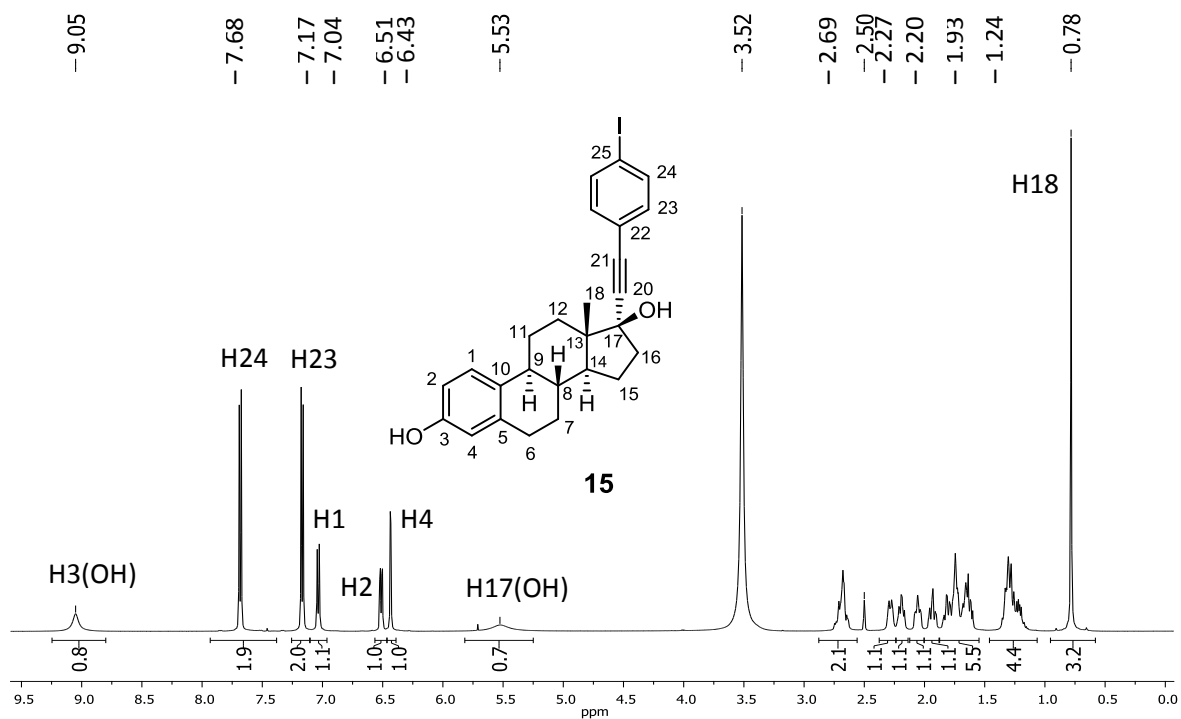


Figura 7.3.2. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **15** a 500 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.

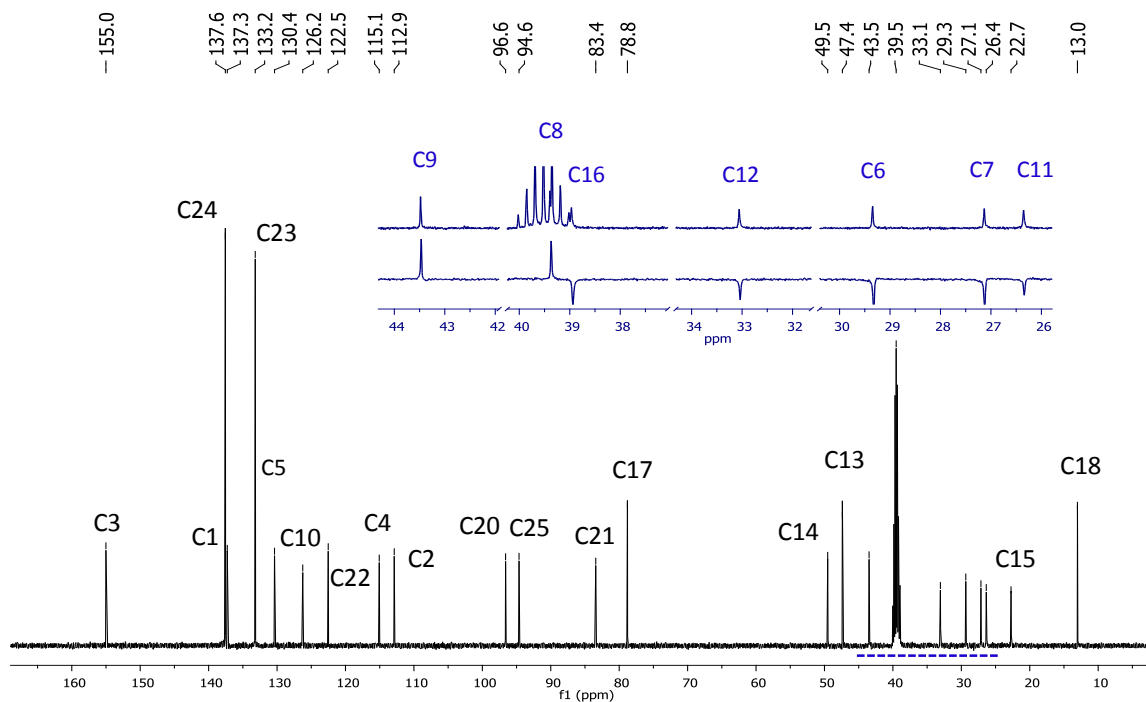


Figura 7.3.3. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **15** y expansión de la región alifática del espectro DEPT-135 ambos a 126 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.

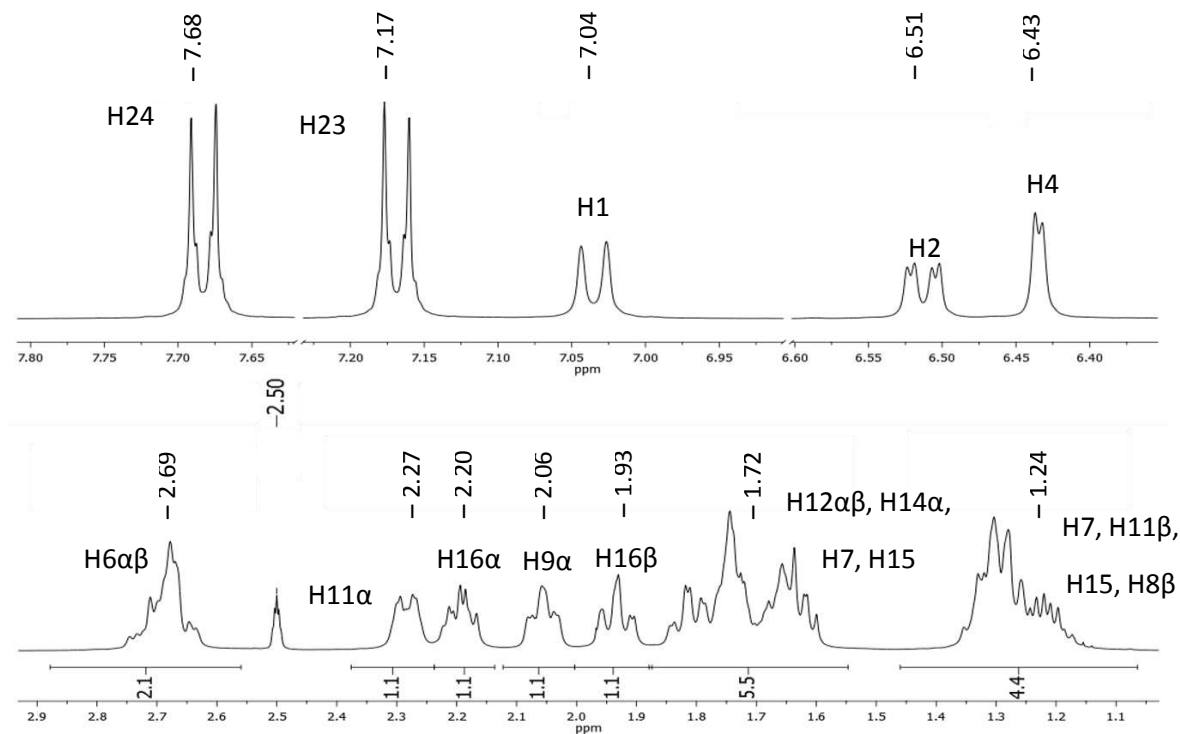


Figura 7.3.4. Ampliación del espectro de ¹H del compuesto **15** a 500 MHz en DMSO-*d*₆.

Los compuestos **15** y **33** fueron caracterizados mediante RMN de ¹H, y ¹³C en disolución. Los espectros fueron asignados por comparación con el compuesto de partida previamente reportado en la literatura en el caso de **33** y por experimentos de RMN 2D en el caso del compuesto **15**. En la Tabla 7.3.1 se resumen las señales de RMN de ¹³C de los compuestos **1**, **33**, **2**, **15**.

Los desplazamientos químicos correspondientes al fragmento esteroidal (C1-C18a) del compuesto **33** muestran desplazamientos químicos muy similares al Levonorgestrel, $|\Delta\delta| = 0.03 - 0.63$. El cambio en el desplazamiento químico de las señales de los carbonos 20 y 21 (87.74, 94.6, 74.20 y 85.3 ppm) y la aparición de 4 nuevas señales (122.4, 133.2, 137.6, 94.2 ppm) correspondientes a los carbonos del fragmento aromático confirman la estructura. En el caso del compuesto **15** los desplazamientos químicos correspondientes

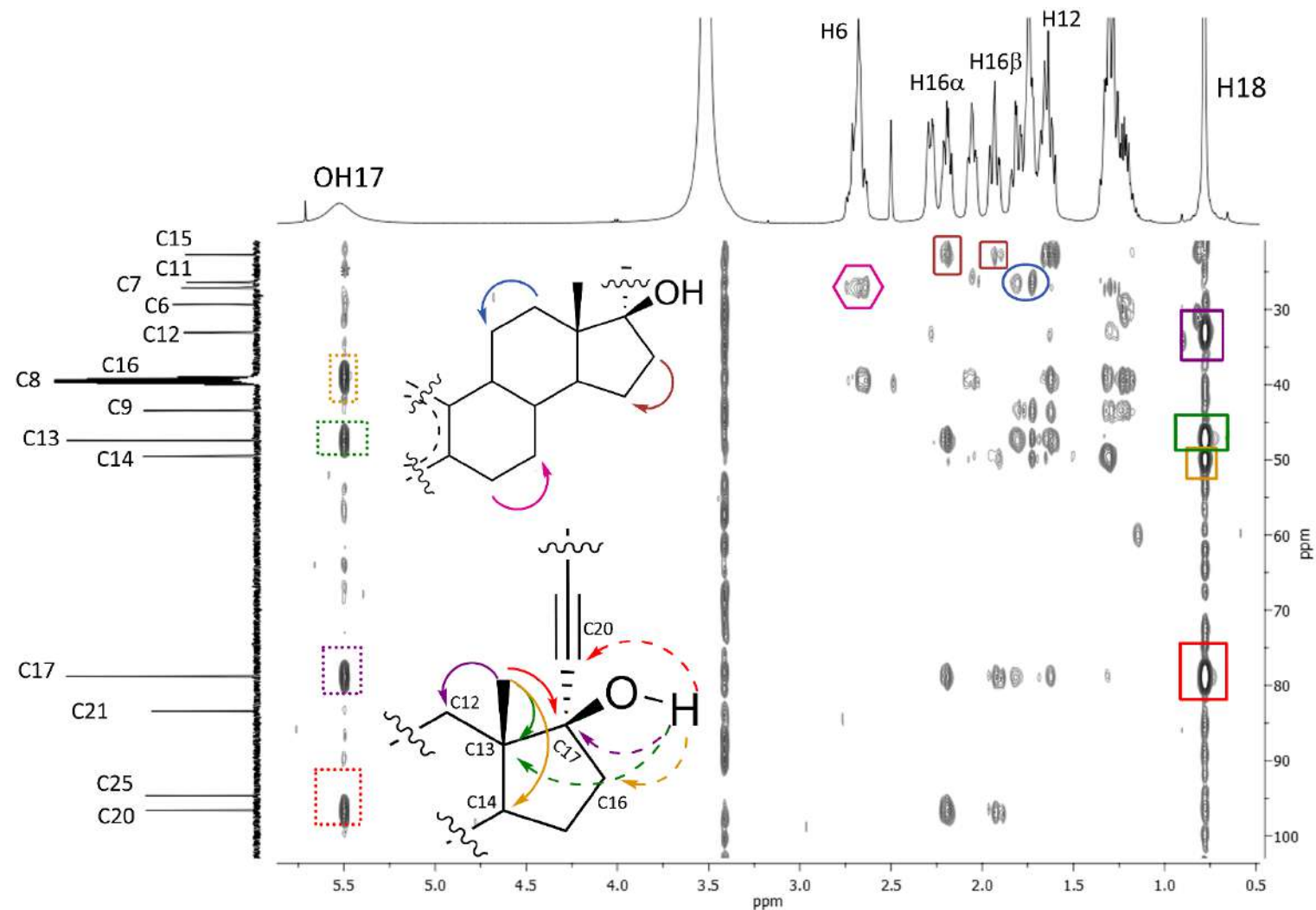


Figura 7.3.5. Secciones del espectro ^1H , ^{13}C HMBC de **15** mostrando las correlaciones a larga distancia de los OH 17 y el Me 18 indicadas con líneas solidas o punteadas respectivamente, las correlaciones observadas para H12, H16 y H6 permiten la asignación de C11, C15 y C7.

al fragmento esteroidal difieren de forma importante con los reportados para el etinilestradiol, $|\Delta\delta| = 0.17 - 1.46$ debido a que se determinaron en distintos disolventes.

De forma similar se observan cambios en el desplazamiento químico de la señales de los carbonos 20 y 21 ($89.18 \rightarrow 96.6$ y $74.40 \rightarrow 83.4$ ppm) y la aparición de 4 nuevas señales correspondientes a los carbonos del fragmento aromático (122.5, 133.2, 137.6, 94.6 ppm). Para asignar las señales se emplearon los experimentos de correlación heteronuclear HETCOR, HMBC y DEPT.

Empleando el espectro de RMN de ^1H (figuras 7.3.2. y 7.3.4) se pueden asignar las señales correspondientes al fragmento esteroidal como el metilo H18 en $\delta = 0.78$ (3H) y los hidrógenos H1 en $\delta = 7.04$ (d, $^2J = 8.5$ Hz, 1H), H2 en $\delta = 6.43$ (dd, $^2J = 8.4$, $^3J = 2.5$ Hz, 1H), H4 en $\delta = 6.51$ (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H) considerando la integral y la multiplicidad de las señales, respectivamente. Para las señales correspondientes al fragmento de 4-yodoetilfenileno, se observa un patrón AA'XX' para H24 en $\delta = 7.68$ (descrito como un sistema AX d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H) y H23 en $\delta = 7.17$ (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H). En el espectro de ^{13}C (figura 7.3.3). Las señales correspondientes a los carbonos C1, C2, C4, C18, C24, C23 se asignaron considerando la correlación heteronuclear a un enlace observada en el espectro HETCOR. Para asignar el resto de la señales se empleó el experimento HMBC. Las señales correspondiente al C17 se asignan considerando la correlación a tres enlaces con el H18 y a dos enlaces con el OH (17). La señal correspondiente al C13 se asigna fácilmente ya que es el único carbono cuaternario alifático en el espectro DEPT y muestra correlación a dos enlaces con el H18. El C14 se asignó considerando que es el único de los tres C-H alifáticos que muestra correlación con el H18 mientras que el C12 se asignó con base en la correlación a tres enlaces con el H18. Por último el C16 se asignó considerando la correlación a cuatro enlaces con el OH (17), como se muestra en

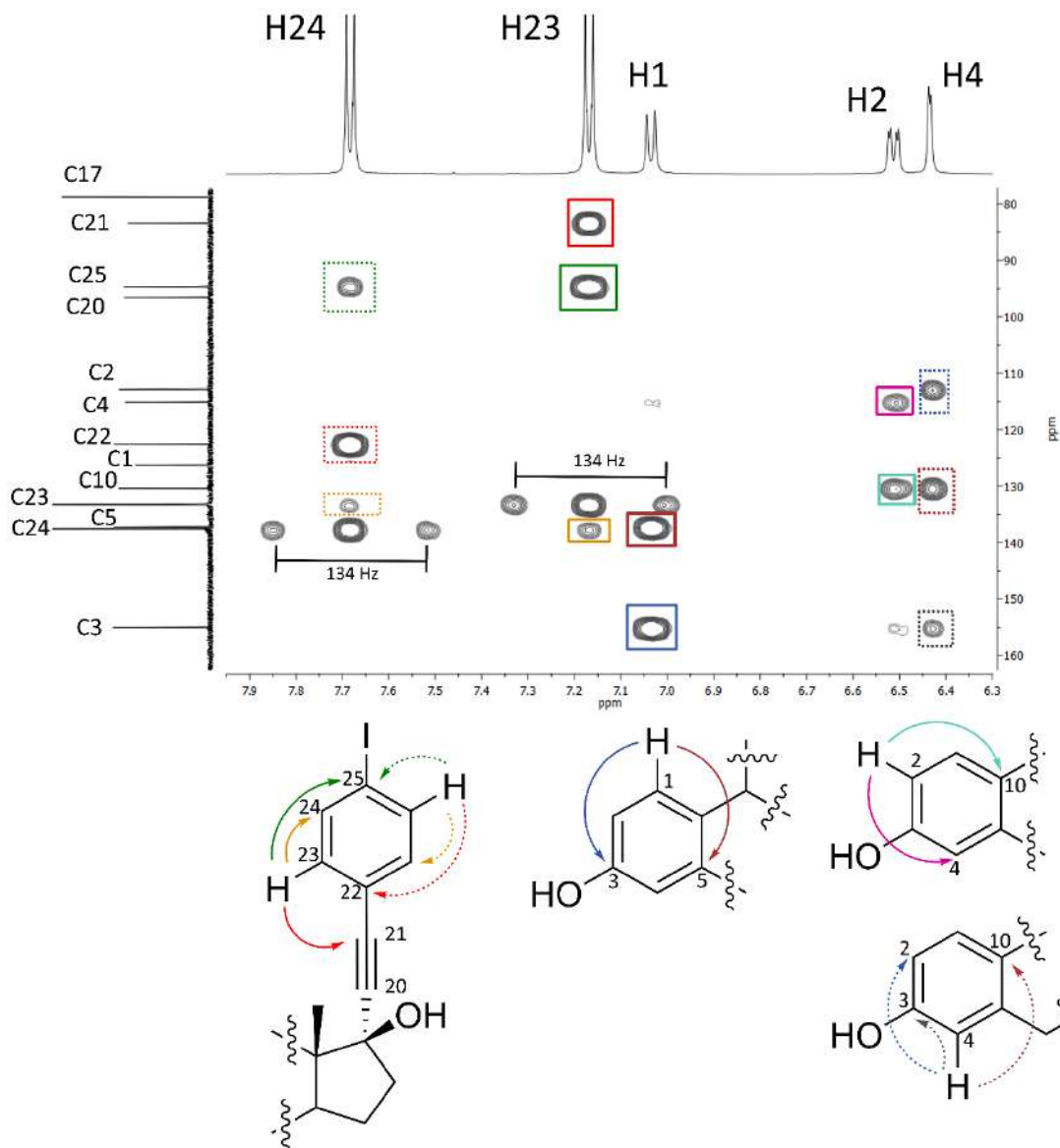


Figura 7.3.6. Ampliación de la región aromática del espectro $^1\text{H},^{13}\text{C}$ HMBC de **15** mostrando las correlaciones indicadas en la parte inferior.

la figura 7.3.5. En la región de los aromáticos las señales de C21 y C25 se asignan considerando las correlaciones con H23 a tres enlaces y la señal del C22 considerando la correlación a tres enlaces con el H24. En esta región del espectro también se observan varias correlaciones a dos enlaces ($\text{H4} \rightarrow \text{C3}$, $\text{H23} \rightarrow \text{C24}$, $\text{H24} \rightarrow \text{C25}$, $\text{H24} \rightarrow \text{C23}$), además se observan algunas correlaciones residuales a 1 enlace en el caso H24 Y H23 y

otras correlaciones menos intensas ($H1 \rightarrow C4$, $H2 \rightarrow C3$), como se observa en la figura 7.3.6.

Las señales de C6, C8 y C9 se distinguen debido a que el H1 muestra una correlación a 3 enlaces con un CH alifático que se asigna como C9 (por lo que el CH alifático restante se asigna como C8) mientras que el C6 se asignó por la correlación a tres enlaces con el H4.

Los carbonos C11, C15 y C7 se asignan considerando las correlaciones a dos enlaces observadas con H12, H16 y H6, respectivamente. En el espectro de 1H , un número considerable de las señales correspondientes al fragmento esteroideal están sobrepuestas.

Adicionalmente un experimento de DPGSE-NOE (figura 7.3.7) permitió asignar la señal correspondiente al $H16\beta$ y $H16\alpha$ ($\Delta\delta = 0.27$) ya que al saturar de forma selectiva la señal de H18 en $\delta = 0.78$ ppm se genera una señal en $\delta = 1.93$ correspondiente a $H16\beta$. Esto indica que ambos se encuentran en la cara β del fragmento esteroideal. Al realizar la misma saturación selectiva para la señal del H9 en $\delta = 2.06$ ppm se observa que se genera una señal en $\delta = 2.27$ que se asigna a $H11\alpha$.

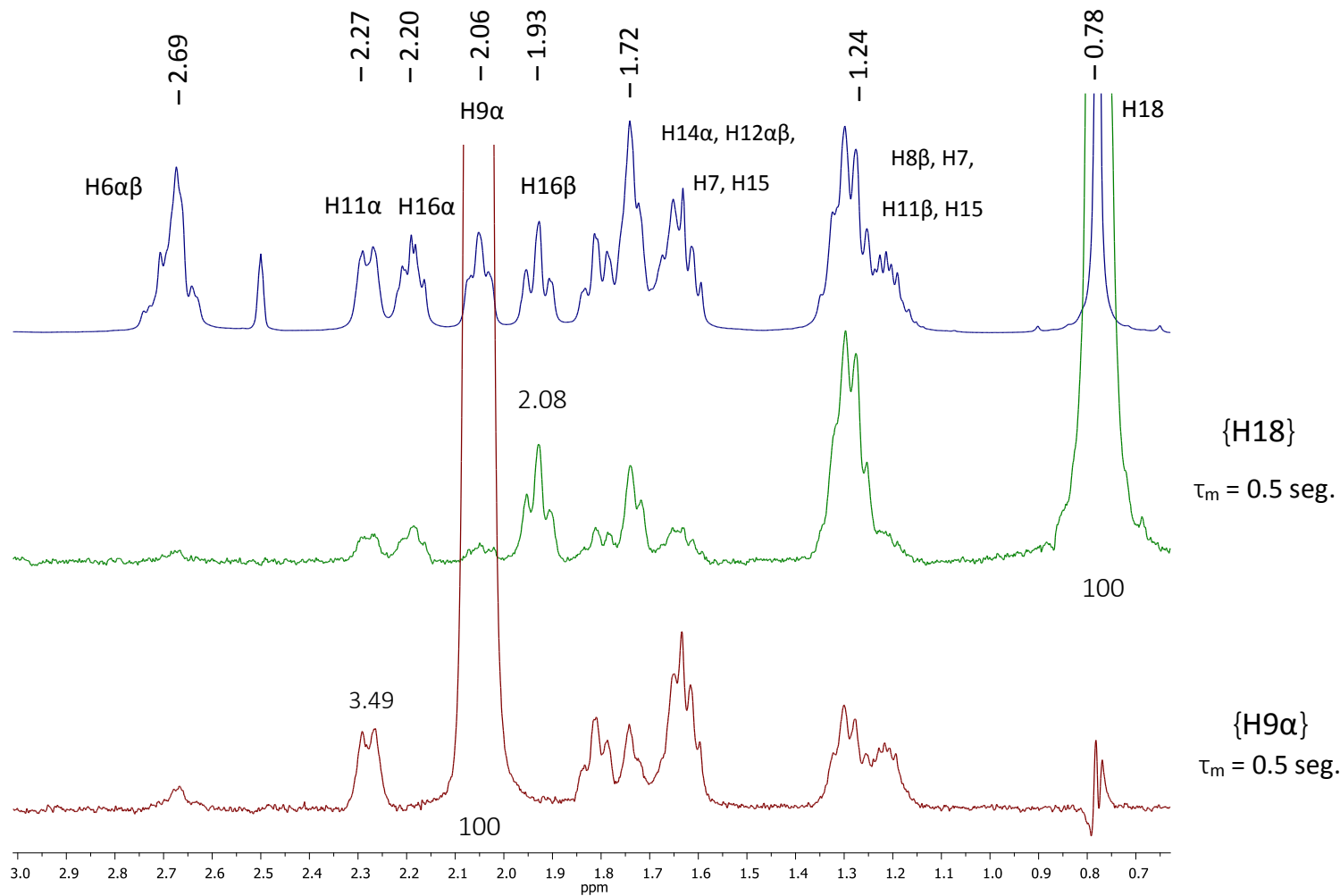


Figura 7.3.7. Espectros ^1H y DPGSE-NOE de **15** determinado a 500 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ empleando un tiempo de mezclado de 0.5 segundos, los números indican la integral correspondiente a la señal considerando que la integral de la señal irradiada es 100, la señal del H16β muestra un efecto NOE cuando se satura la señal de, H18, mientras que la señal del H11α muestra un efecto NOE cuando se irradia la señal del H9 en la cara α de la molécula.

7.3.2 Diseño de sólidos porosos moleculares

En la mayoría de los casos, las cavidades de los sólidos porosos moleculares se encuentran llenas de moléculas presentes durante la cristalización (sistemas anfitrión-huésped), que al ser evacuados pueden o no transformar la red cristalina, generando un sólido amorfo, un sólido cristalino poroso (con estructura igual o distinta) o un sólido cristalino no poroso.^{80,82}

Convencionalmente para que se considere un material como poroso este debe presentar permeabilidad o adsorción de gases sin una modificación importante de la estructura cristalina. Sin embargo, esta clasificación no considera fenómenos como la porosidad transitoria²⁰⁰ o transformaciones mediadas por huéspedes o fenómenos como la respiración²⁰¹ (breathing) de MOF. Los materiales moleculares porosos son ensamblajes supramoleculares que organizan sus componentes (orgánicos inorgánicos e híbridos) de tal manera que se forman poros o cavidades; considerando que parte o todo el volumen de estas cavidades estén presentes (o no) en los componentes originales. Algunos autores sugieren una clasificación como materiales porosos moleculares intrínsecos o extrínsecos.²⁰² Por otro lado, considerando un esquema de clasificación clásico estos sistemas pueden considerarse como tubulandos o tubulandos – criptatos.²⁰³

Algunos ejemplos, sin embargo, señalan que esta división puede ser artificial, en particular en los casos donde las estrategias de diseño o compuestos son idénticos.^{204,205}

Aunque algunos de estos materiales muestran estabilidad térmica relativamente elevada (300 °C);²⁰⁵ en comparación con los MOF o las Zeolitas el rango de estabilidad térmica y química de estos materiales varía ampliamente. Los sólidos moleculares porosos orgánicos podrían tener aplicaciones complementarias a los MOF o Zeolitas del mismo

modo en que los materiales moleculares orgánicos complementan a los inorgánicos o híbridos.²⁰⁶

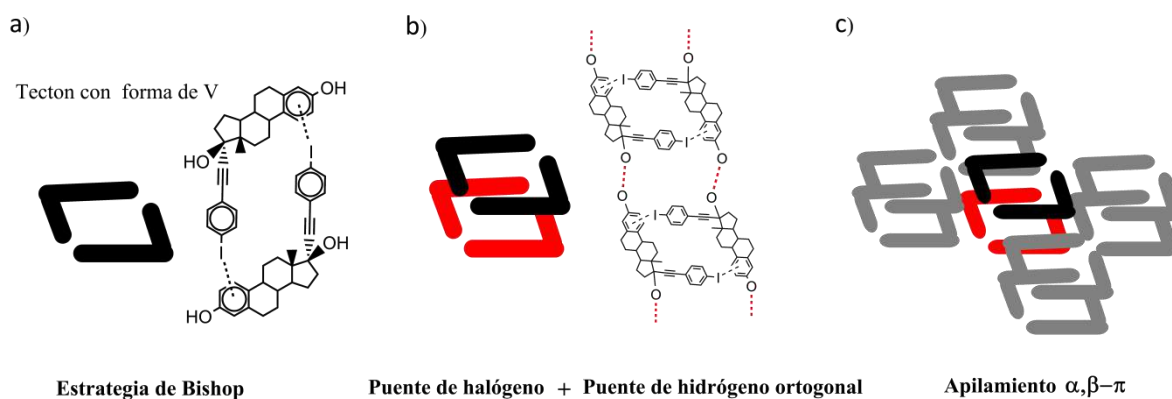


Figura 7.3.8. Estrategia de diseño de nuevos anfitriones basados en tectones con forma de V. a) Un abrazo de dos moléculas con forma de V mediante interacciones del tipo puente de halógeno. En la estructura cristalina este arreglo no es exactamente perpendicular sino que involucra moléculas vecinas ligeramente inclinadas. b) Un puente de hidrógeno ortogonal extiende el arreglo en forma de columna en una segunda dirección. c) Las estructuras en forma de canales se extienden a través de interacciones de tipo van der Waals entre las caras α ó β del fragmento esteroidal y el fragmento plano de etinilbenceno.

Como se mencionó en la sección 7.2.4, en el caso de los rotores moleculares esteroidales y esteroides analizados, estas moléculas tienden a empaquetarse de forma menos compacta. Esto puede conducir a la inclusión de moléculas huéspedes en la red cristalina, por lo cual resultan idóneos como “núcleos Tectónicos” para la construcción de cristales porosos quirales, en el contexto de la estrategia tectónica de Wuest.¹⁴ En esta estrategia se emplea un núcleo que tiende a empaquetarse de forma poco compacta en el cual se disponen de forma apropiada sitios de reconocimiento que puedan dirigir el autoensamble. En el caso de los compuestos **15** y **33** se propone que la forma de “V” (de “L” o de “7”) que se genera al incorporar el fragmento de 4-yodoetinilfenileno además de los grupos hidroxilos del esqueleto esteroidal del estradiol y del levorgestrel que

permitirán el ensamblaje de forma ortogonal o paralela y ortogonal de puentes de hidrógeno, puentes de halógeno ($I \cdots \pi$) e interacciones del tipo apilamiento cara- α ó $\beta \cdots \pi$. Ésta estrategia de diseño se ilustra en la figura 7.3.8.

El diseño y estudio de nuevos sistemas anfitrión huésped que emplean formas moleculares en forma de “V” e interacciones del tipo $I \cdots \pi$ ha sido ampliamente estudiado por el grupo de Bishop.²⁰⁷ Sin embargo, estos sistemas permiten solamente el control parcial del ensamblaje de la red cristalina. Por lo tanto, el uso de otras interacciones ortogonales que pudieran permitir el control en al menos dos direcciones es un reto considerable en la ingeniería de cristales. Diversa moléculas en forma de V se usan para el diseño de sistemas como MOF,²⁰⁸ semiconductores²⁰⁹ y sensores²¹⁰. Las interacciones de puente de hidrógeno y halógeno son de los sintones supramoleculares más empleados actualmente. Algunas de sus características como ortogonalidad en términos electrónicos y geométricos, competencia y cooperatividad se describen brevemente en la sección 4.4 y se discuten en la sección 7.3.3.

7.3.2 Análisis de la estructura cristalina

Para el compuesto **33** se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos-X de monocristal mediante evaporación lenta de una solución de CHCl_3 y en el caso del compuesto **15** de soluciones de hexano acetato de etilo 80:20, metanol, acetato de etilo, nitrobenzono y CHCl_3 . Durante etapas intermedias del refinamiento las estructuras cristalinas de **15** y **33** mostraron regiones de tamaño considerable con densidad electrónica residual que no se pudo modelar a ningún fragmento químicamente razonable. Esto se debe a que el volumen disponible es considerablemente mayor al de las especies moleculares propuestas basados en la densidad electrónica residual, y estas

experimentan movimiento considerable, como se detalla en la tabla 7.3.2, los datos cristalográficos se detallan en la tabla A25.

Tabla 7.3.2. Parámetros de las fracciones desordenadas en la estructura cristalina de los compuestos **15** y **33**.

Compuesto	33	15
ρ_{calc} (mg/mm ³)	1.178	1.281
P.E ^a	.543	.566
Volumen del hueco (Å ³) ^b	680 ^c	536 ^d
Volumen ^e (Å ³) / Área del hueco (Å ²) ^e	425.2 / 283.25	271.65 / 303.67
# e ⁻ Dentro del hueco	70 ^f	57
Ocupación por celda unitaria ^g	1 CHCl ₃	8 H ₂ O ^h
Volumen del huésped V _g (Å ³)	69.1 ²¹¹	165 ^j
	207.3 (3V _g) ^k	320 (2V _g) ^k
Volumen restante (Å ³)	552.9 ^l	371
	414.7 ^l	216

a) Eficiencia del empaquetamiento calculada usando el comando CALC K.P.I. b) Calculado usando el comando CALC SOLV. c) Un hueco de 622 Å³ y seis más pequeños de 10 Å³. d) Dos huecos de 268 Å³ e) Calculado usando Crystal Explorer 3.1. Isosuperficie de 0.0003 au. f) 39 e⁻ en el hueco grande g) Basado en el disolvente de cristalización y #e⁻ recuperados por el procedimiento BYPASS. h) Cuatro moléculas de agua dentro de cada uno de los huecos. j) Volumen de una molécula de agua²¹² 20.63 Å³. k) Las notas en el archivo de salida de PLATON consideran volúmenes superiores por ejemplo 40 Å³ para una molécula de agua formando puentes de hidrógeno o 100-300 Å³ para una molécula como el tolueno por lo que consideramos tres veces más el volumen del cloroformo. l) Solo se considera el hueco de 622 Å³, el volumen libre total es de 610.9 ó 472.7 Å³.

En el caso del compuesto **15** se calcula la ocupación de ocho moléculas de agua por celda unitaria y aunque la naturaleza de los poros es claramente hidrófoba, existen múltiples ejemplos donde el agua es contenida en poros de naturaleza similar.²¹³ En el caso del compuesto **33** la ocupación es aún menor y se propone una molécula de CHCl_3 por celda unitaria, basado en el número de electrones correspondientes a la región desordenada. También en la estructura del compuesto **15** el fragmento de fenilo presenta un desorden considerable con una ocupación refinada del 50%. En este caso, fue necesario el uso de restricciones en el refinamiento para hacer que los parámetros de desplazamiento anisotrópico fueran consistentes con el modelo de cuerpo rígido.

El posterior refinamiento de ambas estructuras procedió sin problemas para dar una estructura cristalina satisfactoria. Detalles específicos acerca del refinamiento de estas estructuras se encuentran en el apéndice y las correspondientes constantes cristalográficas en la Tabla A25.

La estructura cristalina del compuesto **15** mostrada en la figura 7.3.9 puede ser descrita como resultado de tres tipos de interacciones principales:

1) Puentes de hidrógeno cooperativos formados entre los grupos hidroxilos de la posiciones 3 y 17 de forma alternada formando cadenas infinitas perpendiculares al eje cristalográfico originando un arreglo helicoidal, caracterizado por un paso de 7.3 Å. Este tipo de puentes de hidrógeno se observa de forma frecuente en las estructuras reportadas del etinilestradiol.⁹⁸

2) Se observan puentes de halógeno entre el átomo de yodo y el anillo aromático A del fragmento de estradiol de una molécula vecina ligeramente inclinada, generado estructuras parecidas a canales. Esta interacción es descrita comúnmente en la literatura como halógeno $\cdots\pi$.

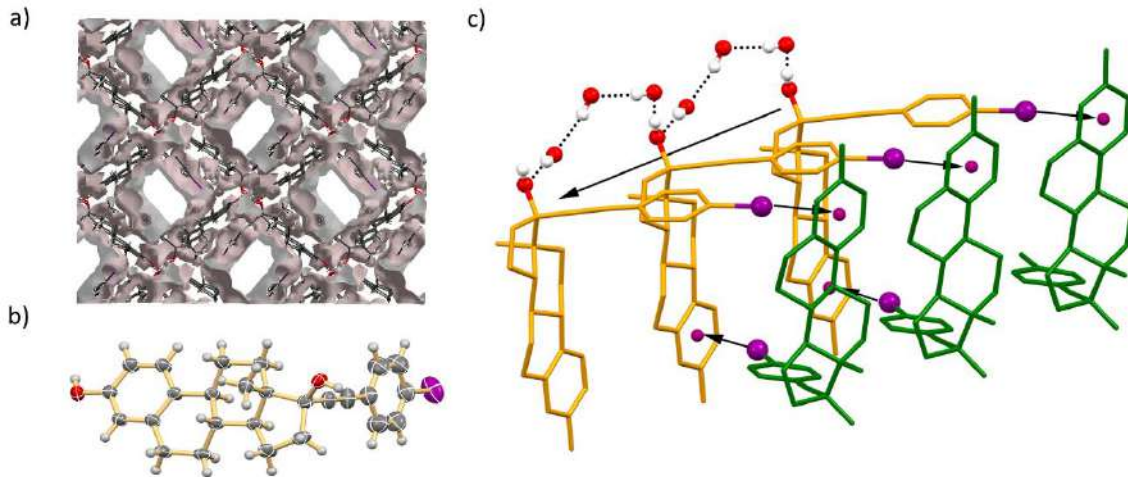


Figura 7.3.9. a) Diagrama de empaquetamiento del compuesto **15** mostrando en gris el volumen contenido por la isosuperficie de densidad electrónica con un valor de 0.002 a.u. dejando fuera la región que puede considerarse como desordenada. b) Diagrama tipo Ortep del compuesto **15** a un nivel de probabilidad del 50 % para todos los átomos excepto hidrógenos que se muestran como esferas blancas de radio fijo, carbono en gris, oxígeno en rojo e yodo en morado. c) Diagrama de empaquetamiento con representaciones mixtas para el compuesto **15** resaltando la ortogonalidad de puentes de hidrógeno y halógeno. Algunos átomos se omiten para mayor claridad.

3) El apilamiento entre la cara β del esteroide y el sistema π en el fragmento de etinilbenceno (figura 7.3.10a) dirigen el empaquetamiento a través del plano b-c. Estas interacciones cara- $\beta \cdots \pi$ son de naturaleza similar a los apilamientos $\pi \cdots \pi$, o a un conjunto de puentes de hidrógeno del tipo C-H $\cdots \pi$.

Las interacciones observadas en la estructura cristalina de **33** son similares a las observadas en **15**. Las diferencias principales surgen debido a que en **33** el anillo A no es aromático y el puente de halógeno ocurre entre el yodo y el carbono C23 del anillo aromático.

Las interacciones de puente de hidrógeno ocurren en este caso paralelas al puente de halógeno, generando también un arreglo helicoidal alrededor de un eje de tornillo 6_1 con un paso de 7.4 Å. Cabe mencionar que es frecuente encontrar otros sistemas porosos esteroidales⁹⁶ y no esteroidales²¹¹ que también se empaquetan en el grupo espacial $P6_1$ y también que moléculas voluminosas con un solo grupo donador y aceptor de puente de hidrógeno usen ejes de tornillo.¹⁸⁶

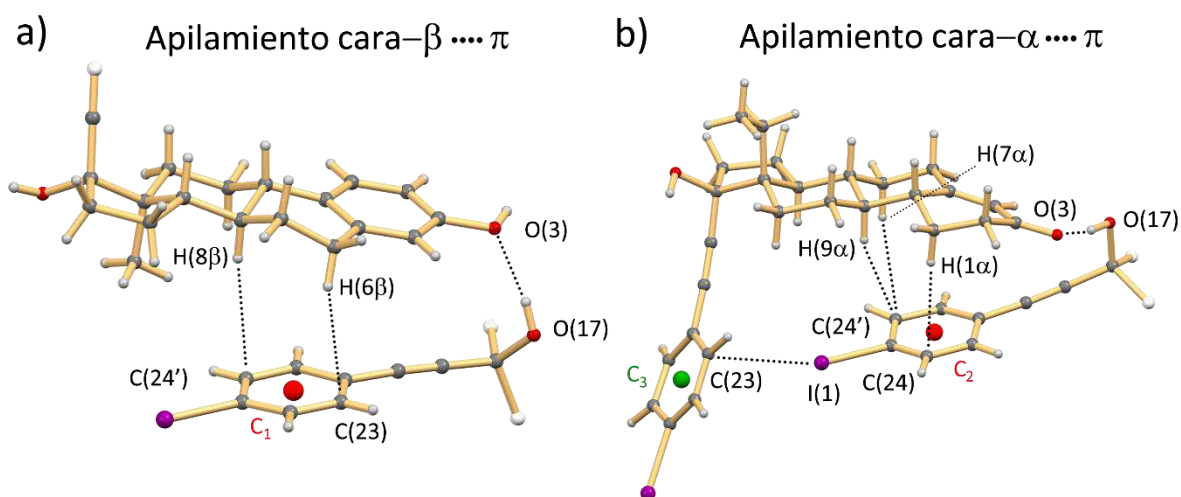


Figura 7.3.10. Apilamientos del tipo cara- α o β \cdots π observados en las estructuras de los compuestos **15** y **33**.

La estructura cristalina del compuesto **33** (figura 7.3.10b y 7.3.11) muestra además apilamientos del tipo cara- α \cdots π de forma ortogonal a los puentes de hidrógeno. Estos generan las estructuras en forma de canales observadas en el diagrama de empaquetamiento del compuesto **33**, que se extienden en el plano b-c, a través de puentes de hidrógeno del tipo C-H \cdots O e interacciones de van der Waals.

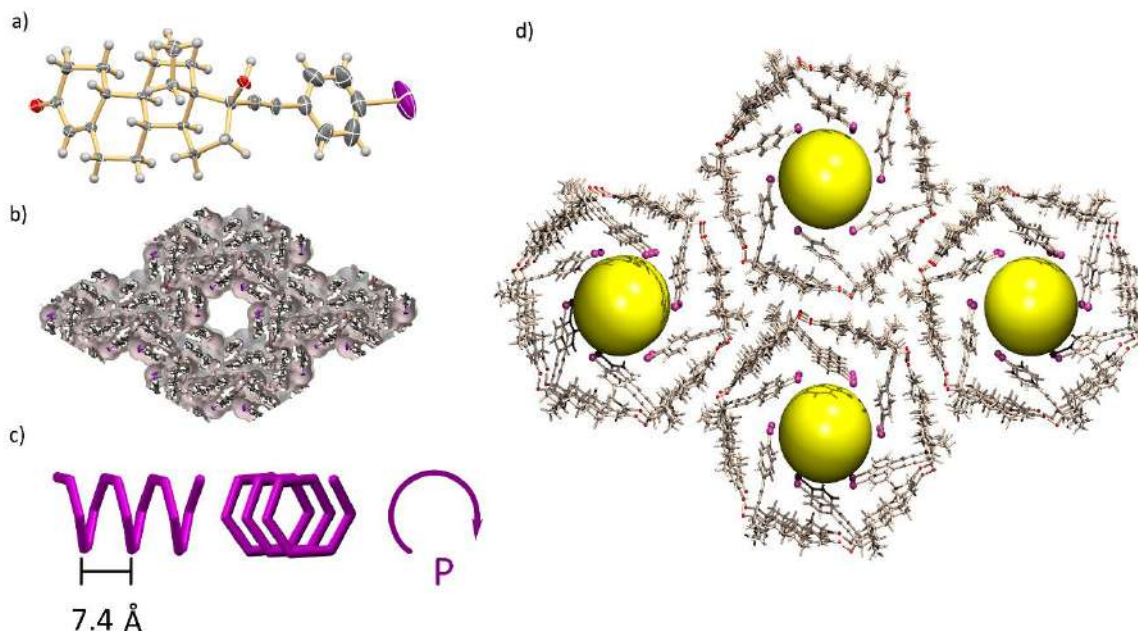


Figura 7.3.11. a) Diagrama tipo Ortep del compuesto **33** a un nivel de probabilidad del 50 % para todos los átomos excepto hidrógenos que se muestran como esferas blancas de radio fijo, carbono en gris, oxígeno en rojo y yodo en morado. b) Diagrama de empaquetamiento del compuesto **33** mostrando en gris la isosuperficie de densidad electrónica con un valor de 0.002 a.u. c) El arreglo helicoidal P (+) de las moléculas de **33** alrededor del eje 6_1 paralelo al eje cristalográfico c. d) Diagrama de empaquetamiento del compuesto **33** mostrando en amarillo las regiones parcialmente vacías.

De forma adicional, el análisis mediante la superficie de Hirshfeld (Figura 7.3.12) de las estructuras **15** y **33** muestra las interacciones presentes resumidas de forma gráfica. En las gráficas de huella dactilar los puntos centrales representan diversos contactos del esteroide con la región aromática y alifática, alrededor de $d_i=1.7$ y $d_e=1.2$, consistentes con los radios de van der Waals más comúnmente usados²¹² (1.2 y 1.7 Å para el hidrógeno y carbono, respectivamente). Los picos observados alrededor de $d_i=1.0$ y $d_e=0.65$ corresponden a las interacciones de puente de hidrógeno, las cuales se distinguen claramente como puntos rojos en la figuras 7.3.12. a-f. Los puntos dispersos

en la parte superior derecha de cada una de las gráficas de huella dactilar corresponden a las regiones vacías.

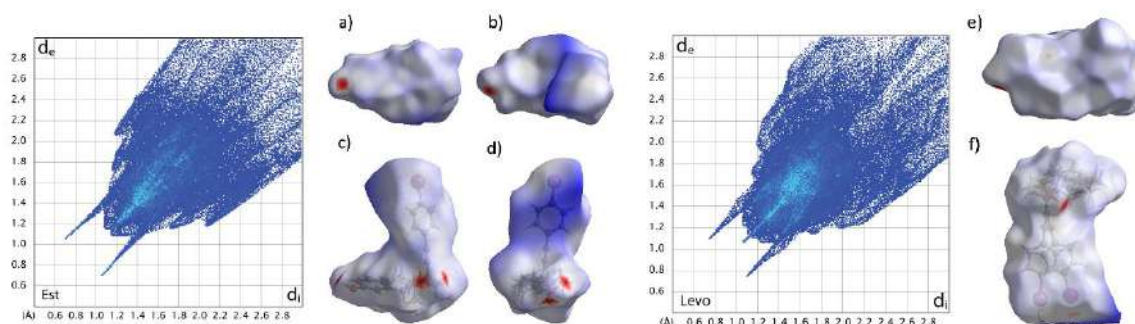


Figura 7.3.12. Graficas de huella dactilar y a-f) superficies de d_{nor} trazada sobre la superficie de Hirshfeld en la estructura cristalina del compuesto **33** (izquierda) y **15** (derecha).

En el caso de los compuestos **15** y **33** se decidió trazar d_{nor} en lugar de d_e debido a que se encuentran presentes átomos que varían considerablemente en tamaño. Esta medida normalizada considera los radios de van der Waals y permite observar contactos intermoleculares cercanos de forma independientemente. Se observan de forma tenue regiones coloreadas en rojo correspondientes a la interacción $I \cdots \pi$ en las figuras 7.3.12 b-f, a 3.6 y 3.4 Å, respectivamente, para **15** y **33**. Las partes más azules y protuberantes sobre la superficie de Hirshfeld corresponden a las estructuras en forma de canal presentes en las estructuras de los compuestos **15** y **33**.

Finalmente podemos mencionar que existe, además de las principales regiones vacías una cantidad de intersticios observados en las isosuperficies mostradas en las figuras 7.3.11b y 7.1.9.a. Esto refleja la forma “incómoda” para el empaquetamiento compacto de los esteroides. En la Tabla 7.3.2. también se indica el valor calculado para una isosuperficie de menor valor 0.0003 au la cual representa un valor aproximado del

volumen en huecos cavidades y canales permanentes en los compuestos **15** y **33**, con una buena correlación con mediciones de volumen realizadas mediante experimentos de adsorción de gases en sistemas como MOF y sólidos moleculares porosos.¹¹⁶

7.3.3 Potencial uso cómo sólidos porosos

Motivados por los múltiples reportes de complejos de inclusión con estructuras similares a las de **15** y **33** suficientemente estables para resistir la evacuación del disolvente sin alterar considerablemente sus estructura cristalina, decidimos evacuar al vacío y 50°C durante dos semanas muestras cristalinas de **15** y **33** para investigar mediante calorimetría diferencial de barrido y termo-gravimetría (DSC y TGA por sus siglas en inglés) la permeabilidad de estos compuestos a vapores de yodo y mediante difracción de rayos X de polvos evaluar la estabilidad o transformaciones en la estructura cristalina. Al exponer cristales de **15** a yodo sólido se observó un progresivo cambio de color de incoloro a rojo de los cristales del compuesto **15**; sin embargo, para los cristales de **33** al ser evacuados se observan opacos, y no hay cambio considerable de color al exponerse al I₂.

Los resultados de DSC y TGA para **15** antes y después de la exposición a I₂ se muestran en la figura 7.3.13. En el caso del compuesto **15** en el DSC se observa una transición exotérmica a partir de 25°C y hasta 62.5°C, sin pérdida considerable de peso, una transición endotérmica

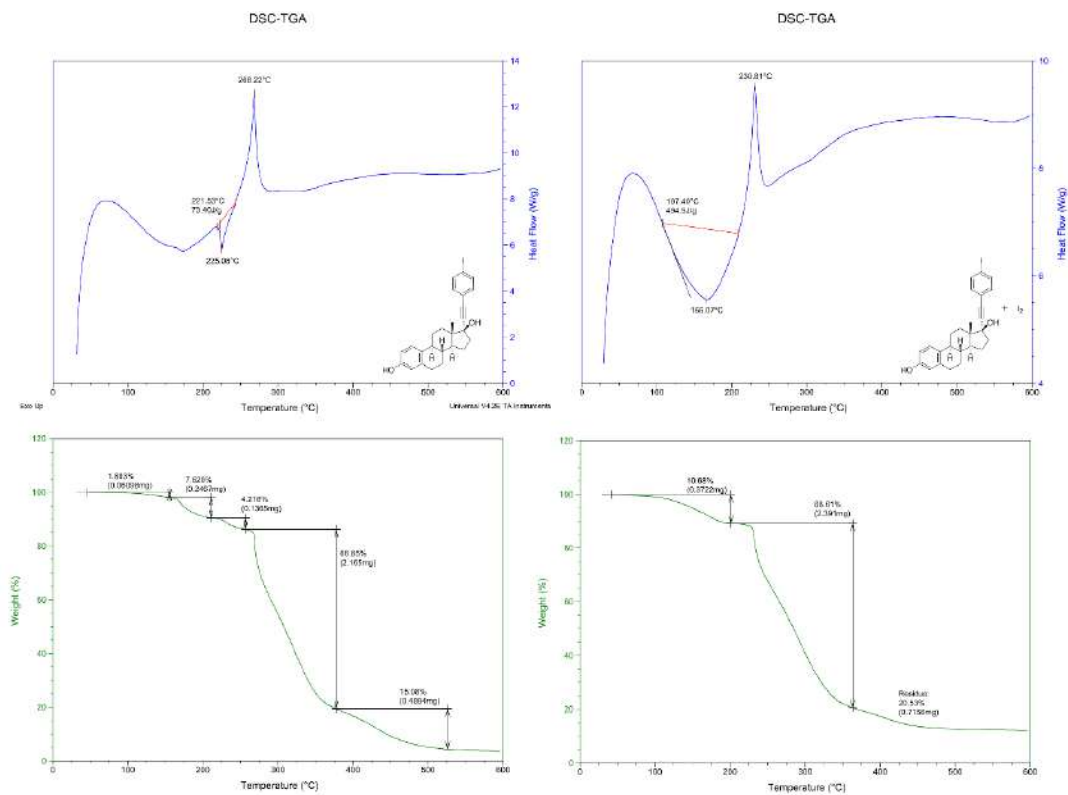


Figura 7.3.13. DSC y TGA del compuesto **15** antes y después de exposición a I₂ Sólido.

a partir de 75 °C hasta 224 °C con pérdida de 7.6 % de peso y una transición endotérmica aproximadamente de 225°C con una pérdida de peso de 4.2 %. La primera transición puede interpretarse como un cambio de fase cristalina más estable y las segundas como la fusión del compuesto **15** con una pérdida del 13.7 %, que puede interpretarse como la pérdida de 17.5 moléculas de agua por celda unitaria (C₂₆H₂₇I₁O₂·4.4 H₂O). La tercera transición endotérmica puede ser debida a una impureza en la muestra o a la fusión de una fase distinta del compuesto **15**.

En el caso del compuesto **15** después de ser expuesto a I₂ se observa una transición exotérmica a partir de 25°C y hasta 62.5°C sin pérdida considerable de peso y una transición endotérmica alrededor de 107.4 °C con pérdida de 10.7 % de peso. La primera

transición es prácticamente idéntica a la observada para el compuesto **15**, mientras que la segunda puede considerarse como la fusión con una pérdida de peso asociada a los huéspedes en la red cristalina de **15** de 1.2 moléculas de I₂ por celda unitaria (C₂₆H₂₇I₁O₂·0.3I₂). Para establecer si la pérdida de masa observada se debe a I₂ en el segundo caso, se midió el espectro de absorción ultravioleta-visible de una solución resultado de agitar durante 24 h una cantidad conocida del compuesto **15** expuesto a I₂ en ciclohexano. Para evitar problemas con la línea base, se filtró la solución color rojocanela de **15**. En la Figura 7.3.14. se muestran los espectros de absorción de la muestra junto con los espectros de absorción de soluciones con concentraciones conocida de I₂ en ciclohexano. De las soluciones de concentración conocida se determinó que el coeficiente de absorptividad molar del I₂ en ciclohexano a una $\lambda = 524$ nm es de $\epsilon = 999.23 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ y que la absorbancia varía linealmente con la concentración siguiendo la ley de Lambert-Beer para las concentraciones determinadas (Ver Figura A2). Por lo que la cantidad adsorbida de I₂ determinada por este método es de 0.1 gr de I₂ por gr de compuesto **15** o de 1.1 moléculas de I₂ por celda unitaria (C₂₆H₂₇I₁O₂·0.3I₂). En conjunto estos resultados muestran la permeabilidad parcial de los poros en la estructura **15**. El patrón de difracción de polvos para el compuesto **15** antes y después de ser expuesto a I₂ es cualitativamente similar al patrón de polvos simulado a partir de la determinación de rayos X de mono cristal (figura 7.3.15). Ambos difractogramas fueron normalizados para facilitar su comparación, en ambos casos la reflexiones 0 1 1 (6.74°), 0 1 2 (10.0°), 1 2 0 (15.9°) y 0 4 2 (22.6) muestran diferencias considerables respecto al espectro calculado, la disminución de intensidad de estas reflexiones así como su

desplazamiento pueden deberse a efectos de orientación preferencial, tamaño o estrés en la red cristalina.

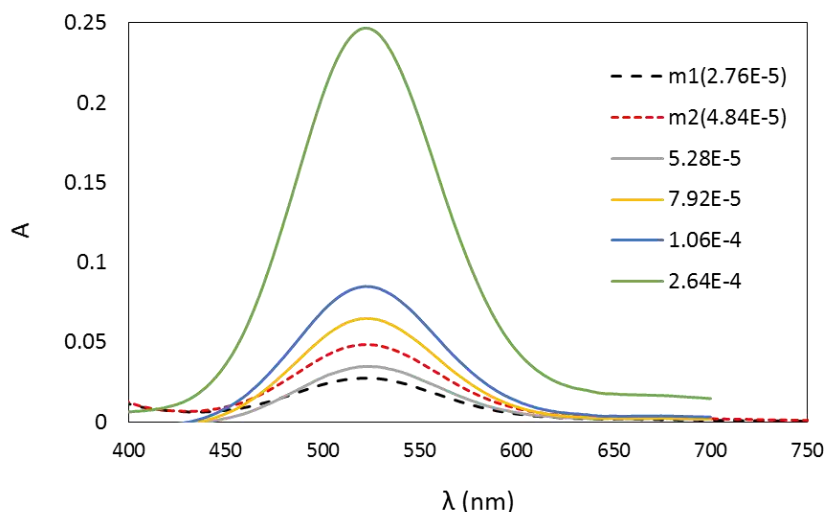


Figura 7.3.14. Espectro UV-Vis para soluciones de concentración conocida de I_2 y las del compuesto **15** después de exposición a I_2 .

En general la buena coincidencia de los patrones confirma que la estructura del compuesto **15** permanece inalterada antes y después de intercambiar las moléculas huéspedes.

Consideramos que el puente de halógeno en **15** puede resultar interesante para investigar de forma teórica y experimental la cooperatividad o efectos de disminución de puentes de halógeno e hidrógeno. Por un lado, estudios experimentales muestran cierta competencia entre las diferentes interacciones supramoleculares.⁵⁴ Estudios teóricos sugieren la dependencia del puente de hidrógeno y halógeno cuando estos están comunicados electrónicamente.⁵⁸ En forma contrastante estudios en sistemas peptídicos muestran que no hay un cambio apreciable en la energía de interacción.^{55,56} En cuanto a la interacción cara- $\alpha \cdots \pi$ estudios computacionales previos han señalado que esta

interacción puede ser entendida en términos electrostáticos.¹⁰⁸ Sin embargo la energía de las interacciones $\pi \cdots \pi$ muestran una contribución importante de la correlación electrónica.^{34,35} Consideramos por lo tanto interesante explorar computacionalmente esta posibilidad en el caso de las interacciones cara- $\alpha \cdots \pi$.

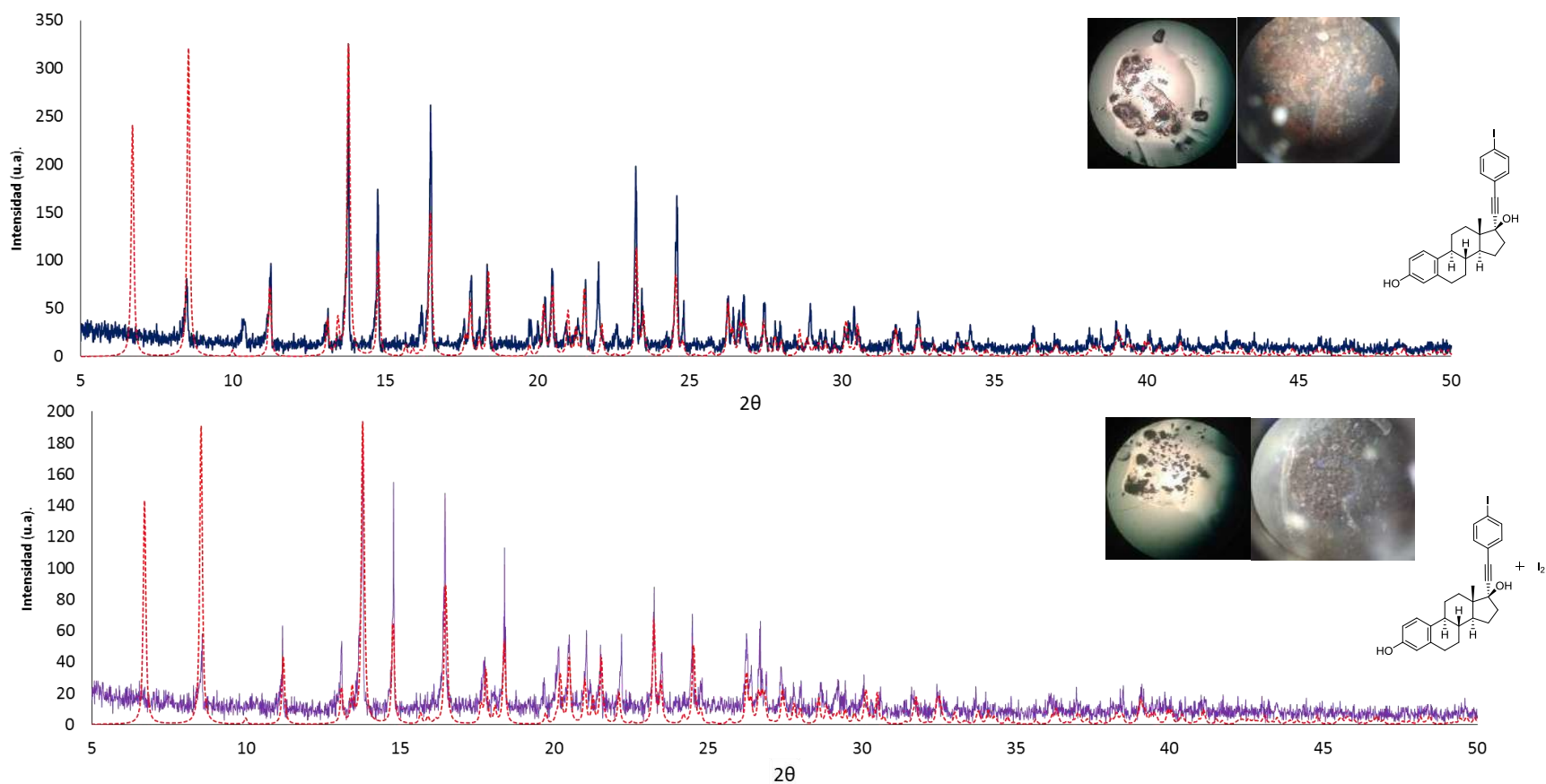
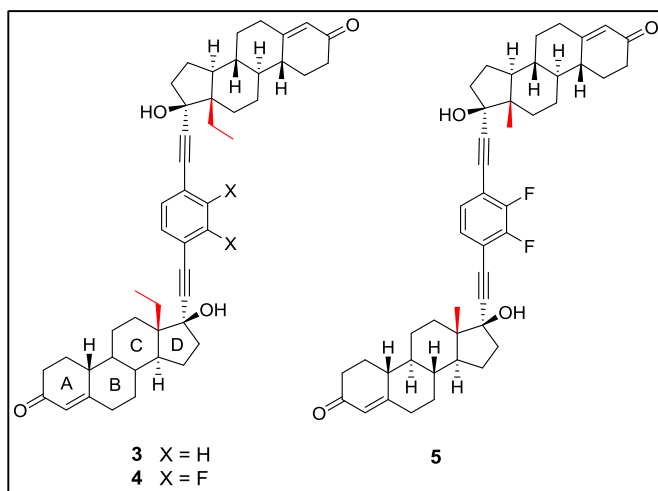


Figura 7.3.15. Patrón de Rayos X de polvos obtenidos para el compuesto **15** antes (línea azul) y después (línea morada) de exposición a I₂ Sólido. En rojo con líneas punteadas se muestra el espectro calculado. Ambos difractogramas teóricos fueron normalizados para que la reflexión más intensa 0 1 3 (13.8°) coincida con la intensidad experimental obtenida. Las fotografías muestran los cristales de **15** antes y después de ser expuestos a I₂ empleando un microscopio con y sin filtros polarizadores. El patrón de polvos calculado²¹⁴ mostrado en color rojo con línea punteada considera parámetros de desplazamiento isotrópicos fijos con un valor de 0.05 Å² para todos los átomos excepto hidrógeno ADP = 0.06 Å². Todas las reflexiones tiene una forma simétrica de acuerdo a una función pseudo-Voigt con una FWHM de 0.1° (ancho a la mitad de la altura). En el cálculo no se considera ni ruido ni fondo, la intensidad se corrige por efectos de Lorentz y de polarización considerando una fuente de rayos X de laboratorio con rejillas fijas usando la radiación Cu K_{α1} (λ = 1.5406 Å), 50° = 1.8 Å.

8. CONCLUSIONES.

Rotores moleculares derivados de levonorgestrel y noretisterona: Se sintetizaron los rotores moleculares derivados del levonorgestrel y la noretisterona (**3-5**). Se confirmó su estructura mediante RMN en solución de ^1H y ^{13}C , HRMS y difracción de rayos X de



monocristal. El análisis de la estructura cristalina de los compuesto **3** y **4** mostró que la interacción de puente de hidrógeno $\text{O-H}\cdots\pi$ observada en el caso del rotor molecular del mestranol **7** se substituyó por el

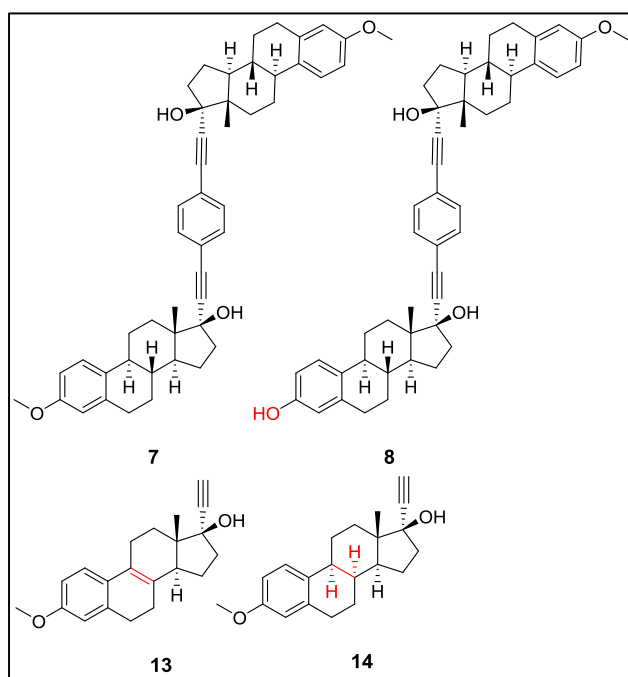
puente de hidrógeno entre el $\text{OH}(17)$ y el C=O (**3**), generando un arreglo de los estatores esteroidales de forma cabeza cola similar en ambos casos. Sin embargo, el cambio en el anillo A y la incorporación de un metilo en la posición 18a generaron un empaquetamiento distinto.

En el caso del compuesto **5** también se observa la formación de una interacción $\text{O-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ que reemplaza a la interacción $\text{O-H}\cdots\pi$, sin embargo uno de los OH actúa como donador y acepto dejando libre un grupo C=O en un arreglo de puentes de hidrógeno que puede ser descrito como $\text{R}^4_4(28)$. El núcleo del rotor **5** presenta desorden en posiciones relacionadas por un giro de 180° . Considerando las similitudes en el empaquetamiento de los rotores moleculares **3-5** con el de sistemas anteriores, los contactos cercanos alrededor del núcleo sugieren que la dinámica del núcleo está

impedida. En el caso del compuesto **5** la flexibilidad del anillo A pudiera jugar un papel importante en la dinámica en el estado sólido.

Considerando lo anterior se puede concluir que aunque la estrategia de mimesis de la forma molecular y sustitución de puentes de hidrógeno fue efectiva, el empaquetamiento observado depende de interacciones más débiles difíciles de incluir en el diseño. De forma alternativa el alto grado de polimorfismo y pseudo-polimorfismo observado para estos sistemas pudiera indicar que existen polimorfos en los cuales existe una relación isoestructural entre los compuesto **3-5** y **7**.

Síntesis y caracterización de rotores moleculares análogos del estradiol: Se sintetizó el rotor molecular con arquitectura mixta (**8**) con estatores derivados del mestranol y del

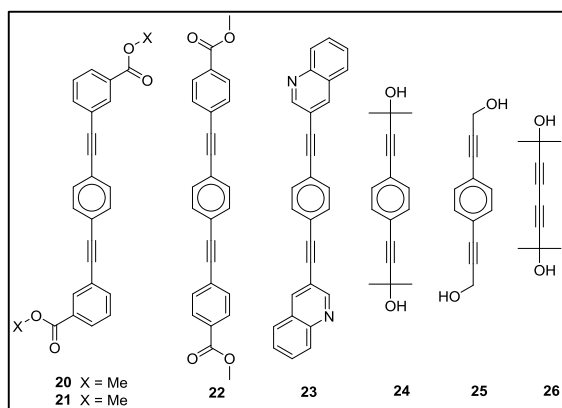


etinilestradiol y se confirmó su estructura mediante RMN en solución de ^1H y ^{13}C además de HRMS y difracción de rayos X de monocristal. El análisis de la estructura cristalina reveló una relación de iso-estructuralidad con **7**. Se observaron cambios pequeños en la estructura como resultado de la interacción más favorable $\text{O-H}\cdots\text{O}$

(que sustituye a la interacción $\text{O-H}\cdots\pi$). Este resultado permite sugerir que la sustitución de los contactos en esta posición es una manera de permitir un ajuste preciso a nivel subnanométrico. La caracterización mediante RMN en estado sólido, permitió confirmar

la presencia de fenómenos dinámicos en el núcleo del rotor molecular **8** ($k \geq 20-30$ KHz). La forma molecular del compuesto **14** ($Z' > 1$), deriva en un empaquetamiento distinto al observado en el caso del compuesto **13**.

Rotores moleculares basados en moléculas pequeñas: Se sintetizaron los rotores moleculares **20**, **21**, **22**, **23**, **24** y **25** con estatores derivados de la quinolina y ácidos *meta*



y *para* benzoicos. La estructura del compuesto **23** se confirmó mediante difracción de rayos X de monocristal. Los grupos funcionales presentes en los compuesto **20-23** pueden usarse como proligandos para la construcción de

rotors moleculares en polímeros de coordinación que presenten volumen libre alrededor del núcleo. La estructura molecular del compuesto **24** es similar a la de **26**, sin embargo el empaquetamiento cristalino es distinto. Se puede concluir que el diseño de rotores moleculares como **20-24** requiere de núcleos con alta simetría o el uso de sintones supramoleculares más robustos.

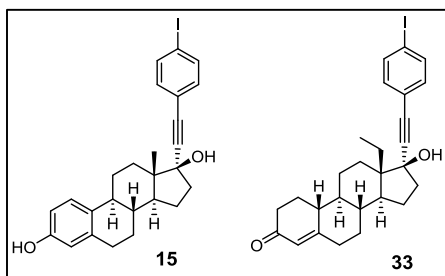
Múltiples moléculas en la celda unitaria y esteroides ($Z' > 1$): Las estructuras con $Z' > 1$ en la CSD muestra algunas tendencias cuando se agrupan considerando su naturaleza química (“Chemical class” en la CSD), sin embargo, concluimos que en el caso de los esteroides esto resulta en una sobre simplificación.

El análisis de las características de las estructuras de los compuestos **3-5** además de un estudio de 41 moléculas similares al levonorgestrel y la noretisterona en cuanto a grupo espacial, forma molecular, flexibilidad conformacional y P.E, no reveló ninguna

correlación de estas características con la ocurrencia de múltiples moléculas dentro de la celda unitaria, ni un conflicto entre interacciones intermoleculares y empaquetamiento compacto. Dada la naturaleza quiral de estas moléculas el sinmorfismo conformacional (desorden) no es siempre posible, resultando en la incorporación de una segunda molécula dentro de la celda unitaria.

Los estranos tienen estructuras ideales para realizar pruebas de parametrización y comparación de algoritmos para la predicción de estructuras cristalinas, ya que poseen una distribución de grupos espaciales estrecha y son moléculas flexibles.

Sólidos porosos derivados de esteroides con forma de V: Se demostró el potencial del uso de esqueletos esteroideos para el diseño de sólidos moleculares porosos quirales.



Estos tectones en forma de V permiten colocar de forma ortogonal grupos funcionales capaces de formar interacciones intermoleculares direccionales ofreciendo control en el autoensamble en una

(compuesto **15**), o dos (compuesto **33**) dimensiones, empleando una modificación del anillo A que permite pasar de interacciones de puente de halógeno e hidrógeno ortogonales a paralelas. El control en la tercera dirección depende de interacciones menos direccionales cara $\alpha, \beta \cdots \pi$.

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1 Materiales y métodos

Se emplearon disolventes grado reactivo para todas las reacciones, La mezcla de hexanos empleada en la cromatografía en columna se destiló previamente. Los reactivos se encuentran disponibles de forma comercial (Aldrich). Los esteroides $\Delta^{8,9}$ -17 α -estradiol, etisterona, mestranol y levonorgestrel fueron donados por la compañía PROQUINA, S.A. de C.V. El THF, benceno y tolueno se secaron utilizando sodio y benzofenona según se encuentra descrito en la literatura.²¹⁵ La diisopropilamina (DIPA) se destiló sobre NaOH antes de usarse, la trietilamina se usó directamente.

9.1.2 Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro Varian FTIR Series 640 ATR, los valores están dados como número de onda en unidades de cm^{-1} .

9.1.3 Resonancia magnética nuclear. Muestras en disolución

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de una y dos dimensiones se obtuvieron en los espectrómetros: JEOL Eclipse+400 y JEOL ECA 500 utilizando CDCl_3 , o $\text{DMSO}-d_6$ como disolvente. Todos los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para la asignación de las señales se utilizaron las siguientes abreviaturas: s = señal simple, d = señal doble, dd = señal doble de dobles, ddd = doble de doble de dobles, t = señal triple.

8.1.4. Espectrometría de masas

Los espectros de masas de alta resolución obtenidos por las técnicas de ESI-TOF (Electron Spray Ionization Time-of-Flight) o APCI-TOF (Atmospheric Pressure Chemical Ionization Time-of-Flight) fueron obtenidos con un espectrómetro Agilent LC/MSD TOF.

9.1.5 Difracción de rayos-X de polvos

La difracción de polvos se llevó a cabo en un difractómetro Rigaku MiniFlex ($\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.5406 \text{ \AA}$, monocromador de grafito filtro para K_{β} de película de níquel) y un difractómetro Bruker AXS D-8 Advance equipado con un detector rápido.

9.1.6 Resonancia magnética nuclear en estado sólido

Los experimentos de RMN en estado sólido para el compuesto **8** se realizaron a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker a 75.47 Hz para ^{13}C , empleando la técnica de polarización cruzada (CP) y giro en el ángulo mágico (MAS) con un tiempo de contacto de 1 ms y una frecuencia de giro de 10 kHz, usando desacoplamiento de banda ancha de ^1H en todos los casos. Para el experimento NQS los tiempos de desfaseamiento dipolar empleados fueron de 20 μs , 100 μs y 200 μs , respectivamente.

9.1.7. Análisis térmicos

Los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y de termogravimetría (TGA) para el compuesto **15** antes y después de ser expuesto a I_2 se realizaron en un equipo de la marca TA Instruments modelo SDT Q600 empleando una rampa de calentamiento de $10^\circ\text{C} / \text{min}$ hasta 600°C . con un Flujo de N_2 de 100 ml/min.

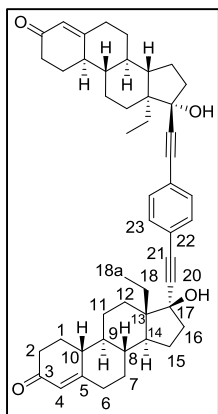
9.1.8 Purificación de productos

La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (malla 70-230). El seguimiento de las reacciones así como la determinación de la pureza de los productos se determinó por cromatografía en capa fina (TLC) utilizando placas de 2.0 x 5.0 cm, provistas de un factor de revelado F254. Como reveladores se utilizó molibdato de amonio y sulfato de cerio (III) en H₂SO₄ al 10 % y la lámpara de luz ultravioleta de onda corta (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Thermolyne Melt-Temp II.

9.2 Síntesis de rotores moleculares con estatores de levonorgestrel y noretisterona

Síntesis del 1,4-bis[4-estren-17 α -etnil-18a-homo-17 β -ol-3-ona]-benceno (3)

En un matraz redondo se colocaron 0.504 g (1.60 mmol) de 4-estren-17 α -etnil-18a-



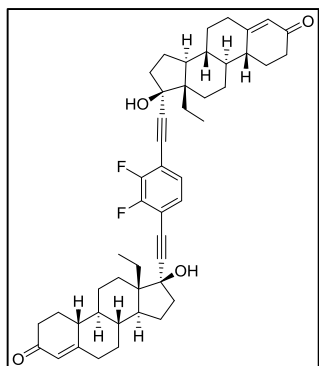
homo-17 β -ol-3-ona (levonorgestrel), 0.260 g de 1,4-diyodobenceno (0.80 mmol), 0.067 g de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.09 mmol), y 0.030 g de yoduro de cobre (I) (0.16 mmol), seguido por la adición de 1 ml de diisopropilamina (DIPA) y 25 ml de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 8 horas, se llevó a temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de

cloruro de amonio. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice usando hexanos y acetato de etilo (1:1) como eluyente, obteniéndose 0.470 g de un sólido café claro (83 %, p.f. 196-197 °C). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ 7.34 (s, 4H, H23), 5.83 (s, 2H, H4), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, C18a), 0.88 (ddd, $J = 22.4$, 11.1, 3.8 Hz, 2H, H9). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 200.1(C3), 166.7(C5), 131.6(C23), 124.8(C4), 122.8(C22), 94.9(C20), 85.8(C21), 82.0(C17), 51.3(C14), 49.1(C9), 48.7(C13), 42.6(C10), 41.1(C8), 39.8(C16), 36.7(C2), 35.6(C6), 30.8(C7), 29.0(C12), 26.7 (C1), 26.4(C11), 22.7(C15), 19.2(C18), 9.8(C18a). FTIR (ATR) ν : 2994, 2928, 2865, 1725, 1673 (C=O), 1619, 1508, 1448, 1365, 1243, 1015, 841, 742. HRMS (APCI-TOF) calculado $[\text{C}_{48}\text{H}_{58}\text{O}_4+\text{H}]^+$ m/z : 699.4407; encontrado: 699.4401 error -0.98 ppm.

Síntesis del 1,4-bis[4-estren-17 α -etnil-18a-homo-17 β -ol-3-ona]-2,3-difluorobenceno (4)

En un matraz redondo se colocaron 0.300 g (0.90 mmol) de 4-estren-17 α -etnil-18a-

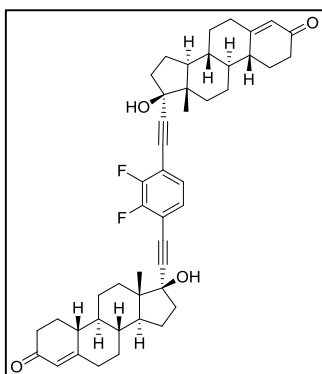


homo-17 β -ol-3-ona (levonorgestrel), 0.170 g de 2,3-difluoro-1,4-diidobenceno (0.45 mmol), 0.038 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.054 mmol) y 0.017 g de yoduro de cobre (I) (0.089 mmol), seguido por la adición de 1 ml de diisopropilamina (DIPA) y 25 ml de THF seco bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo por 8 horas, se enfrió a

temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces) se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (6:4) como eluyente obteniéndose 0.550 g de un sólido blanco (82%, p.f. 191-192 °C). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05(dd, $J = 2.6$, 1.3 Hz, 2H, H23), 5.79(s, 2H, H4), 0.84 – 0.80(m, 3H, H9). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 200.1(C3), 166.8(C5), 151.0(dd, $J = 254.7$, 14.7 Hz, C24), 127.4(t, $J = 2.4$ Hz, C23), 124.7(C4),

113.7(dd, $J = 9.5, 5.1$ Hz, C22), 101.7 (t, $J = 1.2$ Hz, C20), 81.8(C17), 78.0(t, $J = 2.2$ Hz, C21), 51.1(C14), 49.0(C9), 48.6(C13), 42.5(C10), 41.0(C8), 39.6(C16), 36.6(C2), 35.5(C6), 30.7(C7), 28.8(C12), 26.6-26.3 (C1-C11 asignación intercambiable), 22.6(C15), 19.1 (C18), 9.65 (C18a). RMN de ^{19}F (471 MHz, CDCl_3) δ -400.81 (s). FTIR (ATR cm^{-1}) ν : 3384 (O-H), 2938, 2869, 1655 (C=O), 1466, 1361, 1259, 1053, 887, 620. HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{F}_2\text{O}_4+\text{H}]^+$ m/z : 735.4219; encontrado: 735.4218 error -0.166 ppm.

Síntesis del 1,4-bis[4-estren-17 α -etnil-17 β -ol-3-ona]-2,3-difluorobenceno (5)

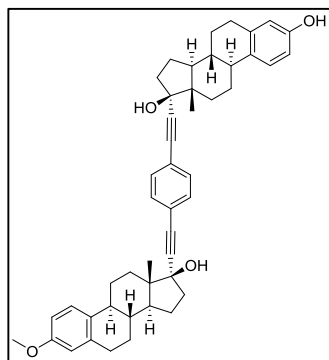


En un matraz redondo se colocaron 0.400 g (1.60 mmol) de 4-estren-17 α -etnil-17 β -ol-3-ona (noretisterona), 0.250 g de 2,3-difluoro-1,4-diiodobenceno (0.685 mmol), 0.025 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.036 mmol), y 0.011 g de yoduro de cobre (I) (0.058 mmol), seguido por la adición de 1 ml de diisopropilamina (DIPA) y 25 ml de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 8 horas, se enfrió y se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo 3 veces, se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (85:15) como eluyente obteniéndose 0.216 g de un sólido blanco (47 %, p.f. 223-225 $^\circ\text{C}$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07(dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 2H, H23), 5.82(s, 2H, H4), 0.95(s, 6H, H18). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 200.0(C3), 166.6(C5), 151.2(dd, $J = 255.0, 14.7$ Hz, C24), 127.4(C23), 124.8(C4), 113.8(dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz, C22), 101.0(C20), 80.5(C17), 78.3(t, $J = 2.3$ Hz, C21), 49.7(C9), 49.3-47.6(C14-C13 asignación intercambiable), 42.7(C8), 41.2(C10), 39.0(C16), 36.6(C2),

35.6(C6), 32.8(C12), 30.8(C7), 26.7(C1), 26.4(C11), 23.1(C15), 13.0(C18). RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -134.75. FTIR (ATR cm^{-1}) ν : 3375 (O-H), 2937, 2867, 2166 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1467, 1262, 1066, 883, 830, 566.7. HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{F}_2 + \text{H}]^+ = 707.3906$, encontrado = 707.3907, error = -0.0797 ppm.

9.3 Síntesis y caracterización de rotores moleculares esteroidales análogos del estradiol

Síntesis del 1-[17 α -etinil-1,3,5(10)- estratrien-3,17 β -diol]-4-[17 α -etinil-3-metoxi-1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol]-benceno (**8**)

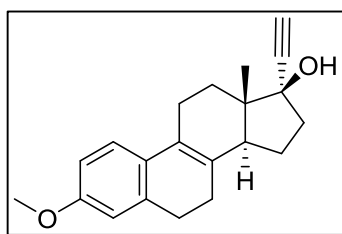


En un matraz redondo se colocaron 0.250 g (0.502 mmol) de 17 α -((4-yodofenil)etinil)-estradiol (**15**), 0.187 g de 17 α -etinil-3-metoxi-1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol (0.602 mmol), 0.042 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.06 mmol), y 0.010 g de yoduro de cobre (I) (0.053 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionaron 15 ml de tolueno y 5 ml de diisopropilamina. La

mezcla de reacción se calentó a 50 $^\circ\text{C}$ por 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (85:15) como eluyente obteniéndose 0.216 g de un sólido blanco (57 %, p.f. 198-202 $^\circ\text{C}$). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 4H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.65 – 6.61 (m, 2H) 6.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.92 – 2.75 (m, 1H) 0.93 (s, 6H). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) M = fragmento derivado del Mestranol, E = fragmento derivado del Etinilestradiol δ

157.5(C3M), 153.4(C3E), 138.4(C5E), 138.1(C5M), 132.60, 133.56(C10), 131.6(C23), 126.7(C1E), 126.5(C1M), 122.9(C22), 115.3(C4E), 113.9(C4M), 112.8(C2E), 111.6(C2M), 94.63, 94.62(C21), 85.7(C20), 80.52, 80.51(C17), 55.3 (3OMe), 49.92, 49.91(C14), 47.78, 47.77(C13), 43.73, 43.72(C9), 39.6, 39.5(C8), 39.1(C16), 33.20, 33.19(C12), 31.05 (Acetona), 29.9, 29.7(C7), 27.4, 27.3(C15), 26.6(C11), 23.0(C6), 13.0(C18). FTIR (ATR cm^{-1}) ν : 3315, 2930, 2861, 1611, 1579, 1500, 1251, 1045, 837. HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{O}_4-17]^+$ m/z : 663.3835 calc. 663.3832, error = 0.3431 ppm.

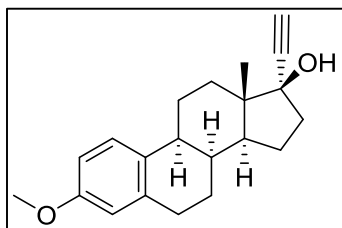
Síntesis del 17 α -etnil-3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17 β -ol (**13**)



En un matraz redondo se colocaron 0.250 g (0.88 mmol) de 3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17-ona (**18**), disueltos en 10 ml de THF. El matraz se colocó en un baño de hielo y se adicionaron 3.88 ml de una solución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en THF (1.94 mmol), bajo atmosfera de nitrógeno. Se retiró el baño y se agitó la reacción por 12 hr. En el caso de observar por TLC materia prima, se adicionaron otros 3.88 ml de solución de bromuro de etinilmagnesio 0.5 M y se continuó con la agitación durante 3 h. La reacción se terminó mediante la adición de 20 ml de una solución de cloruro de amonio 10 %w y la fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces) se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (95:5) como eluyente obteniéndose 0.251 g de un sólido blanco (92 %, p.f. 183-185 °C). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H1), 6.71 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H, H2), 6.69 (s, 1H, H4), 3.80 (s, 3H, 3OMe), 2.90 – 2.82 (m, 1H, H14 α), 2.80 – 2.63 (m, 2H, H6 α , H6 β), 2.58 (s, 1H, H21), 0.88 (s, $J = 10.0$ Hz, 3H, H18). RMN de ^{13}C (126 MHz,

CDCl₃) δ 157.9(C3), 137.2(C5), 132.7(C8), 129.2(C10), 125.3(C9), 123.0(C1), 113.7(C4), 110.9(C2), 87.4(C20), 79.1(C17), 73.9(C21), 55.4(3OMe), 47.0(C14), 46.8(C13), 39.9(C16), 30.2(C12), 28.7(C6), 25.0(C7), 24.3(C11), 22.4(C15), 12.5(C18). FTIR (ATR cm⁻¹) ν : 3311, 2930, 2883, 2359, 1608, 1568, 1494, 1248, 1035, 800. HRMS (APCI-TOF) calculado para [C₂₁H₂₄O₂+H]⁺ m/z: 309.1846 calc. 309.1849, error = -0.9919 ppm.

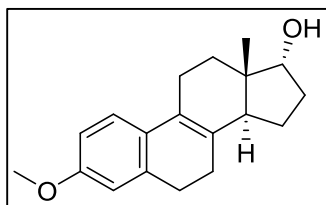
Síntesis del 17 α -etnil-3-metoxi-1,3,5(10)-8 α -estratrien-17 β -ol (14)



En un matraz redondo se colocaron 0.250 g (0.88 mmol) de 3-metoxi-1,3,5(10),-8 α -estratrien-17-ona (19), disueltos en 10 ml de THF, en un baño de hielo y se adicionaron 3.88 ml de una solución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en THF (1.94 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 12 hr, en el caso de observar por TLC materia prima, se adicionaron otros 3.88 ml de solución de bromuro de etinilmagnesio 0.5 M y se continuó con la agitación durante 3 h. La reacción se terminó mediante la adición de 20 ml de una solución de cloruro de amonio 10 % w y la fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (96:4) como eluyente obteniéndose 0.193 g de un sólido beige (71 %, p.f. 170-175 °C). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H1), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H2), 6.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H2), 5.31 (s, 1H, OH17), 3.66 (s, 3H, 3OMe), 3.35 (s, 1H, H21), 3.34 (s, 1H, H₂O), 0.82 (s, 3H, H18). RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.9(C3), 137.4(C5), 133.5(C10), 130.1(C1), 112.9(C4), 112.1(C2), 89.3(C20), 78.0(C17), 75.2(C21), 54.9(3OMe), 46.4(C14), 45.6(C13), 40.9(C9), 38.2(C16),

37.5(C15), 33.2(C12), 31.0(C6), 28.7(C11), 21.2(C7), 20.4(C8), 14.0(C18). FTIR (ATR cm^{-1}) ν : 3482 (O-H), 3449, 2297, 3244, 2970, 2859, 1614, 1498, 1258, 1040, 654. HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2+\text{H}]^+$ m/z: 311.2004 calc. 311.2005, error = -0.5037 ppm.

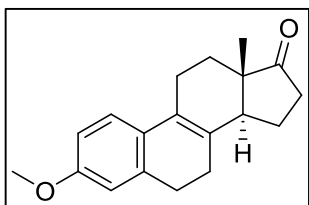
Síntesis del 3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17 α -ol (17)



En un matraz redondo se colocaron 0.500 g (1.85 mmol) de 1,3,5(10),8(9)-estratetraen-3,17 α -diol (**16**) en 20 ml de etanol y se adicionaron 0.12 g de KOH (2.2 mmol), disueltos en 1 ml de H_2O y una solución de 0.052 g de ditionito de sodio en agua (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y agitación magnética. Posteriormente se adicionaron 0.2 ml de sulfato de dimetilo (0.28 g 2.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó una segunda porción de 0.120 g de KOH (2.2 mmol) en 1 ml de H_2O , seguido de 0.2 ml de sulfato de dimetilo (0.28 g 2.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 hora. Se adicionaron 25 ml de agua y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (9:1) como eluyente obteniéndose 0.480 g de un sólido blanco (91 %, p.f. 122-123 $^\circ\text{C}$). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H1), 6.71 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H2), 6.69 (d, 2.6 HZ, 1H, H4). 3.90 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H17 β), 2.59 – 2.53 (m, 2H. H11 α , H11 β), 0.68 (s, 3H, H18). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 157.8(C3), 137.2(C5), 133.6(C8), 129.4(C10), 124.8(C9), 122.9(C1), 113.6(C2), 110.8(C4), 79.2(C17), 55.4(3OMe), 45.3(C14), 45.0(C13),

33.4(C16), 29.2(C12), 28.8(C6), 25.8(C7), 24.4(C11), 23.8(C15), 16.4(C18). FTIR (ATR cm^{-1}) v: 3566 (O-H), 3322, 2971, 2826, 1610, 1570, 1495, 1242, 1032, 800. HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{H}]^+$ m/z: 285.1854 calc. 285.1849, error = 1.7297 ppm.

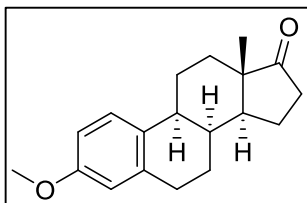
Síntesis de la 3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17-ona (18)



En un matraz redondo provisto con un agitador magnético se colocaron 0.240 g de N-clorosuccinimida (1.76 mmol) disueltos en 10 ml de tolueno, en un baño de hielo. Se adicionaron gota a gota 0.17 ml de dimetilsulfuro (0.137 gr, 2.2 mmol), después de 10 min se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo seco y acetonitrilo (-41°C) y se adicionó una solución de 0.250 g (0.88 mmol) de 3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17 α -ol (17) en 29 ml de tolueno. La reacción se mantuvo 2 h con agitación y posteriormente se adicionaron 0.17 ml de trietilamina (0.104 g 1.76 mmol) y se retiró el baño, manteniendo bajo agitación por 1 h. Se agregaron 25 ml de HCl al 5% y 30 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (92:8) como eluyente obteniéndose 0.123 g de un sólido blanco (50 %, p.f. 119-122 $^\circ\text{C}$). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H1), 6.74 – 6.69 (m, 2H, H2 y H4), 3.80 (s, 3H, OMe), 0.90 (s, 2H, H18). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 220.0(C17), 158.2(C3), 137.3(C5), 130.7(C8), 128.7(C10), 126.6(C9), 123.2(C1), 113.8(C4), 110.9(C2), 55.4(3OMe), 47.8(C13), 47.4(C14), 36.7(C16), 29.0(C12), 28.6(C6), 24.5(C7), 24.0(C11), 21.3(C15), 13.4(C18). FTIR (ATR cm^{-1}) v: 3004.7,

2956, 2832, 1738, 1610, 1494, 1245, 799. HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2+\text{H}]^+$ m/z: 283.1693 calc. 283.1692, error = 0.1531 ppm.

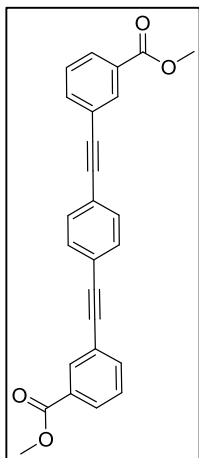
Síntesis de la 3-metoxi-1,3,5(10),-8 α -estratrien-17-ona (19)



En un matraz redondo se colocaron 0.250 g (1.60 mmol) de 3-metoxi-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17-ona (**18**) en 15 ml de THF, se agregaron 0.030 g de Pd/C 5%, bajo atmósfera de N_2 y se colocaron globos de H_2 . La reacción se mantuvo bajo agitación por 2 días, se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (9:1) como eluyente obteniéndose 0.224 g de un sólido rosa pálido (90 %, p.f. 91-96 °C). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H1), 6.72 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H2), 6.62 (s, 1H, H4), 3.77 (s, 3H, OMe), 1.00 (s, 3H, H18). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 220.9 (C17), 157.6(C3), 137.7(C5), 133.4(C10), 130.4(C1), 113.4(C4), 112.3(C2), 55.3(C3OMe), 48.8(C14), 47.3(C13), 41.3(C9), 38.8(C8), 35.9(C15), 32.4(C12), 31.5(C6), 28.6(C11), 21.7(C7), 21.6(C16), 16.4(C18). FTIR (ATR cm^{-1}) v: 2996, 2932, 2850, 1730, 1609, 1500, 1037, 834. HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{H}]^+$ m/z: 285.1849 calc. 285.1849, error = -0.0234 ppm.

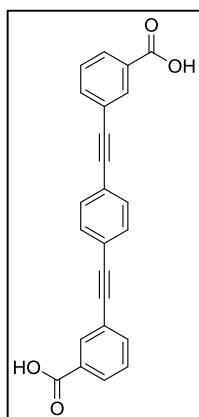
8.4 Síntesis y caracterización de rotores moleculares basados en moléculas pequeñas

Síntesis del 1,4-bis(3-carbometoxifeniletinil)benceno (20)



En un matraz redondo se colocaron 0.300 g de 1,4-dietinilbenceno (2.38 mmol), 1.126 g de 3-bromobenzoato de metilo (5.234 mmol), 0.084 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.119 mmol) y 0.023 g de yoduro de cobre (I) (0.119 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionaron 12 ml de diisopropilamina. La reacción se mantuvo a reflujo por 8 h bajo agitación magnética seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces) se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (98:2) como eluyente, obteniéndose 0.283 g de un sólido blanco 30 %. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (td, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.53 (s, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 3.94 (s, 3H). Referencia 135.

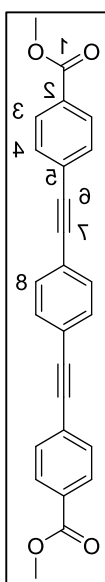
Síntesis del 1,4-bis(3-carboxifeniletinil)benceno (21)



En un matraz se colocaron 20 ml de una mezcla 9:1 v/v de CH_2Cl_2 y MeOH, y se agregaron 0.050 g de NaOH (1.5 mmol), seguido de 0.100 g del 1,4-bis(3-carbometoxifeniletinil)benceno (**21**) (0.25 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente por 24 h. Una vez terminada la reacción se concentró hasta 5 ml. Posteriormente se colocó en baño de hielo y se añadió una solución

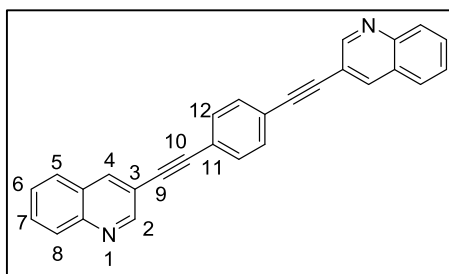
diluida de HCl al 5 % hasta llegar a un pH de 3. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (4 veces), se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose 0.074 g de un sólido amarillo claro 80 %. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H). Referencia 135.

Síntesis del 1,4-bis(4-carbometoxifeniletinil)benceno (22)



En un matraz se colocaron 0.193 g de 4-etinilbenzoato de metilo (1.2 mmol), 0.198 g de 1,4-diyodobenceno (0.6 mmol), 0.00845 g de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.012 mmol), 0.003 g de yoduro de cobre (I) (0.016 mmol) y 0.006 g de trifenilfosfina (0.023 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionaron 5 ml de tolueno y 1 ml de diisopropilamina. La reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente por 2 días. El precipitado formado se filtró y se lavó repetidamente con tolueno, obteniéndose 0.1 g de un sólido amarillo claro con un rendimiento del 42 %. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H3), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 4H, H4), 7.54 (s, 4H, H8), 3.94 (s, 6H, OMe). Referencia 136.

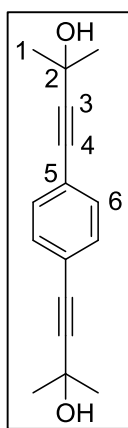
Síntesis del 1,4-bis(3-etinilquinolin)-benceno (23)



En un matraz redondo se colocaron 0.234 g de 3-etinilquinolina (1.53 mmol), 0.252 g de 1,4-diyodobenceno (0.76 mmol), 0.032 g de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.046 mmol), 0.011 g de yoduro de cobre (I) (0.058 mmol), y se adicionaron 15 ml de tolueno y 4 ml de diisopropilamina,

bajo atmosfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo a 75 °C durante 4 h bajo agitación magnética. Posteriormente se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (8:2) como eluyente obteniéndose 0.145 g de un sólido amarillo verdoso con un 50 % de rendimiento. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H2), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H4), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H8), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H5), 7.75 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.64 – 7.57 (m, 3H, H6 y H12). RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 147.1, 138.6, 131.9, 130.4, 129.6, 127.8, 127.6, 127.4, 123.1, 117.3, 92.3, 88.9. FTIR (ATR cm⁻¹) ν: 3060, 3015, 1617, 1566, 1486, 906, 829, 784, 747. HRMS (APCI-TOF) calculado para [C₂₈H₁₆N₂+ H]⁺ m/z: 381.1386 calc. 381.1387, error = 0.0810 ppm.

Síntesis del 1,4-bis(4,4'-(2-metilbut-3-in-2-ol))benceno (24)

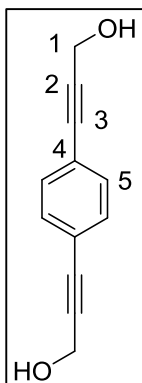


En un matraz redondo se colocaron 0.800 g de 1,4-diyodobenceno (2.425 mmol), 0.070 g de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 mmol), 0.02 g de yoduro de cobre (I) (0.1 mmol) en 20 ml de benceno y 7 ml de trietilamina, bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición lenta de 0.45 ml de 2-metil-3-butin-2-ol (0.39 g, 4.6 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente por 1 h, el precipitado formado se filtró y se adicionó

una solución saturada de cloruro de amonio. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó a vacío. El sólido resultante se lavó con hexano caliente y se pasó por una columna cromatográfica empleando hexanos y acetato de etilo (9:1) como eluyente, obteniéndose 0.49 g de un

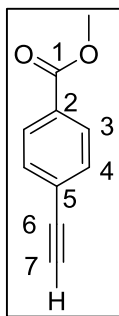
sólido amarillo claro 83 %. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, $J = 3.8$ Hz, 4H, H6), 2.16 (s, 2H, OH), 1.61 (s, 12H, H1). Referencia 137.

Síntesis del 1,4-bis(3,3'-(2-propin-1-ol))benceno (25)



En un matraz redondo se colocaron 0.8 g de 1,4-diyodobenceno (2.425 mmol), 0.07 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol), 0.02 g de yoduro de cobre (I) (0.1 mmol) y se adicionaron 20 ml de benceno y 7 ml de trietilamina, y se adicionaron lentamente 0.33 ml de alcohol propargílico (0.313 g, 5.58 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 3 h. el precipitado formado se filtró, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó a vacío. El sólido resultante se pasó por una columna cromatográfica empleando hexanos y acetato de etilo (8:2) como eluyente, obteniéndose 0.39 g de un sólido blanco 86 %. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-D_6) δ 7.41 (s, 4H, H5), 5.38 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, OH), 4.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H, H1). Referencia 138.

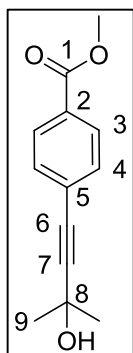
Síntesis del 4-etinilbenzoato de metilo (27)



En un matraz se colocaron 50 ml de una mezcla 1:1 de MeOH y CH_2Cl_2 y 1.14 g de K_2CO_3 (8.24 mmol) bajo agitación y un flujo lento de N_2 , seguido de la adición de 0.383 g de 4-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (1.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, una vez terminada la reacción se concentra a 8 ml y se añaden 15 ml de agua. La fase orgánica se extrajo con éter etílico (4 veces), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al

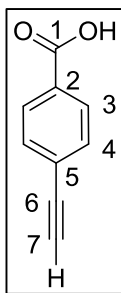
vacío. El sólido resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice empleando hexanos como eluyente obteniéndose 0.194 g de un sólido amarillo claro en un 74 % de rendimiento. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H3), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H4), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.23 (s, 1H, H7). Referencia 136.

Síntesis del 4-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)benzoato de metilo (28)



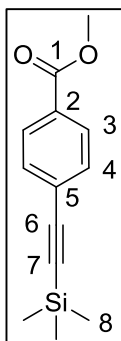
En un matraz redondo se colocaron 0.500 g de 4-yodobenzoato de metilo (1.9 mmol), 0.04 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.057 mmol), 0.01 g de yoduro de cobre (I) (0.057 mmol), 0.02 g de trifenilfosfina (0.076 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno; seguido de la adición de 8 ml de tolueno y 5 ml de diisopropilamina. Posteriormente se adicionó lentamente 0.28 ml de 2-metil-3-butin-2-ol (0.24 g 2.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. El precipitado formado se filtró y se, adicionó una solución saturada de cloruro de amonio. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se lavó con hexano caliente y se cromatógrafió sobre gel de sílice empleando hexanos como eluyente obteniéndose 0.334 g de un sólido amarillo rosado con un rendimiento del 81 %. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H3), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H4), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.64 (s, 1H, OH), 1.61 (s, 6H, H9). Referencia 140.

Síntesis del ácido 4-etinilbenzoico (29)



En un matraz redondo se colocaron 0.100 g 4-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)benzoato de metilo (0.46 mmol), 0.04 g de hidróxido de sodio (0.92 mmol) molido en 10 ml de tolueno y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 6 h. Posteriormente se adicionaron 10 ml de agua y la fase orgánica se extrajo con 10 ml de acetato de etilo. La fracción acuosa se enfrió con un baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de HCl concentrado hasta alcanzar un pH = 1, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, obteniéndose 0.039 g de un sólido amarillo claro con un rendimiento del 42%. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H3), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H4), 4.42 (s, 1H, H7). Referencia 136.

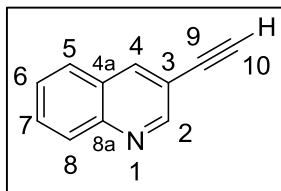
Síntesis del 4-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo (30)



En un matraz redondo se colocaron 0.500 g de 4-yodobenzoato de metilo (1.90 mmol), 0.03 g de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.042 mmol), 0.007 g de yoduro de cobre (I) (0.037 mmol), 0.020 g de trifenilfosfina (0.076 mmol) y se adicionaron 8 ml de tolueno y 5 ml de diisopropilamina, bajo atmósfera de nitrógeno. Enseguida se adicionaron lentamente 0.5 ml de etiniltrimetilsilano (0.350 g, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente por 24 h. Se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos como eluyente obteniéndose 0.384 g de un sólido amarillo claro en un 86.0% de rendimiento.

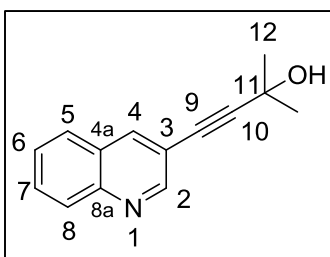
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H3), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H4), 3.91 (s, 3H, OMe), 0.26 (s, 9H, H8). Referencia 140.

Síntesis de la 3-etinilquinolina (31)



En un matraz redondo se colocaron 0.500 g 2-Metil-4-(3'-quinolil)-3-butin-2-ol (2.4 mmol), 0.03 g de hidróxido de sodio (0.33 mmol) en 8 ml de tolueno. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 4 h, seguido de la adición de 10 ml de agua. La fase orgánica se extrajo con 15 ml de acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (97:3) como eluyente obteniéndose 0.283 g de un sólido amarillo ámbar con un rendimiento del 77 %. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H2), 8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H4), 8.11 – 8.05 (m, 1H, H8), 7.76 (ddd, $J = 8.1, 1.2, 0.6$ Hz, 1H, H5), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H7), 7.55 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, H6), 3.28 (s, $J = 3.8$ Hz, 1H, H10). Referencia 141.

Síntesis del 2-Metil-4-(3-quinolil)-3-butin-2-ol (32)

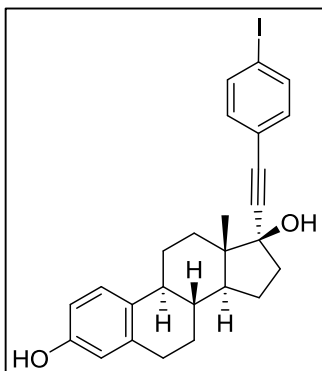


En un matraz redondo se colocaron 0.270 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.38 mmol) y .07 g de yoduro de cobre (I) (0.38 mmol), 15 ml de tolueno y 6 ml de diisopropilamina bajo atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de 1.3 ml de 3-bromoquinolina (2.00 g, 9.62 mmol). Enseguida se adicionaron 1.23 ml de 2-Metil-3-butin-2-ol y (1.05 g, 12.5 mmol) manteniendo la reacción a temperatura ambiente bajo agitación magnética por 5 h. La reacción se terminó adicionado una solución saturada de

cloruro de amonio y la fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó al vacío. El sólido resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando hexanos y acetato de etilo (9:1) como eluyente, obteniéndose 1.89 g de un sólido amarillo claro en un 93% de rendimiento. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H, H2), 8.18 (s, 1H, H4), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H8), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H5), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H7), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H6), 4.94 (s, 1H, OH), 1.67 (s, 6H, H12). Referencia 141.

8.5 Síntesis y caracterización de sólidos porosos derivados de esteroides con forma de V

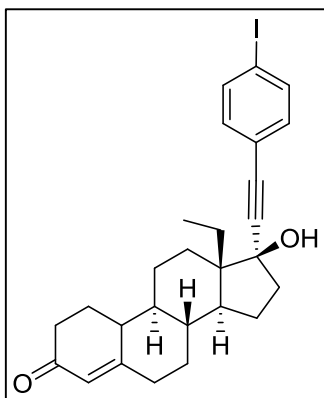
Síntesis de 17α-((4-yodofenil)etinil)-estradiol (15)



En un matraz redondo se colocaron 0.50 g (1.69 mmol) de 17α-etinilestradiol (12), 1.67 g de 1,4-diyodobenceno (5.1 mmol bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 5 ml de diisopropilamina y 10 ml de benceno. Posteriormente se adicionaron 0.024 g de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.034 mmol) y 0.013g de yoduro de cobre (I) (0.067 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 8 hr y se enfrió a temperatura ambiente. El yoduro de trietilamonio precipitado se filtró y se adicionaron 10 ml de HCl al 5 %. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó a vacío. El sólido resultante se pasó por una columna cromatográfica empleando hexanos y acetato de etilo (8:2) como eluyente obteniéndose 0.43 g de un sólido amarillo claro (51 %, m.p. 220-225 °C descomposición). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 0.8H, H3), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H24), 7.17 (d, J =

8.4 Hz, 2H, H23), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H1), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H, H2), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H4), 5.53 (s, 0.7H, H17), 2.90 – 2.55 (m, 2H, H6 α β), 2.39 – 2.24 (m, 1H, H11 α), 2.24 – 2.15 (m, 1H, H16 β), 2.13 – 1.99 (m, 1H, H9 α), 1.99 – 1.88 (m, 1H, H16 α), 0.78 (s, 3H, H18). RMN de ^{13}C (126 MHz, , DMSO- d_6) δ 155.0 (C3), 137.6 (C24), 137.3 (C5), 133.2 (C23), 130.4 (C10), 126.2 (C1), 122.5 (C22), 115.1 (C4), 112.9 (C2), 96.6 (C20), 94.6 (C25), 83.4 (C21), 78.8 (C17), 49.5 (C14), 47.4 (C13), 43.5 (C9), 39.4 (C8), 38.9 (C16), 33.1 (C12), 29.3 (C6), 27.1 (C7), 26.4 (C11), 22.7 (C15), 13.0 (C18). FTIR (ATR) ν : 3289, 3132, 2925, 2858, 1618, 1585, 1481, 1387, 1359, 1284, 1250, 1154, 1134, 1110, 1061, 1006, 939, 915, 872, 817, 788, 699, 672, 628, 598, 567 cm^{-1} . HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{IO}_2-17]^+$ $m/z = 481.1023$, encontrado 481.1025, error = 0.3531 ppm.

Síntesis del 4-estren-17 α -((4-yodofenil)etnil)-18a-homo-17 β -ol-3-ona (33)



En un matraz redondo se colocaron 0.500 g (1.60 mmol) de 17 α -etnil-7-estren-18a-homo-17 β -ol-3-ona (**1**) y 1.58 g de 1,4-diyodobenceno (4.80 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionaron 5 ml de diisopropilamina y 10 ml de benceno. Enseguida se adicionaron 0.022 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.032 mmol), y 0.0127 g de yoduro de cobre (I) (0.064 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 8 hr. El yoduro de trietilamonio precipitado se filtró y se adicionaron 10 ml de HCl al 5 %. La fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó a vacío. El sólido resultante se pasó por una columna cromatográfica empleando hexanos y acetato de etilo (9:1) como eluyente obteniéndose 0.39 g de un sólido amarillo claro

(47 %, m.p. 188-191°C). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H24), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H23), 5.82 (s, 1H, H4), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H18a), 0.87 (ddd, $J = 14.3, 11.1, 3.8$ Hz, 1H, H9 α). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 200.1 (C3), 166.7 (C5), 137.6 (C24), 133.2 (C23), 124.7 (C4), 122.4 (C22), 94.6 (C20), 94.2 (C25), 85.3 (21), 82.0 (C17), 51.2 (C14), 49.0 (C9), 48.6 (C13), 42.6 (C10), 41.0 (C8), 39.7 (C16), 36.6 (C2), 35.6 (C6), 30.8 (C7), 28.9 (C12), 26.6 (C1), 26.4 (C11), 22.7 (C15), 19.2 (C18), 9.8 (C18a). FTIR (ATR) ν : 3290, 2936, 2872, 1652, 1482, 1448, 1414, 1363, 1333, 1272, 1216, 1134, 1062, 1007, 965, 893, 821, 756, 730, 691, 650, 620, 587, 574 cm^{-1} . HRMS (APCI-TOF) calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{IO}_2 + \text{H}]^+$. calc. $m/z = 515.1441$, encontrado 515.1443, error = -0.1980 ppm.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelsberg, C. S.; Garcia-Garibay, M. A. Crystalline Molecular Machines: Function, Phase Order, Dimensionality, and Composition. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1892-1910.
2. Berardi, S.; Drouet, S.; Francàs, L.; Gimbert-Suriñach, C.; Guttentag, M.; Richmond, C.; Stoll, T.; Llobet, A. Molecular Artificial Photosynthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7501-7519.
3. Vannucci, A. K.; Wang, S.; Nichol, G. S.; Lichtenberger, D. L.; Evans, D. H.; Glass, R. S. Electronic and Geometric Effects of Phosphatriazaadamantane Ligands on the Catalytic Activity of an [FeFe] Hydrogenase Inspired Complex. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3050–3056.
4. Coskun, A.; Banaszak, M.; Astumian, R. D.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. A. Great Expectations: Can Artificial Molecular Machines Deliver on Their Promise? *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *41*, 19–30. (1)
5. Maddox, J. Crystals from First Principles. *Nature* **1988**, *335*, 201–201.
6. Groom, C. R.; Reilly, A. M. Sixth Blind Test of Organic Crystal-Structure Prediction Methods. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2014**, *70*, 776–777.
7. Desiraju, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2311–2327.
8. Moulton, B.; Zaworotko, M. J. From Molecules to Crystal Engineering: Supramolecular Isomerism and Polymorphism in Network Solids. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629–1658.
9. Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan, A. *Crystal Engineering: A Textbook*; World Scientific, **2011**.
10. Braga, D. Crystal Engineering, Where from? Where To? *Chem. Commun.* **2003**, 2751–2754.
11. Dunitz, J. D. Phase Transitions in Molecular Crystals from a Chemical Viewpoint. *Pure and Applied Chemistry* **1991**, *63*, 177–185.

12. IUCr Commission on Crystallographic Nomenclature. *A Little Dictionary of Crystallography*; Authier, A.; Chapuis, G., Eds.; International Union of Crystallography: Chester, England, 2014.
13. Groom, C. R.; Allen, F. H. The Cambridge Structural Database in Retrospect and Prospect. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 662–671.
14. Wuest, J. D. Engineering Crystals by the Strategy of Molecular Tectonics. *Chem. Commun.* **2005**, 5830–5837.
15. Robson, R. Design and Its Limitations in the Construction of Bi- and Poly-Nuclear Coordination Complexes and Coordination Polymers (aka MOFs): A Personal View. *Dalton Trans.* **2008**, 5113–5131.
16. Yaghi, O. M.; O’Keeffe, M.; Ockwig, N. W.; Chae, H. K.; Eddaoudi, M.; Kim, J. Reticular Synthesis and the Design of New Materials. *Nature* **2003**, *423*, 705–714.
17. Spackman, M. A.; Munshi, P.; Dittrich, B. Dipole Moment Enhancement in Molecular Crystals from X-Ray Diffraction Data. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2051–2063.
18. Desiraju, G. R. Crystal Engineering: A Brief Overview. *J Chem Sci* **2010**, *122*, 667–675.
19. Taylor, R. Which Intermolecular Interactions Have a Significant Influence on Crystal Packing? *CrystEngComm* **2014**, *16*, 6852–6865.
20. Kitajgorodskij, A. I. General View on Molecular Packing. En *Advances in Structure Research by Diffraction Methods*; Brill, R.; Mason, R., Eds.; Pergamon, 1970; pp. 173-247.
21. Etter, M. C. Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
22. Desiraju, G. R. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9952–9967.
23. Price, S. L. From Crystal Structure Prediction to Polymorph Prediction: Interpreting the Crystal Energy Landscape. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 1996–2009.

24. Dubey, R.; Desiraju, G. R. Exploring the Crystal Structure Landscape with a Heterosynthon Module: Fluorobenzoic Acid:1,2-Bis(4-Pyridyl)ethylene 2:1 Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *15*, 489–496.
25. Steiner, T. Frequency of Z' Values in Organic and Organometallic Crystal Structures. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2000**, *56*, 673–676.
26. Bishop, R. Design of Clathrate Compounds That Use Only Weak Intermolecular Attractions. *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 1361–1370.
27. Nangia, A.; Desiraju, G. R. Pseudopolymorphism: Occurrences of Hydrogen Bonding Organic Solvents in Molecular Crystals. *Chem. Commun.* **1999**, *7*, 605–606.
28. Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons: Chichester, **2007**; pp 17-18, 22, 25.
29. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books: USA, **2006**; pp 148, 165-166, 168, 187-188.
30. Giacovazzo, C.; Monaco, H. L.; Viterbo, D.; Scordari, F.; Gilli, G.; Zanotti, G.; Catti, M. *Fundamentals of Crystallography*; Giacovazzo, C., Ed.; Oxford University Press: Oxford, **2002**; pp 468-469, 475, 477.
31. Muller, P. Glossary of Terms Used in Physical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1077–1184.
32. Price, S. L. Lattice Energy, Nailed? *Science* **2014**, *345*, 619–620.
33. Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. Aromatic Interactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651–669.
34. Grimme, S. Do Special Noncovalent π - π Stacking Interactions Really Exist? *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3430–3434.
35. Wheeler, S. E.; Houk, K. N. Substituent Effects in the Benzene Dimer Are Due to Direct Interactions of the Substituents with the Unsubstituted Benzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10854–10855.
36. Desiraju, G. R.; Gavezzotti, A. From Molecular to Crystal Structure; Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 621–623.

37. Zhao, Y.; Moore, J. S. Foldamers Based on Solvophobic Effects. En *Foldamers*; Hecht, S.; Huc, I., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2007**; pp. 75–108.
38. Desiraju, G. R. A Bond by Any Other Name. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 52–59.
39. Grabowski, S. J. What Is the Covalency of Hydrogen Bonding? *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2597–2625.
40. Scheiner, S. *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*; Oxford University Press: New York, 1997; p 29.
41. Mata, I.; Alkorta, I.; Espinosa, E.; Molins, E. Relationships between Interaction Energy, Intermolecular Distance and Electron Density Properties in Hydrogen Bonded Complexes under External Electric Fields. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *507*, 185–189.
42. Gilli, P.; Gilli, G. Hydrogen Bond Models and Theories: The Dual Hydrogen Bond Model and Its Consequences. *J. Mol. Struct.* **2010**, *972*, 2–10.
43. Del Bene, J.; Pople, J. A. Intermolecular Energies of Small Water Polymers. *Chem. Phys. Lett.* **1969**, *4*, 426–428.
44. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
45. Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (14), 5061–5084.
46. Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K. Definition of the Halogen Bond (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1711–1713.
47. Hassel, O. Discurso premio Nobel http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1969/hassel-lecture.pdf Mayo 2015.
48. Murray-Rust, P.; Motherwell, W. D. S. Computer Retrieval and Analysis of Molecular Geometry. 4. Intermolecular Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4374–4376.

49. Pedireddi, V. R.; Reddy, D. S.; Goud, B. S.; Craig, D. C.; Rae, A. D.; Desiraju, G. R. The Nature of Halogen-Halogen Interactions and the Crystal Structure of 1,3,5,7-Tetraiodoadamantane. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2353–2360.
50. Murray, J. S.; Macaveiu, L.; Politzer, P. Factors Affecting the Strengths of σ -Hole Electrostatic Potentials. *J. Comput. Sci.* **2014**, *5*, 590–596.
51. Stone, A. J. Are Halogen Bonded Structures Electrostatically Driven? *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7005–7009.
52. Kim, H.; Van Dung Doan; Cho, W. J.; Madhav, M. V.; Kim, K. S. Anisotropic Charge Distribution and Anisotropic van Der Waals Radius Leading to Intriguing Anisotropic Noncovalent Interactions. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 1–8.
53. Bis, J. A.; Vishweshwar, P.; Weyna, D.; Zaworotko, M. J. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Hydroxyl···Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That Contain a Cyano Acceptor. *Mol. Pharmaceutics* **2007**, *4*, 401–416.
54. Aakeröy, C. B.; Panikkattu, S.; Chopade, P. D.; Desper, J. Competing Hydrogen-Bond and Halogen-Bond Donors in Crystal Engineering. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 3125–3136.
55. Voth, A. R.; Khuu, P.; Oishi, K.; Ho, P. S. Halogen Bonds as Orthogonal Molecular Interactions to Hydrogen Bonds. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 74–79.
56. Vasylyeva, V.; Nayak, S. K.; Terraneo, G.; Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. Orthogonal Halogen and Hydrogen Bonds Involving a Peptide Bond Model. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 8102–8105.
57. Centore, R.; Causà, M.; Cerciello, F.; Capone, F.; Fusco, S. Orthogonal H-Bonding Synthons, Actual and Virtual Structures in Molecular Crystals: A Case Study. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 9168–9175.
58. Wu, W.; Lu, Y.; Liu, Y.; Li, H.; Peng, C.; Liu, H.; Zhu, W. Weak Energetic Effects between X– π and X–N Halogen Bonds: CSD Search and Theoretical Study. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *582*, 49–55.
59. Ebrahimi, A.; Habibi, M.; Neyband, R. S.; Gholipour, A. R. Cooperativity of π -Stacking and Hydrogen Bonding Interactions and Substituent Effects on X-ben||pyr···H–F Complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 11424–11431.

60. Feynman, R. P. There's Plenty of Room at the Bottom. *J. Microelectromech. Syst.* **1992**, *1*, 60–66.
61. Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines: A Journey into the Nanoworld*; John Wiley & Sons, 2006; pp 1, 283, 284.
62. Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J. Artificial Molecular Rotors. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281–1376.
63. Arcos-Ramos, R.; Rodríguez-Molina, B.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J. M.; Ochoa, M. E.; Ramírez-Montes, P. I.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A.; Farfán, N. Synthesis and Evaluation of Molecular Rotors with Large and Bulky Tert-Butyldiphenylsilyloxy-Substituted Trityl Stators. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6887–6894.
64. O'Brien, Z. J.; Natarajan, A.; Khan, S.; Garcia-Garibay, M. A. Synthesis and Solid-State Rotational Dynamics of Molecular Gyroscopes with a Robust and Low Density Structure Built with a Phenylene Rotator and a Tri(meta-Terphenyl)methyl Stator. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2654–2659.
65. Karlen, S. D.; Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. Improved Physical Properties and Rotational Dynamics in a Molecular Gyroscope with an Asymmetric Stator Structure. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3417–3420.
66. Karlen, S. D.; Reyes, H.; Taylor, R. E.; Khan, S. I.; Hawthorne, M. F.; Garcia-Garibay, M. A. Symmetry and Dynamics of Molecular Rotors in Amphidynamic Molecular Crystals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 14973–14977.
67. Pidcock, E.; Motherwell, W. D. S.; Cole, J. C. A Database Survey of Molecular and Crystallographic Symmetry. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2003**, *59*, 634–640.
68. Jarowski, P. D.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A. Importance of Correlated Motions on the Low Barrier Rotational Potentials of Crystalline Molecular Gyroscopes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3110–3117.
69. Rodríguez-Molina, B.; Ochoa, M. E.; Farfán, N.; Santillan, R.; García-Garibay, M. A. Synthesis, Characterization, and Rotational Dynamics of Crystalline Molecular Compasses with N-Heterocyclic Rotators. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8554–8565.

70. Rodríguez-Molina, B.; Ochoa, M. E.; Romero, M.; Khan, S. I.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. Conformational Polymorphism and Isomorphism of Molecular Rotors with Fluoroaromatic Rotators and Mestranol Stators. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 5107–5115.
71. Czajkowska-Szczykowska, D.; Rodríguez-Molina, B.; Magaña-Vergara, N. E.; Santillan, R.; Morzycki, J. W.; Garcia-Garibay, M. A. Macrocyclic Molecular Rotors with Bridged Steroidal Frameworks. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9970–9978.
72. Czajkowska-Szczykowska, D.; Jastrzebska, I.; Santillan, R.; Morzycki, J. W. The Synthesis of Disteroidal Macrocyclic Molecular Rotors by an RCM Approach. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9427–9435.
73. Rodríguez-Molina, B.; Pozos, A.; Cruz, R.; Romero, M.; Flores, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. Synthesis and Solid State Characterization of Molecular Rotors with Steroidal Stators: Ethisterone and Norethisterone. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2993–3000.
74. Rodríguez-Molina, B.; Farfán, N.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J. M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. Anisochronous Dynamics in a Crystalline Array of Steroidal Molecular Rotors: Evidence of Correlated Motion within 1D Helical Domains. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7280–7283.
75. Pérez-Estrada, S.; Rodríguez-Molina, B.; Xiao, L.; Santillan, R.; Jiménez-Osés, G.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A. Thermodynamic Evaluation of Aromatic CH/ π Interactions and Rotational Entropy in a Molecular Rotor. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2175–2178.
76. Jiménez-García, C.; Arcos-Ramos, R.; Méndez-Stivalet, J. M.; Santillan, R.; Farfán, N. Synthesis and Characterization of Dissymmetric Molecular Rotors Based on 1,4-Diethynylphenylene Rotators and Steroidal/trityl Type Stators. *Monatsh Chem* **2015**, *146* (6), 1005–1013.
77. D. Cremer and K.J. Szabó, *Ab initio Studies of Six-Membered Rings, Present Status and Future Developments*, En *Methods in Stereochemical Analysis, Conformational Behavior of Six-Membered Rings, Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects*, E. Juaristi, Editor, VCH Publishers, 1995, p. 59.

78. Cremer, D.; Pople, J. A. General Definition of Ring Puckering Coordinates. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1354–1358.
79. Côté, A. P.; Benin, A. I.; Ockwig, N. W.; O’Keeffe, M.; Matzger, A. J.; Yaghi, O. M. Porous, Crystalline, Covalent Organic Frameworks. *Science* **2005**, *310*, 1166–1170.
80. McKeown, N. B. Nanoporous Molecular Crystals. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 10588–10597.
81. Holst, J. R.; Trewin, A.; Cooper, A. I. Porous Organic Molecules. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 915–920.
82. Barbour, L. J. Crystal Porosity and the Burden of Proof. *Chem. Commun.* **2006**, 1163–1168.
83. Gupta, A.; Kumar, B. S.; Negi, A. S. Current Status on Development of Steroids as Anticancer Agents. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 242–270.
84. Liu, W.-T.; Kin, Y.; Nakano, K.; Hisaki, I.; Tohnai, N.; Miyata, M. Inclusion Crystals of 3 α ,7 α ,12 α ,24-Tetrahydrocholane with Haloaromatic Compounds: Pitches and Stability of Herringbone Assemblies in Channels. *Chemistry Letters* **2013**, *42*, 143–145.
85. Svobodová, H.; Noponen, V.; Kolehmainen, E.; Sievänen, E. Recent Advances in Steroidal Supramolecular Gels. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4985–5007.
86. Magaña-Vergara, N. E.; Rárová, L.; Soto-Castro, D.; Farfán, N.; Strnad, M.; Santillan, R. Synthesis and Antiproliferative Activity of Novel Steroidal Dendrimer Conjugates. *Steroids* **2013**, *78*, 1254–1262.
87. Iezzi, R.; Guru, B. R.; Glybina, I. V.; Mishra, M. K.; Kennedy, A.; Kannan, R. M. Dendrimer-Based Targeted Intravitreal Therapy for Sustained Attenuation of Neuroinflammation in Retinal Degeneration. *Biomaterials* **2012**, *33*, 979–988.
88. Soto-Castro, D.; Magaña-Vergara, N. E.; Farfán, N.; Santillan, R. Synthesis of Steroidal Dendrimers Modified by “click” Chemistry with PAMAM Dendrons as Unimolecular Micelles. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1014–1019.
89. Asthana, D.; Kumar, A.; Pathak, A.; Sukul, P. K.; Malik, S.; Chatterjee, R.; Patnaik, S.; Rissanen, K.; Mukhopadhyay, P. An All-Organic steroid–D– π -A

- Modular Design Drives Ferroelectricity in Supramolecular Solids and Nano-Architectures at RT. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8928–8930.
90. Asthana, D.; Keshri, S. K.; Hundal, G.; Sharma, G.; Mukhopadhyay, P. Self-Assembly Patterns of Steroid-Based All-Organic Ferroelectrics: Valuable Insights from the Single-Crystals Derived from an Organogel and Solution. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 4861–4866.
91. Vill, V. Chemical Structures and Polymorphism. In *Chirality in Liquid Crystals*; Kitzerow, H.-S.; Bahr, C., Eds.; Partially Ordered Systems; Springer New York, 2001; pp. 101–114.
92. Duax, W. L.; Weeks, C. M.; Rohrer, D. C. Crystal Structures of Steroids. In *Topics in Stereochemistry*; Allinger, N. L.; Eliel, E. L., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., 1976; pp. 271–383.
93. Stegeman, G. I.; Stegeman, R. A. *Nonlinear Optics: Phenomena, Materials and Devices*; John Wiley & Sons, 2012.
94. Pidcock, E. Achiral Molecules in Non-Centrosymmetric Space Groups. *Chem. Commun.* **2005**, 3457–3459.
95. Natarajan, R.; Bridgland, L.; Sirikulajorn, A.; Lee, J.-H.; Haddow, M. F.; Magro, G.; Ali, B.; Narayanan, S.; Strickland, P.; Charmant, J. P. H.; et al. Tunable Porous Organic Crystals: Structural Scope and Adsorption Properties of Nanoporous Steroidal Ureas. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16912–16925.
96. Sisson, A. L.; del Amo Sanchez, V.; Magro, G.; Griffin, A. M. E.; Shah, S.; Charmant, J. P. H.; Davis, A. P. Spiraling Steroids: Organic Crystals with Asymmetric Nanometer-Scale Channels. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6878–6881.
97. Miyata, M.; Sada, K.; Miyake, Y. Combinatorial Chemistry of Inclusion Compounds by Using Steroids. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals* **1998**, *313*, 173–178.
98. Guguta, C.; Eeuwijk, I.; Smits, J. M. M.; de Gelder, R. Structural Diversity of Ethinyl Estradiol Solvates. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 823–831.

99. Cruz Cabeza, A. J.; Day, G. M.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. Prediction and Observation of Isostructurality Induced by Solvent Incorporation in Multicomponent Crystals. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14466–14467.
100. Colombo, D.; Ferraboschi, P.; Legnani, L.; Prestileo, P.; Toma, L. A Full Conformational Characterization of 13-Ethylprogestogens through Theoretical Calculations and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *103*, 163–169.
101. Edgren, R. A.; Stanczyk, F. Z. Nomenclature of the Gonane Progestins. *Contraception* **1999**, *60*, 313.
102. Djerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Sondheimer, F. Steroids. LIV.1 Synthesis of 19-Nor-17 α -Ethinyltestosterone and 19-Nor-17 α -methyltestosterone. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4092–4094.
103. Kasal, A.; Budesinsky, M.; Griffiths, W. J. Spectroscopic Methods of Steroid Analysis. En *Steroid Analysis*; Makin, H. L. J.; Gower, D. B., Eds.; Springer Netherlands, 2010; pp. 27–161.
104. Sedee, A. G. J.; Henegouwen, G. M. J. B. van; Guijt, W.; Haasnoot, C. A. G. Assignment of the ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Norethisterone Using Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1755–1759.
105. Van der Sluis, P.; Spek, A. L. BYPASS: An Effective Method for the Refinement of Crystal Structures Containing Disordered Solvent Regions. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1990**, *46*, 194–201.
106. Un recurso web de estructuras con $Z' > 1$ <http://zprime.co.uk/> Marzo 2014
107. Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimoni, L.; Chang, N.-L. Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1555–1573.
108. Frišćić, T.; Lancaster, R. W.; Fábíán, L.; Karamertzanis, P. G. Tunable Recognition of the Steroid A-Face by Adjacent π -Electron Density. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 13216–13221.

109. Paul, M.; Adarsh, N. N.; Dastidar, P. Secondary Building Unit (SBU) Controlled Formation of a Catalytically Active Metal–Organic Polyhedron (MOP) Derived from a Flexible Tripodal Ligand. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 1331–1337.
110. Moulton, B.; Lu, J.; Mondal, A.; Zaworotko, M. J. Nanoballs: Nanoscale Faceted Polyhedra with Large Windows and Cavities. *Chem. Commun.* **2001**, 863–864.
111. Motherwell, W. D. S. Distribution of Molecular Centres in Crystallographic Unit Cells. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1997**, *53*, 726–736.
112. Spackman, M. A. Molecules in Crystals. *Phys. Scr.* **2013**, *87*, 048103.
113. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60*, 627–668.
114. Fabbiani, F. P. A.; Byrne, L. T.; McKinnon, J. J.; Spackman, M. A. Solvent Inclusion in the Structural Voids of Form II Carbamazepine: Single-Crystal X-Ray Diffraction, NMR Spectroscopy and Hirshfeld Surface Analysis. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 728–731.
115. Brock, C. P.; Dunitz, J. D. Towards a Grammar of Crystal Packing. *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1118–1127.
116. Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Visualisation and Characterisation of Voids in Crystalline Materials. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 1804–1813.
117. Ratcliffe, C. I. Rotational & Translational Dynamics En NMR Crystallography; Harris, R. K., Wasylshen, R. E., Duer, M. J., Eds.; John Wiley & Sons Ltd., Chichester, United Kingdom, **2009**; pp 375.
118. Ravina, E. *The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**.
119. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*; Lemke, T. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zito, W. S., Eds.; Sixth Edition.; Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, USA, **2008**. p. 1306-1307.
120. Dionne, P.; Poirier, D. ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Study of 17 α -Substituted Estradiols. *Steroids* **1995**, *60*, 830–836.

121. Sedee, A. C. J.; Beijersbergen van Henegouwen, G. M. J.; de Vries, M. E.; Erkelens, C. Mestranol: The Assignment of Its ^1H and ^{13}C NMR Spectra by Means of Two-Dimensional NMR Spectroscopy, and Its Photochemical Decomposition. *Steroids* **1985**, *45*, 101–118.
122. Białońska, A.; Ciunik, Z. Intermolecular Hinge—a New Function of the C–H π Hydrogen Bond. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 570–573.
123. Opella, S. J.; Frey, M. H. Selection of Nonprotonated Carbon Resonances in Solid-State Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5854–5856.
124. Torres-Huerta, A.; Rodríguez-Molina, B.; Höpfl, H.; Garcia-Garibay, M. A. Synthesis and Solid-State Characterization of Self-Assembled Macrocyclic Molecular Rotors of Bis(dithiocarbamate) Ligands with Diorganotin(IV). *Organometallics* **2013**, *33*, 354–362.
125. Gould, S. L.; Tranchemontagne, D.; Yaghi, O. M.; Garcia-Garibay, M. A. Amphidynamic Character of Crystalline MOF-5: Rotational Dynamics of Terephthalate Phenylenes in a Free-Volume, Sterically Unhindered Environment. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3246–3247.
126. Winston, E. B.; Lowell, P. J.; Vacek, J.; Chocholoušová, J.; Michl, J.; Price, J. C. Dipolar Molecular Rotors in the Metal–organic Framework Crystal IRMOF-2. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 5188–5191.
127. Morris, W.; Taylor, R. E.; Dybowski, C.; Yaghi, O. M.; Garcia-Garibay, M. A. Framework Mobility in the Metal–organic Framework Crystal IRMOF-3: Evidence for Aromatic Ring and Amine Rotation. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1004*, 94–101.
128. Lemouchi, C.; Vogelsberg, C. S.; Zorina, L.; Simonov, S.; Batail, P.; Brown, S.; Garcia-Garibay, M. A. Ultra-Fast Rotors for Molecular Machines and Functional Materials via Halogen Bonding: Crystals of 1,4-Bis(iodoethynyl)bicyclo[2.2.2]octane with Distinct Gigahertz Rotation at Two Sites. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6371–6379.
129. Lemouchi, C.; Barrès, A.-L.; Mézière, C.; Rondeau, D.; Zorina, L.; Wzietek, P.; Batail, P. Asymmetric Addition of Pyridine to 1,4-bis(ethynyl)bicyclo[2.2.2]octane: Dissymmetrical Rotator Ligands Illustrated in

- dpppPt(II) and $[\text{Re}_6\text{Se}_8]^{2+}$ Complexes and an Amphidynamic Hydrogen Bonded Framework Solid. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8075–8078.
130. Lemouchi, C.; Iliopoulos, K.; Zorina, L.; Simonov, S.; Wzietek, P.; Cauchy, T.; Rodríguez-Forteza, A.; Canadell, E.; Kaleta, J.; Michl, J.; et al. Crystalline Arrays of Pairs of Molecular Rotors: Correlated Motion, Rotational Barriers, and Space-Inversion Symmetry Breaking Due to Conformational Mutations. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9366–9376.
131. Hughs, M.; Jimenez, M.; Khan, S.; Garcia-Garibay, M. A. Synthesis, Rotational Dynamics, and Photophysical Characterization of a Crystalline Linearly Conjugated Phenyleneethynylene Molecular Dirotor. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5293–5302.
132. Lloyd, G. O.; Alen, J.; Bredenkamp, M. W.; de Vries, E. J. C.; Esterhuysen, C.; Barbour, L. J. Solid-State Self-Inclusion: The Missing Link. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5354–5358.
133. Comotti, A.; Bracco, S.; Valsesia, P.; Beretta, M.; Sozzani, P. Fast Molecular Rotor Dynamics Modulated by Guest Inclusion in a Highly Organized Nanoporous Organosilica. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1760–1764.
134. Inagaki, S.; Guan, S.; Ohsuna, T.; Terasaki, O. An Ordered Mesoporous Organosilica Hybrid Material with a Crystal-like Wall Structure. *Nature* **2002**, *416*, 304–307.
135. Song, X.; Liu, X.; Oh, M.; Lah, M. S. A Microporous Metal–Organic Framework Based on [2 + 2] Parallel and Inclined Interpenetrated 2D Sheets Interconnected by an Auxiliary Linker. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3222–3227.
136. Fasina, T. M.; Collings, J. C.; Burke, J. M.; Batsanov, A. S.; Ward, R. M.; Albesa-Jové, D.; Porrès, L.; Beeby, A.; Howard, J. A. K.; Scott, A. J.; et al. Synthesis, Optical Properties, Crystal Structures and Phase Behaviour of Symmetric, Conjugated Ethynylarene-Based Rigid Rods with Terminal Carboxylate Groups. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 690–697.
137. Juríček, M.; Felici, M.; Contreras-Carballada, P.; Lauko, J.; Bou, S. R.; Kouwer, P. H. J.; Brouwer, A. M.; Rowan, A. E. Triazole–pyridine Ligands: A Novel Approach to Chromophoric Iridium Arrays. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 2104–2111.

138. Reddy, S. R.; Chadha, A. A Simple and Efficient Method for Mild and Selective Oxidation of Propargylic Alcohols Using TEMPO and Calcium Hypochlorite. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 14929–14933.
139. Gu, Z.; Li, Z.; Liu, Z.; Wang, Y.; Liu, C.; Xiang, J. Simple, Efficient Copper-Free Sonogashira Coupling of Haloaryl Carboxylic Acids or Unactivated Aryl Bromides with Terminal Alkynes. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2154–2157.
140. Pauly, A. C.; Theato, P. Synthesis and Characterization of Poly(phenylacetylenes) Featuring Activated Ester Side Groups. *J. Polym.Sci., Part A:Polym.Chem.* **2011**, *49*, 211–224
141. Rodríguez, J. G.; de los Rios, C.; Lafuente, A. Synthesis of N-Chloroquinolines and N-Ethynylquinolines (n=2, 4, 8): Homo and Heterocoupling Reactions. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9042–9051.
142. Bond, A. D. Automated Derivation of Structural Class Symbols and Extended Z' Descriptors for Molecular Crystal Structures in the Cambridge Structural Database. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 411–415.
143. Wilson, A. J. C. Kitajgorodskij's Categories. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1993**, *49*, 210–212.
144. Aakeröy, C. B.; Champness, N. R.; Janiak, C. Recent Advances in Crystal Engineering. *CrystEngComm* **2009**, *12*, 22–43.
145. Gao, J.; Bhadbhade, M. M.; Bishop, R. Polymorphic Crystals Formed by an Achiral Diol under Ambient Conditions. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5746–5756.
146. Stopin, A.; Garcia-Garibay, M. A. Crystals and Aggregates of a Molecular Tetrarotor with Multiple Trityl Embraces Derived from Tetraphenyladamantane. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3792–3798.
147. Weber, E. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 6; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vögtle, F.; Lehn, J.-M., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; p 535-592.
148. Brock, C. P. Learning from Outliers en Transactions of the American Crystallographic Association Annual meeting, Boston, MA, July 28 - August 1, 2012; American Crystallographic Association: Buffalo, NY,

- <http://www.amercrystalassn.org/documents/2012%20Transactions/Brock%2045-64.pdf>
149. Anderson, K. M.; Goeta, A. E.; Steed, J. W. Supramolecular Synthons Frustration Leads to Crystal Structures with $Z' > 1$. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2517–2524.
 150. Banerjee, R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R. Synthons Robustness and Solid-State Architecture in Substituted Gem-Alkynols. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 999–1009.
 151. Owczarzak, A. M.; Samshuddin, S.; Narayana, B.; Yathirajan, H. S.; Kubicki, M. Pseudosymmetry, Polymorphism and Weak Interactions: 4,4''-Difluoro-5'-Hydroxy-1,1':3',1''-Terphenyl-4'-Carboxylic Acid and Its Derivatives. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 9893–9898.
 152. Das, D.; Banerjee, R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K.; Boese, R.; Desiraju, G. R. Synthons Evolution and Unit Cell Evolution during Crystallisation. A Study of Symmetry-Independent Molecules ($Z' > 1$) in Crystals of Some Hydroxy Compounds. *Chem. Commun.* **2006**, 555–557.
 153. Watkin, D. J.; Cooper, R. I.; Collins, A.; Wood, P. A. $Z' > 1$ Structures. Just a Nuisance or Something More Interesting? en Transactions of the American Crystallographic Association Annual meeting, Boston, MA, July 28 - August 1, 2012; American Crystallographic Association: Buffalo, NY, <http://www.amercrystalassn.org/documents/2012%20Transactions/Watkin%201-19.pdf>
 154. Desiraju, G. R. On the Presence of Multiple Molecules in the Crystal Asymmetric Unit ($Z' > 1$). *CrystEngComm* **2006**, *9*, 91–92.
 155. Van Eijck, B. P.; Kroon, J. Structure Predictions Allowing More than One Molecule in the Asymmetric Unit. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2000**, *56*, 535–542.
 156. Steed, J. W. Should Solid-State Molecular Packing Have to Obey the Rules of Crystallographic Symmetry? *CrystEngComm* **2003**, *5*, 169–179.
 157. Bakus II, R. C.; Atwood, D. A.; Parkin, S.; Brock, C. P.; Petricek, V. $C_6H_4S_2AsCl$: Description and Interpretation of an Incommensurately Modulated Molecular

- Crystal Structure. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2013**, *69*, 496–508.
158. Gavezzotti, A. Structure and Energy in Organic Crystals with Two Molecules in the Asymmetric Unit: Causality or Chance? *CrystEngComm* **2008**, *10*, 389–398.
 159. Roy, S.; Banerjee, R.; Nangia, A.; Kruger, G. J. Conformational, Concomitant Polymorphs of 4,4-Diphenyl-2,5-Cyclohexadienone: Conformation and Lattice Energy Compensation in the Kinetic and Thermodynamic Forms. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 3777–3788.
 160. Soldatov, D. V. Soft Organic and Metal-Organic Frameworks with Porous Architecture: From Wheel-and-Axle to Ladder-and-Platform Design of Host Molecules. *J. Chem. Crystallogr.* **2006**, *36*, 747–768.
 161. Godinez, C. E.; Zepeda, G.; Mortko, C. J.; Dang, H.; Garcia-Garibay, M. A. Molecular Crystals with Moving Parts: Synthesis, Characterization, and Crystal Packing of Molecular Gyroscopes with Methyl-Substituted Triptycyl Frames. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1652–1662.
 162. Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

163. Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
164. Toyota, S. Rotational Isomerism Involving Acetylene Carbon. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5398–5424.
165. Hu, Y. H. Bending Effect of sp-Hybridized Carbon (Carbyne) Chains on Their Structures and Properties. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 1843–1850.
166. Cruz-Cabeza, A. J.; Liebeschuetz, J. W.; Allen, F. H. Systematic Conformational Bias in Small-Molecule Crystal Structures Is Rare and Explicable. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6797–6811.
167. Cruz-Cabeza, A. J.; Bernstein, J. Conformational Polymorphism. *Chem. Rev.* **2013**, *114*, 2170–2191.
168. Cottrell, S. J.; Olsson, T. S. G.; Taylor, R.; Cole, J. C.; Liebeschuetz, J. W. Validating and Understanding Ring Conformations Using Small Molecule Crystallographic Data. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 956–962.
169. Boeyens, J. C. A. The Conformation of Six-Membered Rings. *J. Cryst. Mol. Struct.* **1978**, *8*, 317–320.
170. Gałdecki, Z.; Grochulski, P.; Wawrzak, Z.; Gałdecka, E.; Duax, W. L.; Strong, P. D. Crystal Structures of 4,11-Pregnadiene-3,20-Dione and 21-Methyl-20-Oxa-4-Pregnene-3,20-Dione. *J. Chem. Crystallogr.* **1996**, *26*, 497–502.
171. Colombo, D.; Ferraboschi, P.; Prestileo, P.; Toma, L. A Comparative Molecular Modeling Study of Dydrogesterone with Other Progestational Agents through Theoretical Calculations and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2006**, *98*, 56–62.
172. Crabbé, P.; Schlemper, E. O. Long-Acting Contraceptive Agents: X-Ray Study of Levonorgestrel Esters. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1983**, *92*, 275–287.
173. Precigoux, G.; Busetta, B.; Courseille, C.; Hospital, M. Structure Cristalline et Moléculaire de la nor-19 Testosterone. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1975**, *31*, 1527–1532.
174. Bhadbhade, M. M.; Venkatesan, K. Conformational Flexibility in Androgenic Steroids: The Structure of a New Form of (+)-17 β -Hydroxy-19-nor-4-Androsten-

- 3-One (19-Nortestosterone), C₁₈H₂₆O₂. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, *40*, 1905–1908.
175. Brock, C. P.; Minton, R. P. Systematic Effects of Crystal-Packing Forces: Biphenyl Fragments with Hydrogen Atoms in All Four Ortho Positions. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4586–4593.
176. Dance, I. Supramolecular Inorganic Chemistry. In *Perspectives in Supramolecular Chemistry*; Desiraju, G. R., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd., 1996; pp. 137–233.
177. Munro, O. Q.; Mariah, L. Conformational Analysis: Crystallographic, Molecular Mechanics and Quantum Chemical Studies of C—H...O Hydrogen Bonding in the Flexible Bis(nosylate) Derivative of Catechol. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60*, 598–608.
178. Burley, J. C.; Gilmour, R.; Prior, T. J.; Day, G. M. Structural Diversity in Imidazolidinone Organocatalysts: A Synchrotron and Computational Study. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2008**, *64*, o10–o14.
179. Anderson, K. M.; Probert, M. R.; Goeta, A. E.; Steed, J. W. Size Does Matter—the Contribution of Molecular Volume, Shape and Flexibility to the Formation of Co-Crystals and Structures with $Z' > 1$. *CrystEngComm* **2010**, *13*, 83–87.
180. Hao, X.; Chen, J.; Cammers, A.; Parkin, S.; Brock, C. P. A Helical Structure with $Z' = 10$. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2005**, *61*, 218–226.
181. Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Albesa-Jové, D.; Collings, J. C.; Liu, Z.; Mkhaliid, I. A. I.; Thibault, M.-H.; Marder, T. B. Structural Versatility of Pyrene-2-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane) and Pyrene-2,7-bis(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane). *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2794–2802.
182. Andrec, M.; Snyder, D. A.; Zhou, Z.; Young, J.; Montelione, G. T.; Levy, R. M. A Large Data Set Comparison of Protein Structures Determined by Crystallography and NMR: Statistical Test for Structural Differences and the Effect of Crystal Packing. *Proteins* **2007**, *69*, 449–465.
183. Nelyubina, Y. V.; Antipin, M. Y.; Cherepanov, I. A.; Lyssenko, K. A. Pseudosymmetry as Viewed Using Charge Density Analysis. *CrystEngComm* **2009**, *12*, 77–81.

184. Marsh, R. E. $P 1$ or $P 1^-$? Or Something Else? *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1999**, *55*, 931–936.
185. Babu, N. J.; Nangia, A. High Z' Polymorphs Have Shorter C–H \cdots O Interactions and O–H \cdots O Hydrogen Bonds. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 980–983.
186. Brock, C. P.; Duncan, L. L. Anomalous Space-Group Frequencies for Monoalcohols C_nH_mOH . *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1307–1312.
187. Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A. Attractions and Repulsions in Molecular Crystals: What Can Be Learned from the Crystal Structures of Condensed Ring Aromatic Hydrocarbons? *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 677–684.
188. Mingos, D. M. P.; Rohl, A. L. Size and Shape Characteristics of Inorganic Molecules and Ions and Their Relevance to Molecular Packing Problems. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 3419–3425.
189. Motherwell, W. D. S. Molecular Shape and Crystal Packing: A Database Study. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 3554–3570.
190. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley New York, **1994**; p 132.
191. Davis, R. E.; Whitesell, J. K.; Wheeler, K. A. Molecular Shape as a Design Criterion. In *Implications of Molecular and Materials Structure for New Technologies*; Howard, J. A. K.; Allen, F. H.; Shields, G. P., Eds.; NATO Science Series; Springer Netherlands, 1999; pp. 263–274.
192. Gavezzotti, A. Molecular Free Surface: A Novel Method of Calculation and Its Uses in Conformational Studies and in Organic Crystal Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 962–967.
193. Pidcock, E.; Motherwell, W. D. S. A Novel Description of the Crystal Packing of Molecules. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 611–620.
194. He, Y.; Zhou, W.; Qian, G.; Chen, B. Methane Storage in Metal–organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5657–5678.
195. Li, J.-R.; Sculley, J.; Zhou, H.-C. Metal–Organic Frameworks for Separations. *Chem. Rev.* **2011**, *112*, 869–932.

196. Liu, J.; Chen, L.; Cui, H.; Zhang, J.; Zhang, L.; Su, C.-Y. Applications of Metal-organic Frameworks in Heterogeneous Supramolecular Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6011–6061.
197. Inokuma, Y.; Yoshioka, S.; Ariyoshi, J.; Arai, T.; Hitora, Y.; Takada, K.; Matsunaga, S.; Rissanen, K.; Fujita, M. X-Ray Analysis on the Nanogram to Microgram Scale Using Porous Complexes. *Nature* **2013**, *495*, 461–466.
198. Li, K.; Valla, J.; Garcia-Martinez, J. Realizing the Commercial Potential of Hierarchical Zeolites: New Opportunities in Catalytic Cracking. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 46–66.
199. Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Fröba, M. Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3216–3251.
200. Atwood, J. L.; Barbour, L. J.; Jerga, A.; Schottel, B. L. Guest Transport in a Nonporous Organic Solid via Dynamic van Der Waals Cooperativity. *Science* **2002**, *298*, 1000–1002.
201. Alhamami, M.; Doan, H.; Cheng, C.-H. A Review on Breathing Behaviors of Metal-Organic-Frameworks (MOFs) for Gas Adsorption. *Materials* **2014**, *7*, 3198–3250.
202. Mastalerz, M. Permanent Porous Materials from Discrete Organic Molecules—Towards Ultra-High Surface Areas. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 10082–10091.
203. Weber, E.; Josel, H.-P. A Proposal for the Classification and Nomenclature of Host-Guest-Type Compounds. *J. Inclusion Phenom.* **1983**, *1*, 79–85.
204. Brunet, P.; Simard, M.; Wuest, J. D. Molecular Tectonics. Porous Hydrogen-Bonded Networks with Unprecedented Structural Integrity. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2737–2738.
205. He, Y.; Xiang, S.; Chen, B. A Microporous Hydrogen-Bonded Organic Framework for Highly Selective C₂H₂/C₂H₄ Separation at Ambient Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14570–14573.
206. Claessens, C. G.; González-Rodríguez, D.; Rodríguez-Morgade, M. S.; Medina, A.; Torres, T. Subphthalocyanines, Subporphyrazines, and Subporphyrins: Singular Nonplanar Aromatic Systems. *Chem. Rev.* **2013**, *114*, 2192–2277.

207. Rahman, A. N. M. M.; Bishop, R.; Craig, D. C.; Scudder, M. L. Analysis of Pi–halogen Dimer Interactions Present in a Family of Staircase Inclusion Compounds. *CrystEngComm* **2003**, *5*, 422–428.
208. Senthil Raja, D.; Luo, J.-H.; Wu, C.-Y.; Cheng, Y.-J.; Yeh, C.-T.; Chen, Y.-T.; Lo, S.-H.; Lai, Y.-L.; Lin, C.-H. Solvothermal Synthesis, Structural Diversity, and Properties of Alkali Metal–Organic Frameworks Based on V-Shaped Ligand. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 3785–3793.
209. Nakahara, K.; Mitsui, C.; Okamoto, T.; Yamagishi, M.; Matsui, H.; Ueno, T.; Tanaka, Y.; Yano, M.; Matsushita, T.; Soeda, J.; et al. Furan Fused V-Shaped Organic Semiconducting Materials with High Emission and High Mobility. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5342–5344.
210. Mukherjee, S.; Thilagar, P. Molecular Flexibility Tuned Emission in “V” Shaped Naphthalimides: Hg(II) Detection and Aggregation-Induced Emission Enhancement (AIEE). *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7292–7294.
211. Raghavender, U. S.; Chatterjee, B.; Saha, I.; Rajagopal, A.; Shamala, N.; Balaram, P. Entrapment of a Water Wire in a Hydrophobic Peptide Channel with an Aromatic Lining. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 9236–9243.
212. Bondi, A. Van Der Waals Volumes and Radii. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
213. Mitchell, A. S.; Spackman, M. A. Molecular Surfaces from the Promolecule: A Comparison with Hartree–Fock Ab Initio Electron Density Surfaces. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 933–942.
214. Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *Mercury*: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457.
215. Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, sixth.; Butterworth-Heinemann: Burlington, MA, 2009.
216. Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Mallamo, M.; Mazzone, A.; Polidori, G.; Spagna, R. *SIR2011*: A New Package for Crystal Structure Determination and Refinement. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 357–361.

217. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
218. Farrugia, L. J. *WinGX* and *ORTEP for Windows*: An Update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854.
219. Lübben, J.; Volkmann, C.; Grabowsky, S.; Edwards, A.; Morgenroth, W.; Fabbiani, F. P. A.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. On the Temperature Dependence of H- U_{iso} in the Riding Hydrogen Model. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2014**, *70*, 309–316.
220. Spek, A. L. *PLATON SQUEEZE*: A Tool for the Calculation of the Disordered Solvent Contribution to the Calculated Structure Factors. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 9–18.

11. APÉNDICE

Consideraciones Generales de Estructuras de rayos-X

Los datos de difracción de rayos X de cristales únicos de las estructuras presentadas en esta tesis fueron colectados en todos los casos en equipo Enraf Nonius Kappa-CCD, a temperatura ambiente (298 K) en algunos casos e empleo baja temperatura (100 K) como se indica en las tablas correspondientes. Generalmente la primera solución se obtuvo empleando métodos directos usando SIR2004 o SIR2011,²¹⁶ en otros caso mediante el uso del programa SHELXS-97 o SHELXS-2013.²¹⁷ En todos los casos para el refinamiento y salida de datos se empleó el programa SHELXL-97 o SHELXL-2013. La creación y modificación de archivos de entrada se realizó empleando el juego de programas de WinGX.²¹⁸ La mayoría de las imágenes se crearon usando el programa Mercury.²¹⁴ En todos los casos la primer posición de los átomos de hidrógeno unidos a carbono corresponde a posiciones calculadas geoméricamente de acuerdo a su hibridación. Durante el refinamiento, el cambio en estas posiciones se restringe al cambio en la posición del átomo al que está unido. Los hidrógenos unidos a átomos de oxígeno se tratan individualmente dependiendo de la estructura, en los casos donde no se indica se emplearon posiciones calculadas geoméricamente, en caso de no obtener una red de puentes de hidrógeno adecuada se colocaron en la posición sugerida por SHELXL. El factor de desplazamiento isotrópico se fija en un valor que corresponde a 1.20 o 1.50 veces el del átomo al que están unidos. Recientemente se ha demostrado que estas relaciones entre parámetros térmicos conducen a errores sistemáticos que aumentan con la resolución. Sin embargo estas relaciones derivadas empíricamente resultan adecuadas a temperatura ambiente pero subestiman considerablemente el valor a temperaturas criogénicas.²¹⁹

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 3. Se emplearon restricciones para fijar la distancia de enlace entre el oxígeno y los hidrógenos para todos los grupos hidroxilo a un valor de 0.85 Å, con una desviación estándar de 0.03 veces este valor. El desplazamiento isotrópico se fija en 1.5 veces el del átomo del oxígeno. Varias reflexiones se omitieron del refinamiento, estas reflexiones no modificaron sustancialmente los resultados cuando se incluyen en el refinamiento,

algunas fueron afectadas probablemente por el tope del haz de rayos X ($\theta < 3$ and $(Fo^2 - Fo^2) / w^2 \leq 10$), otras corresponden probablemente a errores sistemáticos (considerando la desviación estándar y el esquema del pesaje), como difracción simultánea o la calidad del cristal. Sin embargo, estas reflexiones se incluyeron en el archivo .cif (disponible en internet DOI: 10.1021/cg500772f) ya que la versión de SHELXL 2013 ahora inserta automáticamente un archivo de instrucciones y las reflexiones.

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 4. La distancia de enlace y parámetro de desplazamiento isotrópico para los átomos de hidrógeno de los cuatro grupos hidroxilo en la posición 17 se refinaron libremente. Varias reflexiones se omitieron del refinamiento, estas reflexiones se incluyeron en la sección apropiada del archivo .cif.

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 5. Se emplearon restricciones para fijar la segunda posición del fluor desordenado a una distancia de 1.4 Å con una desviación estándar de 0.03 veces este valor. Los parámetros de desplazamiento de los átomos F1B y C23A se restringieron para que cumplieran con el modelo del enlace rígido de Hirshfeld, que establece que la media cuadrática de los desplazamientos de dos átomos es igual en la dirección que los une. Los grupos hidroxilos se trataron de la misma forma que la estructura 3. Varias reflexiones se omitieron del refinamiento, y también se incluyeron en la sección apropiada del archivo .cif. La estructura contiene huecos importantes con densidad electrónica arriba del nivel de ruido. Aunque hicimos varios intentos de asignarla a un fragmento químicamente razonable, no pudimos encontrar ningún modelo exitoso por lo que se sometió la estructura refinada a la rutina SQUEEZE implementada en PLATON.²²⁰ Un volumen total de 1749 Å³ por celda unitaria fue encontrado, conteniendo un total de 123 e⁻, la posición promedio del hueco es -0.049 -0.051 -0.101 (x y z).

Tabla A1. Datos cristalográficos para los rotores moleculares **3, 4 y 5.**

Compuesto	3	4	5
Fórmula	C ₄₈ H ₅₈ O ₄ (CH ₃ CN)	C ₄₈ H ₅₆ F ₂ O ₄ (CH ₃ CN)	C ₄₆ H ₅₂ F ₂ O ₄
Peso molecular	740.02	776.02	706.90
Grupo espacial	P2 ₁	P2 ₁	C2
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
α, Å	13.5242(2)	13.4822(2)	21.2058(7)
b, Å	13.4790(3)	13.4861(2)	17.4701(11)
c, Å	23.9472(5)	24.1921(4)	17.1129(8)
temperatura, K	298(2)	298(2)	298(2)
α, grad.	90.0	90.0	90.0
β, grad.	100.9196(11)	96.0156(7)	125.140(2)
γ, grad.	90.0	90.0	90.0
volumen, Å ³	4286.36(15)	4374.44(12)	5184.3(5)
Z	4	4	4
Z'	2	2	1
Tamaño, mm	0.25 × 0.125 × 0.1	0.4 × 0.3 × 0.125	0.37 × 0.2 × 0.15
Rango de ángulo θ, grad.	3.5 to 27.5	3.5 to 27.5	2.91 to 25.0
	-16 ≤ h ≤ 16	-17 ≤ h ≤ 17	-24 ≤ h ≤ 25
Rango de Índices	-16 ≤ k ≤ 16	-17 ≤ k ≤ 17	-20 ≤ k ≤ 20
	-29 ≤ l ≤ 29	-27 ≤ l ≤ 31	-20 ≤ l ≤ 20
Reflexiones Colectadas	65369	56076	28859
Reflexiones Únicas (Rint)	17170 (0.0852)	19469 (0.0593)	8898 (0.1211)
ρ _{calc} (mg/mm ³)	1.147	1.178	0.906
Datos / Restricciones / Parámetros	17170 / 5 / 1012	19469 / 1 / 1050	8878 / 21 / 492
Índice R [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0938	R ₁ = 0.0767	R ₁ = 0.1060
	wR ₂ = 0.2083	wR ₂ = 0.1694	wR ₂ = 0.2651
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1415	R ₁ = 0.1203	R ₁ = 0.1999
	wR ₂ = 0.2320	wR ₂ = 0.1904	wR ₂ = 0.3298
bondad de ajuste en F ² (S)	1.14	1.11	1.03
Pico Máximo en la densidad residual (e ⁻ Å ⁻³)	0.265	0.197	0.485
Hueco Máximo en la densidad residual (e ⁻ Å ⁻³)	-0.283	-0.176	-0.312

Tabla A2. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **3** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
O17-H17...O3D	0.82	2.26	2.800(10)	123.8	O-H...O=C
O17C-H17C...O3A ⁱ	0.82	2.26	2.774(9)	121.0	O-H...O=C
O17D-H17D...O3 ⁱⁱ	0.82	1.97	2.777(8)	168.3	O-H...O=C
O17A-H17A...N1S ^v	0.92(15)	2.34(16)	3.248(18)	174(13)	O-H...N≡C
C1S-H1S1...O17 ⁱⁱⁱ	0.96	2.63	3.437(17)	142.2	C _{sol} -H...OH
C1S-H1S2...O17D ^{iv}	0.96	2.54	3.267(15)	132.1	C _{sol} -H...OH
C16A-H16C...O3C ^v	0.97	2.70	3.368(12)	126.6	C-H16 α ...O=C
C2-H2B...O3C ^{vii}	0.97	3.18	3.839(16)	126.3	C-H2 α ...O=C
C2A-H2A2...O3C ^{viii}	0.97	2.94	3.895(15)	169.2	C-H2 α ...O=C

Códigos de Simetría: (i) x, y-1, z+1; (ii) x, y, z+1; (iii) x+1, y, z; (iv) -x+1, y-1/2, -z+1; (v) x, y+1, z; (vi) -x, y+1/2, -z; (vii) -x+1, y+1/2, -z.

Tabla A3. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **4** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
O17-H17...O3B ⁱⁱ	0.96(5)	2.08(5)	2.973(7)	154(4)	O-H...O=C
O17A-H17A...O3C	0.88(7)	1.85(7)	2.694(8)	160(6)	O-H...O=C
O17C-H17C...O3A ⁱⁱⁱ	0.65(7)	2.27(7)	2.890(7)	159(9)	O-H...O=C
O17B-H17B...NS2 ^{iv}	0.96(15)	1.92(15)	2.855(11)	165(13)	O-H...N≡C
C1S1-H1S3...O17A	0.96	2.59	3.313(11)	132.8	C _{sol} -H...OH
C1S1-H1S2...O17C ⁱ	0.96	2.47	3.371(10)	156.4	C _{sol} -H...OH
C16B-H16C...O3 ^{vii}	0.97	2.72	3.371(8)	124.6	C-H16α...O=C
C2B-H2B2...O3 ^v	0.97	2.55	3.504(9)	166.0	C-H2α...O=C
C2C-H2C2...O3 ^{vi}	0.97	3.03	3.854(17)	143.5	C-H2α...O=C

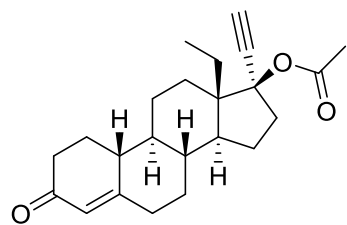
Códigos de Simetría: (i) -x+1, y+1/2, -z; (ii) x, y-1, z; (iii) x, y, z-1; (iv) x, y+1/2, -z; (v) x, y+1/2, -z+1; (vi) -x+1, y+1/2, -z+1; (vii) x, y+1, z-.

Tabla A4. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **5** (Å y grados).

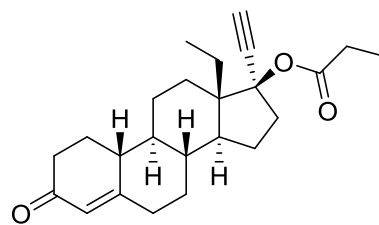
D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
O17A-H17A...O17 ⁱⁱ	0.82	2.04	2.839(9)	164.0	O-H...OH
O17-H17...O3A ⁱ	0.82	1.98	2.748(10)	154.6	O-H...O=C
C2A-H2A1...O3 ⁱⁱⁱ	0.97	2.59	3.347(14)	134.5	C-H2β...O=C

Códigos de Simetría: (i) x-1/2, y-1/2, z; (ii) -x+1/2, y+1/2, -z+2; (iii) -x+3/2, y+1/2, -z+2.

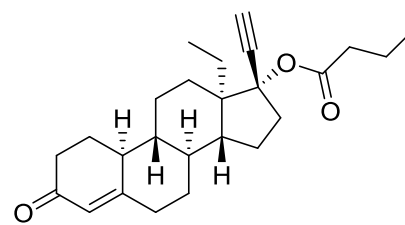
Tabla A5. Estructuras derivadas de la CSD.



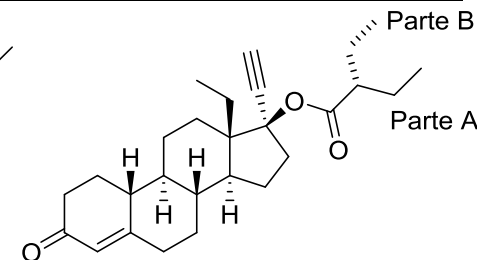
CEGHOL



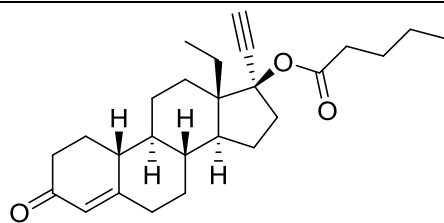
CEGHUR



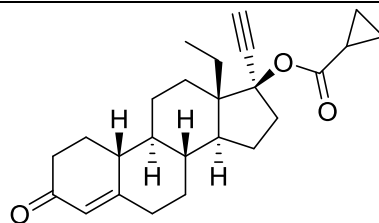
CEGJAZ*



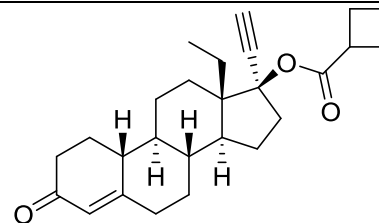
CEGJAZ01



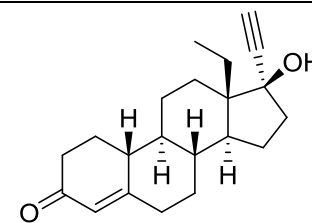
CEGJED



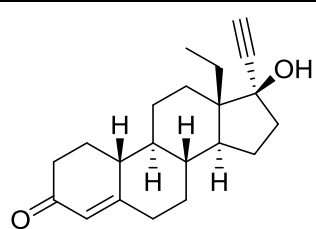
CEGJIH



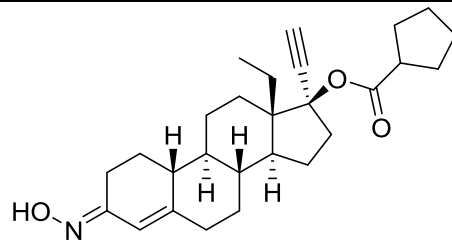
CEGJON



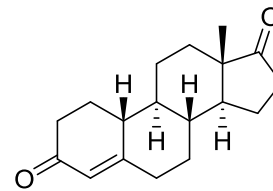
NORGES01*



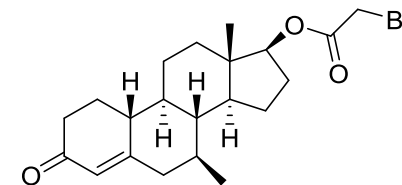
NORGES10



SORCEH

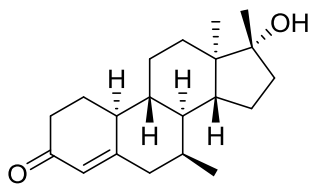


AQAXUM

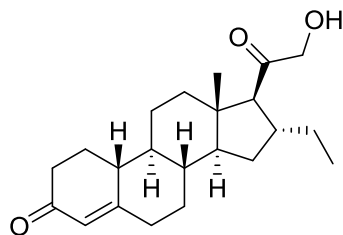


BAXMEO

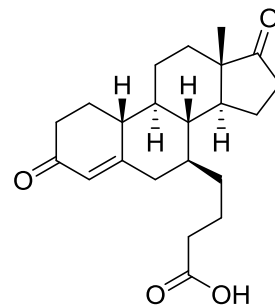
Tabla A5. Estructuras derivadas de la CSD. (Continuación)



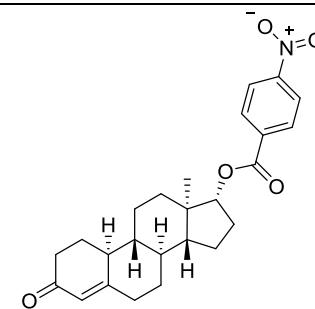
BOKVUS*



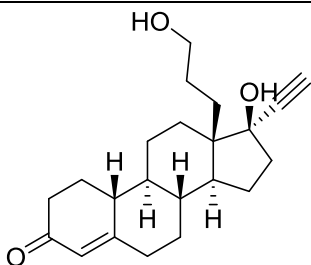
BUGYAD



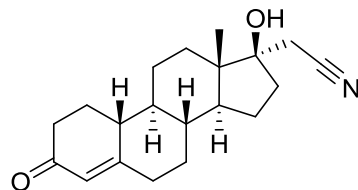
DXANBU



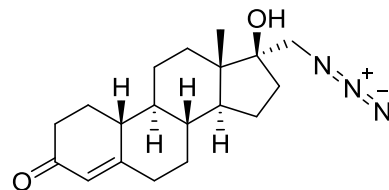
EDETOX*



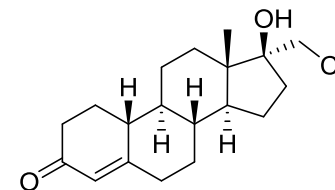
EHGONE



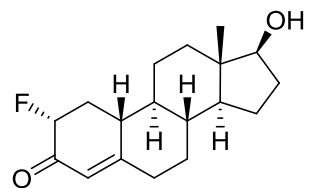
FANNIR



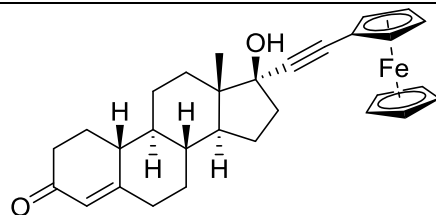
FANNOX



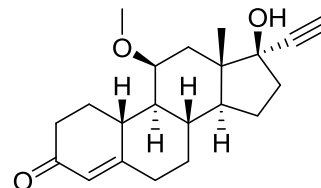
FAYWEH



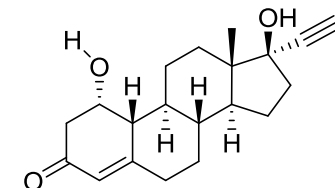
FLESTR



FUMQEJ

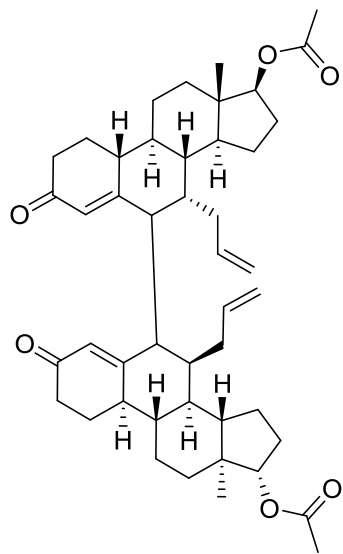


HMNPYP

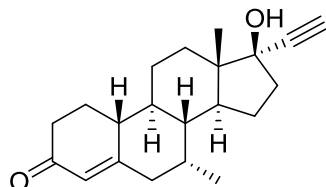


HNETHS

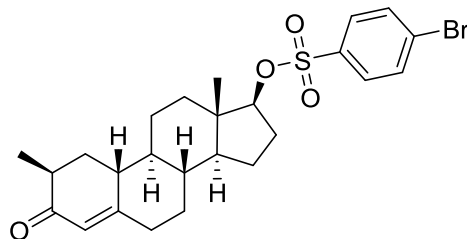
Tabla A5. Estructuras derivadas de la CSD. (Continuación)



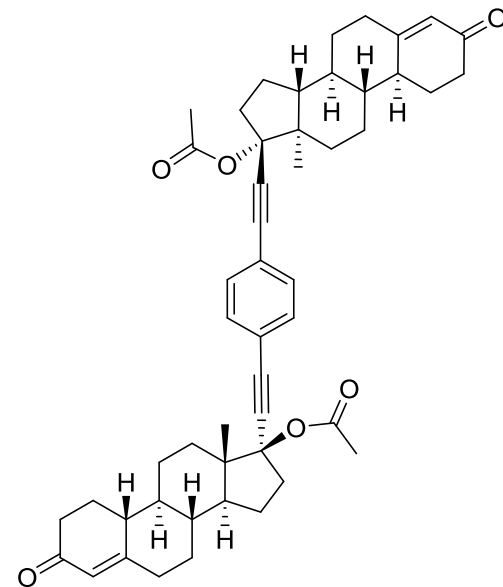
JIGFAG



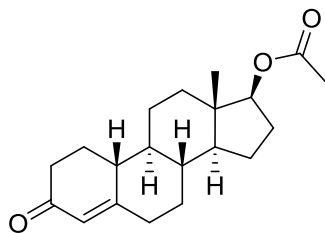
MARHIY



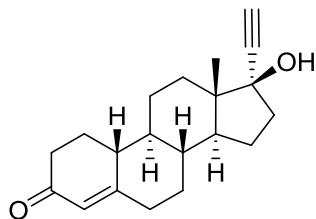
MBSEST10



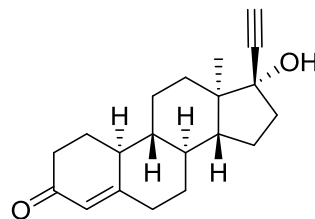
MUXYAG



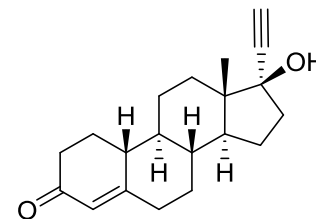
NANDRS



NETIND01

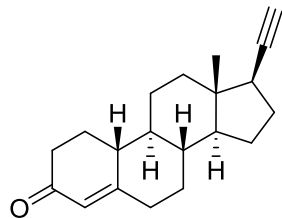


NETIND02*

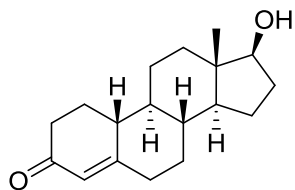


NETIND

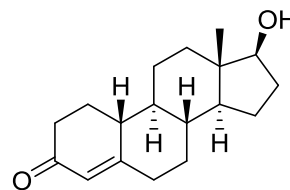
Tabla A5. Estructuras derivadas de la CSD. (Continuación)



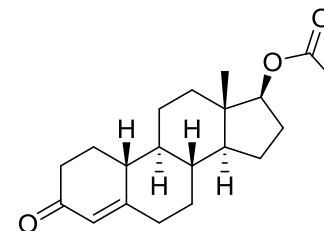
NEYANO



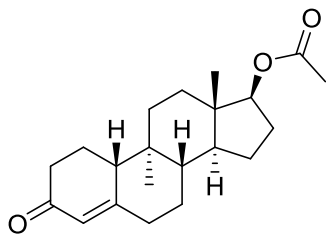
NOTEST01



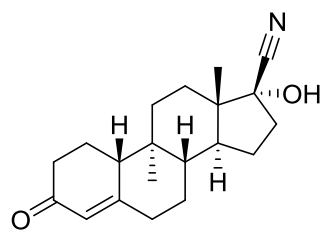
NOTEST



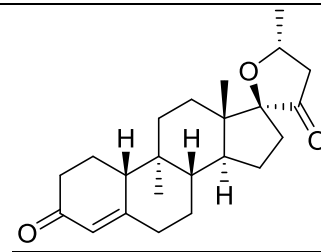
NPRGDO



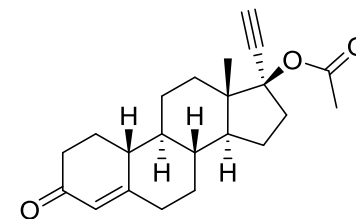
PRETPG



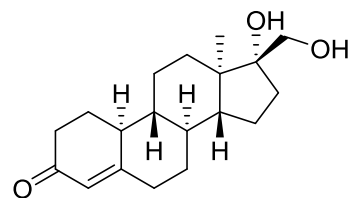
QECPAE



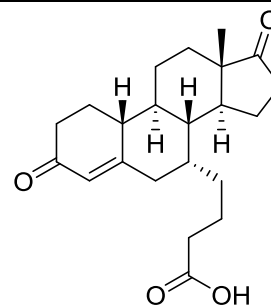
RUXKUQ



TEJFOD



VABQAS*



XNANDB

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 13.

La posición y desplazamiento isotrópico del hidrógeno del grupo OH(17) se refinó libremente.

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 14.

La posición y desplazamiento isotrópico del hidrógeno del grupo OH(17) de cada molécula cristalográficamente distinta se refinaron libremente.

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 17.

Se emplearon restricciones para fijar la distancia de enlace entre el oxígeno y el hidrógeno de la posición 17 para la segunda molécula cristalográficamente distinta (0.85(3) Å). El desplazamiento isotrópico se fija en 1.5 veces la del átomo del oxígeno. La posición y desplazamiento isotrópico del OH(17) en el caso de la primera molécula se refina libremente.

Tabla A6. Datos cristalográficos para los compuestos **13**, **14**, **17** y **19**.

Compuesto	13	14	17	19
Fórmula	C ₂₁ H ₂₃ O ₂	C ₂₁ H ₂₆ O ₂	C ₁₉ H ₂₄ O ₂	C ₁₉ H ₂₄ O ₂
Peso molecular	307.39	310.42	284.38	284.38
Grupo espacial	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico
a, Å	11.443	12.023	10.769	12.878
b, Å	7.028	11.881	7.656	12.878
c, Å	11.443	12.300	19.360	9.677
temperatura, K	298	298	298	298
α, grad.	90.0	90.0	90.0	90.0
β, grad.	114.60	95.17	95.19	90.0
γ, grad.	90.0	90.0	90.0	90.0
volumen, Å ³	836.7	1749.8	1589.6	1604.9
Z	2	4	4	4
Tamaño, mm	0.25 x 0.25 x 0.175	0.3 x 0.175 x 0.1	0.37 x 0.25 x 0.125	0.3 x 0.15 x 0.125
Rango de ángulo θ, grad.	3.92 a 27.6	4.3 to 27.6	4.7 a 27.5	4.9 a 27.5
	-14 ≤ h ≤ 13	-15 ≤ h ≤ 12	-12 ≤ h ≤ 13	-14 ≤ h ≤ 16
Rango de Índices	-9 ≤ k ≤ 8	-13 ≤ k ≤ 15	-9 ≤ k ≤ 9	-16 ≤ k ≤ 14
	-14 ≤ l ≤ 14	-15 ≤ l ≤ 14	-24 ≤ l ≤ 24	-12 ≤ l ≤ 9
Reflexiones Colectadas	13035	12709	12171	6082
Reflexiones Únicas (Rint)	3665 (0.0765)	6713 (0.0499)	6327 (0.1458)	2737 (0.1224)
ρ _{calc} (mg/mm ³)	1.220	1.178	1.188	1.177
Datos / Restricciones / Parámetros	3665 / 1 / 214	6713 / 1 / 427	6327 / 1 / 392	2737 / 0 / 192
Índice R [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0650	R ₁ = 0.0644	R ₁ = 0.0973	R ₁ = 0.0784
	wR ₂ = 0.1605	wR ₂ = 0.1230	wR ₂ = 0.2802	wR ₂ = 0.1549
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1038	R ₁ = 0.1091	R ₁ = 0.1516	R ₁ = 0.1705
	wR ₂ = 0.1846	wR ₂ = 0.1434	wR ₂ = 0.3409	wR ₂ = 0.1999
bondad de ajuste en F ² (S)	1.3	1.095	1.041	1.092
Pico Máximo en la densidad residual (ē Å ⁻³)	0.286	0.141	0.323	0.109
Hueco Máximo en la densidad residual (ē Å ⁻³)	-0.222	-0.150	-0.280	-0.113

Tabla A7. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **17** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
O1-H1A...O3 ⁱ	1.2(2)	1.7(2)	2.836(8)	174(15)	O-H...OH
O3-H3...O1	0.85(3)	2.2(3)	2.803(8)	129(34)	O-H...OH

Códigos de Simetría: (i) -x+1,y-1/2,-z+2.

Tabla A8. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **17**

Interacción	H...Cg (Å)	H-Perp (Å)	γ (°)	X-H...Cg (°)	X...Cg (Å)
C-H15 β ... π A(mol2)	2.83	2.81	6.92	157	3.740(11)
C38-H38... π A(mol1)	2.76	2.75	4.67	136	3.515(14)
	$d_{\pi\text{CH}}$ (Å)	d	θ (°)	α (°)	Clasificación
C-H15 β ... π A(mol2)	2.83	0.33	83.08	157	Tipo I
C38-H38... π A(mol1)	2.76	0.23	85.33	136	Tipo III

Tabla A9. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **14** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
C20-H20...O1 ⁱ	0.93	2.52	3.362(7)	150	\equiv C-H...OH
O1-H1A...O2 ⁱⁱ	0.86(6)	2.01(6)	2.848(5)	164(5)	O-H...OMe
O3-H3A...O4 ⁱⁱⁱ	0.91(7)	2.06(7)	2.926(6)	158(6)	O-H...OMe

Códigos de Simetría: (i) 1-x,1/2+y,1-z (ii) x,y,z+1. (iii) x,y,z-1.

Tabla A10. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **19** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
C16-H16A...O1 ⁱ	0.97	2.46	3.421(6)	173	C-H16 α ...OMe
C1-H1...O2 ⁱⁱ	0.93	2.58	3.501(8)	173	C-H1...O=C
C1-H14...C3 ⁱⁱⁱ	0.98	2.79	3.693	154	C-H14 α ...C3(π)
C1-H14...C4 ⁱⁱⁱ	0.98	2.98	3.938	166	C-H14 α ...C4(π)

Códigos de Simetría: (i) $x, -1+y, z$ (ii) $2-x, 1/2+y, 1/2-z$. (iii) $3/2-x, -y, -1/2+z$

Tabla A11. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **13** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
C99-H99...O2 ⁱ	0.93	2.63	3.466	149	\equiv C-H...OH
O2-H2...O1 ⁱⁱ	0.95(7)	2.05(7)	2.928(5)	152(5)	O-H...OMe
C-H20A...C4 ⁱⁱⁱ	0.96	2.87	3.828	178	C-H14 α ...C4(π)
C-H20A...C4 ^{iv}	0.97	2.89	3.794	156	C-H15 α ...C10(π)
C-H20A...C4 ^{iv}	0.97	2.95	3.912	171	C-H15 α ...C4(π)

Códigos de Simetría: (i) $-x, -1/2+y, -1-z$; (ii) $x-1, y, z-1$; (iii) $1-x, -1/2+y, 1-z$; (iv) $1-x, 1/2+y, -z$

Tabla A12. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **8**.

D	A	D-H	H...A	D...A	θ (D- H...A)
O(17)-H (Estradiol)	OMe (Mestranol)	0.82	2.386	3.074	142.08
O(17)-H (Mestranol)	OH 3 (Estradiol)	1.107	2.449	3.452	150.0
C(4)-H (Mestranol)	O(17)-H (Mestranol)	0.93	2.702	3.629	174.39
C(4)-H (Estradiol)	O(17)-H (Estradiol)	0.93	2.671	3.599	175.57

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 25.

Se emplearon restricciones para fijar la distancia de enlace entre el oxígeno y el hidrógeno de los dos grupos hidroxilo (0.85 (3) Å), la posición y desplazamientos isotrópicos se refinó.

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 26.

El desplazamiento isotrópico y la posición de los dos hidrógenos en los grupos OH se refinaron libremente.

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 4-(3-hidroxi-3-metil-1-butilil)benzoato de metilo.

El desplazamiento isotrópico y la posición del hidrógeno en el grupo OH se refinaron libremente.

Tabla A13. Datos cristalográficos para los compuestos **23**, **24** y **25**.

Compuesto	23	24	25
Fórmula	C ₃₀ H ₁₈ C ₁₆ N ₂	C ₁₆ H ₁₈ O ₂	C ₉ H ₉ O ₂
Peso molecular	619.16	242.30	149.16
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c	Pc
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
α, Å	8.87680(20)	10.14990(70)	9.89300(50)
b, Å	34.75770(90)	9.53660(59)	4.91210(29)
c, Å	10.13370(29)	14.87260(90)	11.03800(40)
temperatura, K	298	298	173.0
α, grad.	90.0	90.0	90.0
β, grad.	113.5005(12)	99.5054(38)	115.6474(31)
γ, grad.	90.0	90.0	90.0
volumen, Å ³	2867.290(132)	1419.836(158)	483.548(43)
Z	4	4	2
Tamaño, mm	0.2 × 0.1 × 0.1	0.05 × 0.175 × 0.175	0.35 × 0.175 × 0.05
Rango de ángulo θ, grad.	3.5 to 27.5	4.3 to 27.5	3.7 to 27.5
	-11 ≤ h ≤ 11	-12 ≤ h ≤ 13	-12 ≤ h ≤ 11
Rango de Índices	-33 ≤ k ≤ 44	-11 ≤ k ≤ 12	-6 ≤ k ≤ 6
	-12 ≤ l ≤ 13	-19 ≤ l ≤ 19	0 ≤ l ≤ 14
Reflexiones Colectadas	17695	28138	2072
Reflexiones Únicas (Rint)	6224 (0.0953)	3184 (0.1488)	1160 (0.1469)
ρ _{calc} (mg/mm ³)	1.434	1.133	1.024
Datos / Restricciones / Parámetros	6224 / 0 / 343	3184 / 2 / 175	1160 / 2 / 135
Índice R [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ =0.0724	R ₁ =0.0950	R ₁ =0.0466
	wR ₂ =0.1669	wR ₂ =0.1850	wR ₂ =0.0868
Índices R (todos los datos)	R ₁ =0.1491	R ₁ =0.1613	R ₁ =0.0613
	wR ₂ =0.2082	wR ₂ =0.2156	wR ₂ =0.0941
bondad de ajuste en F ² (S)	1.023	1.128	1.008
Pico Máximo en la densidad residual (e ⁻ Å ⁻³)	0.451	0.365	0.182
Hueco Máximo en la densidad residual (e ⁻ Å ⁻³)	-0.402	-0.217	-0.158

Tabla A14. Datos cristalográficos para los compuestos **26***, **28** y **31**.

Parámetros	26	28	31
Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₁₄ O ₂	C ₁₃ H ₁₄ O ₃	C ₁₁ H ₇ N ₁
Peso molecular	166.21	218.24	153.18
Longitud de onda (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Grupo Espacial	R3	Pbca	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Sistema cristalino	Trigonal	Ortorrómico	Ortorrómico
<i>a</i> (Å)	22.41360(80)	15.77230(29)	16.73690(170)
<i>b</i> (Å)	22.41360(80)	5.86340(10)	4.01600(40)
<i>c</i> (Å)	6.38650(20)	25.80830(50)	12.05530(100)
α (°)	90.0000	90.0000	90.0000
β (°)	90.0000	90.0000	90.0000
γ (°)	120.0000	90.0000	90.0000
Volumen (Å ³)	2778.541(165)	2386.719(76)	810.302(133)
<i>Z</i>	9	8	4
Tamaño del cristal (mm)	0.3 x 0.25 x 0.1	0.35 x 0.1 x 0.15	0.2 x 0.1 x 0.05
Coefficiente de Absorción (mm ⁻¹)	0.061	0.086	0.074
Rango de θ para la colección de los datos (°)	2.910 to 27.485	2.910 to 27.485	2.910 to 27.485
Rango de los índices de Miller.	-29 ≤ <i>h</i> ≤ 14 0 ≤ <i>k</i> ≤ 29 -8 ≤ <i>l</i> ≤ 8	-20 ≤ <i>h</i> ≤ 20 -7 ≤ <i>k</i> ≤ 7 -33 ≤ <i>l</i> ≤ 33	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 21 -5 ≤ <i>k</i> ≤ 4 -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Reflexiones colectadas	2812	43463	7729
Reflexiones Únicas (<i>R</i> _{int})	2812 (0.0657)	2708 (.0592)	1709 (0.0991)
<i>D</i> (mg/m ³)	0.894	1.214	1.256
Datos/ Parámetros / Restricciones	2812 / 121 / 1	2708 / 152 / 1	1709 / 109 / 1
Bondad del ajuste sobre F ²	0.969	1.045	1.116
Índices <i>R</i> finales	<i>R</i> ₁ = 0.0491 <i>wR</i> ₂ = 0.1155	<i>R</i> ₁ = 0.0490 <i>wR</i> ₂ = 0.1162	<i>R</i> ₁ = 0.0592 <i>wR</i> ₂ = 0.1231
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> ₁ = 0.1057 <i>wR</i> ₂ = 0.1304	<i>R</i> ₁ = 0.0821 <i>wR</i> ₂ = 0.1348	<i>R</i> ₁ = 0.0961 <i>wR</i> ₂ = 0.1389
Pico Máximo en la densidad residual (\bar{e} Å ⁻³)	0.159	0.139	0.193
Hueco Máximo en la densidad residual (\bar{e} Å ⁻³)	-0.126	-0.144	-0.190

* Las constantes cristalográficas son idénticas a las previamente reportadas en la referencia 113.

Tabla A15. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **23** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	Tipo
C30-H30...N1 ⁱ	0.98	2.34	3.206(5)	147.5	Cl ₃ C-H...N
C29-H29...N2 ⁱⁱ	0.98	2.49	3.376(6)	151.0	Cl ₃ C-H...N
C20-H20...Cl2 ⁱⁱ	0.93	2.84	3.636(4)	144.4	C-H...Cl
C1-H1...Cl3 ⁱⁱⁱ	0.93	2.95	3.875(4)	173.7	C-H...Cl

Códigos de Simetría: (i) -x-1,y,z; (ii) -x+1,-y,-z-1; (iii) x+1,y,z.

Tabla A16. Parámetros geométricos de los puentes de halógeno en la estructura de **23**.

Interacción	Cg	Cl...Cg (Å)	Cl-Perp (Å)	γ (°)	C-Cl...Cg (°)	C...Cg (Å)
C29-Cl3	(C12- C17) ⁱⁱ	3.340(3)	-3.315	7.00	166.56(19)	5.046(5)
C30-Cl6	(C4- C9) ⁱ	3.918(2)	-3.561	24.65	160.74(17)	5.608(5)

Códigos de Simetría: (i) 1-x,-y,-z; (ii) x,y,z.

Tabla A17. Geometría de Interacciones entre anillos en la estructura de **23**.

Cg(I)	Cg(J)	Cg- Cg(Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	CgI_Perp(Å)	CgJ_Perp(Å)	deslizamiento	Tipo
(C12- C17)	(C12- C17) ⁱ	4.892(3)	0	43.5	43.5	3.5498(18)	3.5497(18)	3.366	cara- cara
(N1- C9)	(C23- C28) ⁱ	3.706(3)	6.0(2)	18.9	24.4	3.3744(17)	3.5055(19)		cara- cara
(C23- C28)	(C4- C9) ⁱⁱ	4.946(3)	78.1(2)	9.0	87.1	-0.2500(19)	-4.8841(19)		borde -cara

Códigos de Simetría: (i) 2-x,-y,-1-z; (ii) 3/2-x,-1/2+y,-1/2-z

Tabla A18. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **24**(Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	
O1-H1...O2 ⁱ	0.68(6)	2.18(6)	2.839(3)	164(7)	O-H...OH
O2-H2...O1 ⁱⁱ	0.86(2)	1.98(3)	2.799(3)	157(5)	O-H...OH

Códigos de Simetría: (i) $x, -y+1/2, z+1/2$; (ii) $-x, y-1/2, -z+1/2$.

Tabla A19. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **25**(Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	
O1-H1...O2 ⁱ	1.01(6)	0.70(5)	2.780(3)	165(5)	O-H...OH
O2-H2A...O1 ⁱⁱ	0.70(5)	2.05(6)	2.745(3)	173(5)	O-H...OH

Códigos de Simetría: (i) $x-1, y+1, z-1$; (ii) $x+1, y-2, z+1$.

Tabla A20. Geometría de Puentes de hidrógeno en la estructura de **31** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	
C(10)-H(10)...N(1) ⁱ	0.93	2.45	3.369(4)	170	\equiv C-H...N

Códigos de Simetría: (i) $x+y+1/3, -x+2/3, z-1/3$.

Tabla A21. Geometría de Interacciones entre anillos en la estructura de **31**.

Cg(I)	Cg(J)	Cg- Cg(Å)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	CgI_Perp(Å)	CgJ_Perp(Å)	deslizamiento	Tipo
(N1- C8a)	(C5a- C8a) ⁱ	3.930(2)	0.4(2)	27.6	27.6	-3.4830(17)	3.4836(19)		cara- cara
(N1- C8a)	(C5a- C8a) ⁱⁱ	5.322(3)	0.4(2)	48.9	49.2	3.4743(17)	-3.5011(18)		
(N1- C8a)	(N1- C8a) ⁱⁱ	4.016(2)	0	29.6	29.6	3.4923(17)	-3.4923(17)	1.983	cara- cara
(C5a- C8a) ⁱ	(C5a- C8a) ⁱ	4.016(3)	0	30.0	30.0	3.4787(18)	-3.4788(18)	2.007	cara- cara
(N1- C8a)	(C5a- C8a) ⁱⁱⁱ	5.896(2)	55.0(2)	40.8	85.1	-0.5068(18)	4.4642(17)		borde -cara

Códigos de Simetría: (i) $x, 1+y, z$; (ii) $x, -1+y, z$; (iii) $-x, 1-y, -1/2+z$

Tabla A22. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en la estructura de **28** (Å y grados).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D- H...A	
O3-H3...O3 ⁱ	0.915(19)	2.20(2)	3.0985(8)	167(4)	O-H...OH
C12-H12B...O1 ⁱⁱ	0.96	2.85	3.662(2)	143.1	C-H...O=C
C13-H13B...O1 ⁱⁱ	0.96	2.57	3.464(2)	154.4	C-H...O=C
C12-H12B...O1 ⁱⁱⁱ	0.96	2.67	3.628(2)	173.6	C-H...O=C

Códigos de Simetría: (i) $-x+1/2, y-1/2, z$; (ii) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; (iii) $x, -y+3/2, z+1/2$.

Tabla A23. Parámetros de Desviación “Puckering” para **3**, **4** y estructuras relacionadas.

Anillo / Frag.	Anillo A					Anillo D				
	Conformación ^a	Q2(Å)	Q3(Å)	$\Phi(^{\circ})$	Descriptor	Conf.	Q2(Å)	Q3(Å)	$\Phi(^{\circ})$	Descriptor
1(A) 3	Media silla (1,3-diplanar)	0.389	0.258	37.6	H 1 α 2 β	Media Silla	0.465(8)	---	189.6(12)	T 13 β 14 α
1(B) 3	Media Silla	0.361	0.234	23.9	H 1 α 2 β	Media Silla	0.453(8)	---	195.2(12)	T 13 β 14 α
2(A) 3	Media Silla	0.366(11)	0.245(11)	33.5(17)	H 1 α 2 β	Media Silla	0.475(9)	---	189.7(12)	T 13 β 14 α
2(B) 3	Sobre	0.365(10)	0.244(10)	11.5(15)	E 1 α	Media Silla	0.436(10)	---	192.5(14)	T 13 β 14 α
1(A) 4	Media silla (1,3-diplanar)	0.383(7)	0.258(7)	35.1(11)	H 1 α 2 β	Sobre	0.473(5)	---	188.2(7)	E 13 β
1(B) 4	Sobre (1,3-diplanar, Media silla)	0.342(6)	0.238(6)	21.1(10)	E 1 α	Media Silla	0.440(6)	---	194.8(9)	T 13 β 14 α
2(A) 4	Sobre (Media silla)	0.382(7)	0.228(6)	10.1(10)	E 1 α	Media Silla	0.476(6)	---	189.0(8)	T 13 β 14 α
2(B) 4	Media silla (1,3-diplanar)	0.384(12)	0.243(12)	38.4(19)	H 1 α 2 β	Sobre	0.470(6)	---	186.5(8)	E 13 β

CEGHOL	Media Silla	0.3975	0.2299	14.0899	H 1 α 2 β	Sobre	0.4740	---	187.3982	E 13 β
CEGHUR	Sobre	0.3932	0.2349	12.9345	E 1 α	Sobre	0.4797	---	186.8259	E 13 β
CEGJAZ*	Sobre	0.3759	-0.2566	7.1682	E 1 α	Sobre	0.4804	---	187.9080	E 13 β
CEGJAZ01	Sobre	0.382(3)	0.257(3)	8.4(4)	E 1 α	Media Silla	0.475(2)	---	189.4	T 13 β 14 α
CEGJED	Sobre	0.3801	0.2446	14.4477	E 1 α	Media Silla	0.4701	---	190.9523	T 13 β 14 α
CEGJIH	Sobre	0.3692	0.2525	10.1373	E 1 α	Sobre	0.4925	---	188.7583	E 13 β
CEGJON	Sobre	0.3891	0.2482	9.7144	E 1 α	Media Silla	0.4709	---	190.5883	T 13 β 14 α
NORGES01*	1,3-diplanar	0.3790	-0.2529	27.51	S 1 α 2 β	Sobre	0.4872	---	186.9955	E 13 β
NORGES10	1,3-diplanar	0.3702	0.2579	28.1275	S 1 α 2 β	Sobre	0.4810	---	186.5037	E 13 β
SORCEH*	Sobre	0.343(10)	-0.251(10)	15.9	E 1 β	Media Silla	0.483(8)	---	189.5	T 13 β 14 α

Tabla A24. Parámetros de Desviación “Puckering” para **5** y estructuras relacionadas.

Anillo / Frag. CSD REFCODE	Anillo A				Anillo D					
	Conformación ^a	Q2(Å)	Q3(Å)	$\Phi(^{\circ})$	Descripto r	Conformació n	Q2(Å)	Q3(Å)	$\Phi(^{\circ})$	Descripto r
1 5	Sobre	0.372(11)	0.235(11)	129.0(17)	E 1 α	Sobre	0.471(8)	----	188.8(11)	E 13 β
1' 5	Sobre	0.382(9)	-0.260(9)	256.9(13)	E1 α	Sobre	0.478(8)	----	185.1(11)	E13 β
AQAXUM	Sobre (Media Silla)	0.371(7)	0.241(7)	161.0(11)	E1 α	Media Silla	0.429(6)	---	189.2(9)	T 13 β 14 α
BAXMEO	Media Silla (Sobre)	0.437 ^b	53.031 ^b	18.101 ^b	H 1 α 2 β	Media Silla		---		T 13 β 14 α
BOKVUS*	Media Silla	0.3531	-0.2432	207.9625	H 1 α 2 β	Media Silla	0.4309	---	16.1855	T 13 β 14 α
BUGYAD	Media Silla (Sobre)	0.3707	0.2793	19.8346	H 1 α 2 β	Media Silla	0.4819	---	194.4072	T 13 β 14 α
DXANBU	Media Silla (1,3-diplanar)	0.3901	0.2363	26.7799	H 1 α 2 β	Media Silla	0.4206	---	205.8825	T 13 β 14 α
EDETOX*	Media Silla (1,3-diplanar)	0.308(4)	-0.209(4)	87.6(7)	H 1 α 2 β	Sobre	0.485(4)	---	149.7(4)	E 13 β
EHGONE	Media Silla (1,3-diplanar,	0.3744	0.3744	15.9514	H 1 α 2 β	Sobre	0.4700	---	186.2473	E 13 β

	Sobre)									
FANNIR	Sobre	0.367(3)	-0.252(3)	185.5(5)	E 1 β	Media Silla	0.461(2))	---	190.7(3)	T 13 β 14 α
FANNOX-1	Sobre	0.374(9)	0.245(10))	9.6(15)	E 1 α	Media Silla	0.441(9))	---	196.6(12))	T 13 β 14 α
FANNOX-2	Media Silla (1,3-diplanar, Sobre)	0.385(10)	0.269(10)	24.1(14)	H 1 α 2 β	Media Silla	0.455(9)	---	191.5(12)	T 13 β 14 α
FAYWEH-1	Sobre	0.366(4)	-0.269(4)	191.8(6)	E 1 β	Media Silla	0.461(4)	---	194.9(5)	T 13 β 14 α
FAYWEH-2	Media Silla (1,3-diplanar)	0.394(4)	0.257(4)	29.5(6)	H 1 α 2 β	Media Silla	0.455(3)	---	193.0(5)	T 13 β 14 α
FLESTR	Media Silla (Sobre 2 β)	0.4089	0.2716	38.0679	H 1 α 2 β	Sobre	0.4717	---	187.1373	E 13 β
FUMQEJ-1	Media Silla (1,3-diplanar)	0.391(7)	0.250(7)	34.6(10)	H 1 α 2 β	Sobre	0.484(6)	---	185.2(7)	E 13 β
FUMQEJ-2	Media Silla (1,3-diplanar)	0.378(7)	0.245(7)	32.6(10)	H 1 α 2 β	Sobre	0.498(6)	---	180.5(8)	E 13 β
HMNPYP	Media Silla (1,3-diplanar, Sobre)	0.3139	0.2054	37.3658	H 1 α 2 β	Media Silla	0.4602	---	190.2764	T 13 β 14 α
HNETHS	Sobre	0.3507	0.2329	12.7366	E 1 α	Sobre	0.4249	---	178.3781	E 13 β
JIGFAG-1	Media Silla (1,3-diplanar,	0.383(7)	0.253(7)	27.8(11)	H 1 α 2 β	Sobre	0.476(6)	---	185.1(8)	E 13 β

	Sobre))			
JIGFAG-2	Media Silla (1,3-diplanar, Sobre)	0.356(7)	0.235(7)	34.1(11)	H 1 α 2 β	Media Silla	0.462(6)	---	190.9(9)	T 13 β 14 α
MARHIY	1,3-diplanar	0.410(3)	0.227(3)	273.7(4)	S 1 α 2 β	Sobre	0.485(3)	---	215.6(4)	E 13 β
MBSEST10	Sobre	0.492 ^b	55.619 ^b	46.5455 ^b	E 1 α	Sobre		---		E 13 β
MUXYAG	Media Silla	0.371(5)	0.269(5)	152.0(8)	H 1 α 2 β	Sobre	0.479(4)	---	42.0(5)	E 13 β
NANDRS-1	Media Silla	0.3794	0.2992	26.6446	H 1 α 2 β	Media Silla	0.4723	---	194.9000	T 13 β 14 α
NANDRS-2	Media Silla (Sobre)	0.3783	0.2775	24.3287	H 1 α 2 β	Media Silla	0.4525	---	191.5342	T 13 β 14 α
NETIND01	Media Silla (1,3-diplanar)	0.380(3)	0.243(3)	26.1(4)	H 1 α 2 β	Sobre	0.481(3)	---	184.7(4)	E 13 β
NETIND02 *	Media Silla (1,3-diplanar)	0.387(3)	0.245(3)	93.1(4)	H 1 α 2 β	Sobre	0.479(3)	---	6.8(3)	E 13 β
NETIND	Media Silla (1,3-diplanar)	0.3882	-0.2542	154.1560	H 1 α 2 β	Sobre	0.4799	---	186.5236	E 13 β
NEYANO	Sobre	0.3833	-0.2350	169.9222	E 1 α	Sobre	0.4582	---	186.8748	E 13 β
NOTEST01 -1	Media Silla (1,3-diplanar, Sobre)	0.373(6)	0.232(6)	39.8(9)	H 1 α 2 β	Sobre	0.446(6)	---	188.8(8)	E 13 β

NOTEST01 -2	1,3-diplanar	0.395(6)	0.224(6)	20.3(9)	S 1 α 2 β	Sobre	0.468(6))	---	188.9(9)	E 13 β
NOTEST-1	Media Silla (Sobre)	0.3672	-0.3470	81.5403	H 1 β 2 α	Sobre	0.4887	---	187.4229	E 13 β
NOTEST-2	Sobre	0.3975	0.2560	17.3497	E 1 α	Sobre	0.4688	---	188.2021	E 13 β
NPRGDO	Media Silla (Sobre)	0.3460	0.2407	21.4156	H 1 α 2 β	Sobre	0.4702	---	188.2426	E 13 β
PRETPG	Media Silla	0.3682	-0.2621	154.1509	H 1 β 2 α	Media Silla	0.4617	---	190.7042	T 13 β 14 α
QEQPAE	Media Silla	0.360(3)	0.264(3)	30.7(5)	H 1 α 2 β	Sobre	0.467(3))	---	184.7(4)	E 13 β
RUXKUQ	Media Silla (Sobre)	0.393(3)	0.241(3)	0.241(3)	H 1 α 2 β	Media Silla	0.430(2))	---	194.7(3)	T 13 β 14 α
TEJFOD	Sobre	0.387(6)	0.234(6)	12.1(9)	E1 α	Sobre	0.458(5))	---	186.4(7)	E 13 β
VABQAS*	Sobre	0.396(3)	-0.273(3)	199.7(4)	E1 α	Media Silla	0.445(3))	---	10.9(4)	T 13 β 14 α
XNANDB	Sobre	0.3886	0.2541	13.8821	E1 α	Media Silla	0.4211	---	206.2359	T 13 β 14 α

* Estas estructuras tienen la configuración absoluta opuesta a la natural.

^a La conformación(es) hacia la cual se distorsionan está en paréntesis (ver sección 6.2.1 página 100).

^bEstos valores se calcularon usando la aplicación de Shinya Fushinobu para calcular parámetros de Desviación de Cremer y Pople.

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 15.

Se emplearon restricciones para fijar la distancia de enlace entre los oxígenos e hidrógenos de los OH en la posición 17 y 3 ($0.85(3) \text{ \AA}$). La posición y desplazamiento isotrópico del OH(17) en el caso de la primera molécula se refina libremente. Como se menciona en el texto la estructura contiene huecos y aunque el análisis por TGA es consistente con la pérdida de 8 moléculas de agua por celda unitaria, al tratar de incluir los átomos de oxígeno del agua en el modelo se observan desplazamientos isotrópicos y anisotrópicos muy grandes en posiciones cercanas al fragmento esteroidal como se muestra en la figura A1.

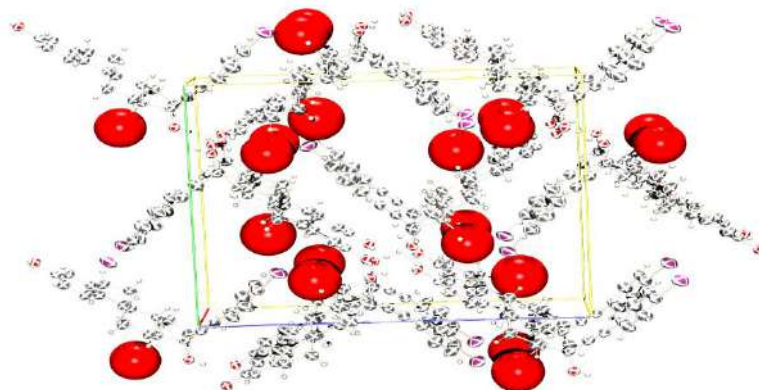


Figura A1. Modelo de la celda unitaria en la estructura de 15, los círculos rojos corresponden a dos átomos de oxígeno cristalográficamente distintos.

Por lo anterior, se empleó también la rutina SQUEEZE para obtener la contribución de la fracción desordenada a los factores de estructura, en dos volúmenes de 268 \AA^3 por celda unitaria, conteniendo un total de $29 e^-$ cada uno, con una posición promedio de $-0.032 \ 0.250 \ 0.000$ y $-0.042 \ 0.750 \ 0.500$ (x y z).

Detalles en el Refinamiento de la estructura cristalina del compuesto 26.

La posición y desplazamiento isotrópico del hidrógeno del grupo OH(17) se refinó libremente. La región desordenada en la estructura del compuesto **26** también fue tratada con PLATON, encontrándose siete porciones con densidad electrónica, uno de estos volúmenes contiene $39 e^-$, y existen 6 áreas con $3 e^-$. Sin embargo como se muestra en la figura **Esquema A1**. Varias de estas áreas se encuentran cerca del hueco central por lo

que el total de la densidad electrónica se emplea para postular la ocupación de 1 CHCl_3 (58 e⁻). El fragmento de 4-yodoetnilbenceno presentó un desorden con una ocupación refinada de 52 % y 48 %. Para obtener un refinamiento estable fue necesario limitar el desplazamiento anisotrópico de los átomos del anillo para que fueran consistentes con el modelo de cuerpo rígido. Se emplearon restricciones para que las distancias y ángulos (1,2 y 1,3) de enlace fueran iguales para los dos fragmentos.

Esquema A1. Volumen desordenado de la estructura de **26**.

Posición promedio (x, y, z)	Volumen (Å ³)	Electrones
0.000, 0.000, 0.037	620	39
0.883 0.601 0.094	10	3
0.282 0.883 0.260	10	3
0.399 0.282 0.427	10	3
0.117 0.399 0.593	10	3
0.718 0.117 0.760	10	3
0.601 0.718 0.927	10	3

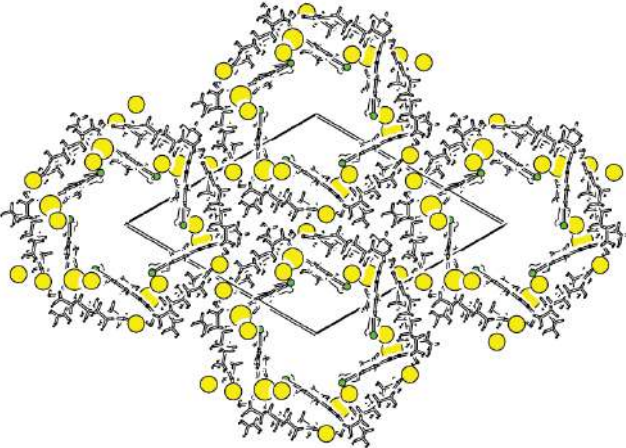


Tabla A25. Datos cristalográficos para los compuestos **15** y **33**.

Compuesto	33	15
Fórmula	C ₂₇ H ₃₁ I ₁ O ₂	C ₂₆ H ₂₇ I ₁ O ₂
Peso molecular	514.42	498.38
Grupo espacial	P6 ₁	P2 ₁ 2 ₁
Sistema Cristalino	Hexagonal	Ortorrómico
a, Å	25.9881(16)	7.3427(2)
b, Å	25.9881(16)	17.0392(4)
c, Å	7.4379(4)	20.6540(5)
temperatura, K	173(2)	298(2)
α, grad.	90	90.0
β, grad.	90	90.0
γ, grad.	120	90.0
volumen, Å ³	4350.4(7)	2584.10(11)
Z	6	4
Tamaño, mm	0.3 x 0.275 x 0.225	0.25 x 0.25 x 0.175
Rango de ángulo θ, grad.	3.1 to 27.5	2.9 to 27.5
	-33 ≤ h ≤ 24	-9 ≤ h ≤ 8
Rango de Índices	-21 ≤ k ≤ 33	-22 ≤ k ≤ 21
	-9 ≤ l ≤ 9	-26 ≤ l ≤ 22
Reflexiones Colectadas	16366	16039
Reflexiones Únicas (Rint)	5188 (0.0223)	5812 (0.032)
ρ _{calc} (mg/mm ³)	1.571	1.281
Datos / Restricciones / Parámetros	5188 / 115 / 349	5812 / 0 / 271
Índice R [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0941	R ₁ = 0.0500
	wR ₂ = 0.2677	wR ₂ = 0.1267
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1074	R ₁ = 0.0676
	wR ₂ = 0.2821	wR ₂ = 0.1369
bondad de ajuste en F ² (S)	1.216	1.015
Parámetro de Estructura Absoluta	0.011(14)	-0.021(10)
Pico Máximo en la densidad residual (ē Å ⁻³)	1.970	0.987
Hueco Máximo en la densidad residual (ē Å ⁻³)	-0.551	-1.229

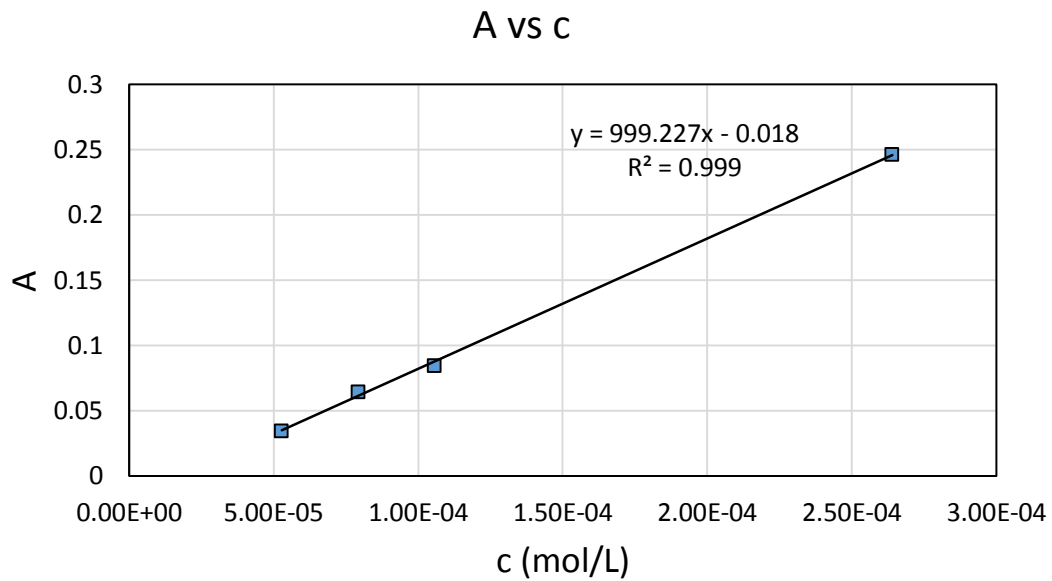


Figura A2. Absorbancia $\lambda=524$ nm para solución de Iodo en Ciclohexano.

Steroidal Wheel-and-Axle Host Type Molecules: Insights from Awkward Shape, Conformation, $Z' > 1$ and Packing

Pedro I. Ramirez-Montes,[†] María E. Ochoa,[†] Rosa Santillan,^{*,†} Daniel J. Ramírez,[‡] and Norberto Farfán[§]

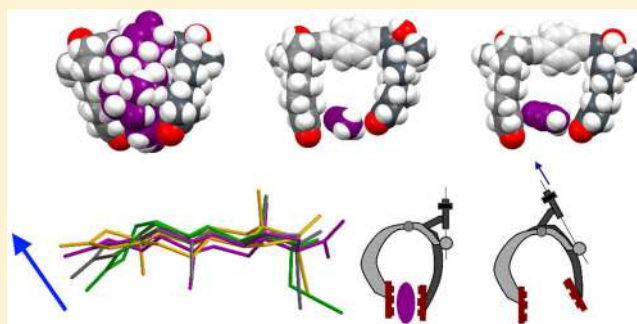
[†]Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apdo. Postal 14-740, 07000, México, D. F., México

[‡]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Prolongación Oriente 6, No. 1009, Colonia Rafael Alvarado, Apartado Postal 215, C.P. 94340 Orizaba, Veracruz, México

[§]Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México, D. F., México

Supporting Information

ABSTRACT: The synthesis and crystal structure of three new molecular rotors derived from levonorgestrel and norethisterone are reported. The conformation, close contacts, and shape characteristics of these molecules exhibiting $Z' = 2$ and the inclusion of solvent molecules were analyzed together with the crystal structures of parent molecules retrieved from the Cambridge Structural Database. For the set of estranes studied, we confirmed that whenever an alternative conformer cannot satisfy the crystallographic symmetry, a second molecule is incorporated in the asymmetric unit resulting in conformational isomorphism ($Z' > 1$). The shape of these molecules could make them interesting as potential hosts.



INTRODUCTION

A recurrent theme in crystal engineering is the balance between anisotropic interactions and close packing.¹ Although close packing² considerations can account for the observed space group distribution for organic structures in the Cambridge Structural Database³ (CSD), anisotropic interactions are determinant for crystal structure.⁴ Investigating which structures do not conform to this could help to understand the forces that drive crystallization;⁵ for example, the inclusion of a guest can alleviate close packing conflicts derived from an awkward molecular shape,⁶ or it can be included because it participates in specific interactions with the host.⁷ In addition, competing directional⁸ interactions that cannot tessellate orthogonally⁹ could result in crystals with more than one molecule inside the asymmetric unit¹⁰ or polymorphs¹¹ as part of a rich structural landscape.¹²

In particular, several factors have been proposed as plausible rationale for the occurrence of $Z' > 1$: (a) Packing problems derived from awkward molecular shapes¹³ (resolved by increasing Z' or clathration); (b) a competition between directional interactions and efficient packing;^{2a} (c) $Z' > 1$ represents modulated or incommensurate structures;¹⁴ (d) molecules organize in stable clusters in solution that are maintained in the crystal structure;¹⁵ (e) several low-lying molecular conformations interconvert in solution, and more than one molecule may crystallize simultaneously for kinetic reasons.¹⁶

Previous reports on molecular rotors¹⁷ have provided additional examples of polymorphism,¹⁸ formation of inclusion complexes,¹⁹ and multiple molecules inside the asymmetric unit.²⁰ To try to address the occurrence of $Z' = 2$ in the crystal structure of steroid derived molecular rotors **3** and **4** that also show the inclusion of small solvent molecules, we analyzed the conformational behavior, close contacts, and the awkwardness of shape of molecules **3–5** together with parent Δ^4 -3-one steroidal structures retrieved from the CSD. Such a reduced set could shed light on correlations not evident upon analysis of larger sets.^{15,21} Also we mention briefly the potential use of the **3–5** as host for small guest molecules. We conclude that for these estranes, $Z' > 1$ probably emerges as a consequence of the homochirality of the molecules and whenever an alternative conformer cannot satisfy the crystallography symmetry, in accordance with previous reports.¹³

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis and Characterization. Compounds **3** and **4** were obtained by Sonogashira cross coupling²² between the appropriate steroid **1** or **2** (1 equiv) and 1,4-diiodobenzene or 2,3-difluoro-1,4-diiodobenzene (0.5 equiv) as outlined in Scheme 1. The desired compounds were obtained in good (ca. 80% (**3**)) 82% (**4**) to moderate (ca. 40% (**5**)) isolated yields

Received: May 27, 2014

Revised: July 9, 2014

Published: July 21, 2014

Scheme 1. Synthesis of Molecular Rotors 3, 4, and 5

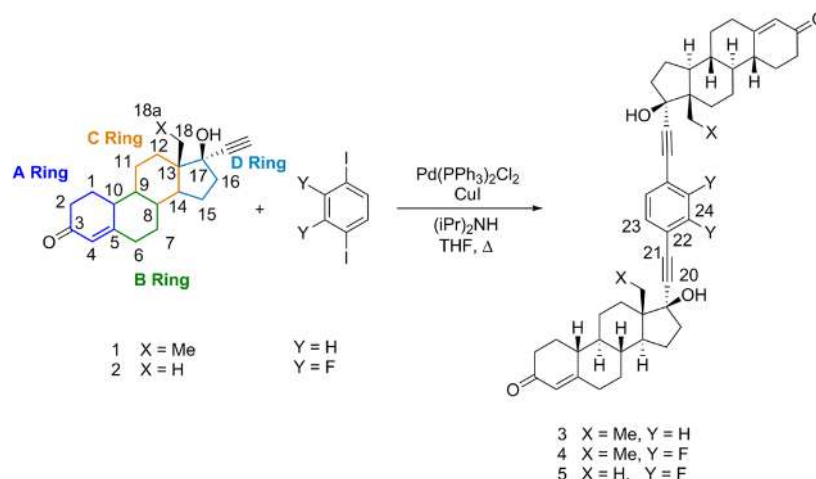


Table 1. Crystallographic Parameters for Compounds 3, 4, and 5

compound	3	4	5
empirical formula	C ₄₈ H ₅₈ O ₄ (CH ₃ CN)	C ₄₈ H ₅₆ F ₂ O ₄ (CH ₃ CN)	C ₄₆ H ₅₂ F ₂ O ₄
formula weight	740.02	776.02	706.90
space group	P2 ₁	P2 ₁	C2
crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
a, Å	13.5242(2)	13.4822(2)	21.2058(7)
b, Å	13.4790(3)	13.4861(2)	17.4701(11)
c, Å	23.9472(5)	24.1921(4)	17.1129(8)
temp, K	298(2)	298(2)	298(2)
α, deg	90.0	90.0	90.0
β, deg	100.9196(11)	96.0156(7)	125.140(2)
γ, deg	90.0	90.0	90.0
vol, Å ³	4286.36(15)	4374.44(12)	5184.3(5)
Z	4	4	4
Z'	2	2	1
crystal size, mm	0.25 × 0.125 × 0.1	0.4 × 0.3 × 0.125	0.37 × 0.2 × 0.15
θ range, deg	3.5–27.5	3.5–27.5	2.91–25.0
index ranges	−16 ≤ h ≤ 16 −16 ≤ k ≤ 16 −29 ≤ l ≤ 29	−17 ≤ h ≤ 17 −17 ≤ k ≤ 17 −27 ≤ l ≤ 31	−24 ≤ h ≤ 25 −20 ≤ k ≤ 20 −20 ≤ l ≤ 20
reflections collected	65369	56076	28859
unique reflections (R _{int})	17170 (0.0852)	19469 (0.0593)	8898 (0.1211)
ρ _{calc} (mg/mm ³)	1.147	1.178	0.906
data/restraints/parameters	17170/5/1012	19469/1/1050	8878/21/492
final R indices [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0938 wR ₂ = 0.2083	R ₁ = 0.0767 wR ₂ = 0.1694	R ₁ = 0.1060 wR ₂ = 0.2651
R indices (all data)	R ₁ = 0.1415 wR ₂ = 0.2320	R ₁ = 0.1203 wR ₂ = 0.1904	R ₁ = 0.1999 wR ₂ = 0.3298
goodness-of-fit on F ² (S)	1.14	1.11	1.03
largest diff peak (e [−] Å ^{−3})	0.265	0.197	0.485
largest diff hole (e [−] Å ^{−3})	−0.283	−0.176	−0.312

along with monocoupling products (around 10%). The structures of compounds 3, 4, and 5 were established by X-ray diffraction and confirmed by ¹H, ¹⁹F, and ¹³C NMR, (ATR)-FTIR, HRMS. ¹³C NMR spectra were assigned by comparison with the data reported for the parent compounds.^{23,24}

Crystallization and Refinement Details. For compound 3, crystals were grown by vapor diffusion of heptane through a solution of the rotor in a mixture of CH₂Cl₂ and acetonitrile, and crystals of 4 were grown from a solution of CHCl₃ and

acetonitrile. Both compounds are isostructural, include one molecule of acetonitrile per compound, and contain two formula units inside the asymmetric unit Z' = 2, with a total of four crystallographically different molecules (Z'' = 4²⁵). Crystals of compound 5 were obtained by slow evaporation from CHCl₃. Details of the refinement of 5 are given in the Supporting Information. The crystal structure of 5 contains considerable voids in the lattice, and for this reason a mixed discrete atom and continuous solvent-area model approach was used (PLATON-SQUEEZE).²⁶ The subsequent full-matrix

least-squares refinement proceeded without problems to give a satisfactory crystal structure (Table 1); additional comments related to the quality of the data sets are appended directly to the CIFs.

Conformation. One of the main differences between the molecular fragments in the asymmetric unit of **3** and **4** is their conformation. The study of this conformational isomerism²⁷ on the steroidal residues was done by ring puckering analysis,²⁸ and the structures were compared with parent steroidal structures available in the CSD in order to investigate the possible correlation between conformational flexibility and a higher tendency to crystallize with $Z' > 1$. In addition, we performed electronic structure calculations²⁹ to characterize the conformations found for **3**.

Crystal structures of compounds **3** and **4** contain two rotor molecules and two of acetonitrile inside the asymmetric unit. As it is generally common to find that different molecules inside the asymmetric unit have a pseudosymmetric relationship,³⁰ a search using Platon, showed³¹ only a local noncrystallographic 4-fold pseudoaxis (RMSD = 0.999 Å). The conformation of the steroidal frameworks for the two molecules present are similar, and the variation arises, as expected from the conformational flexibility of ring A.³² Molecules are classified as first or second throughout the text only in terms of numbering given or retrieved from the CSD. The geometries of the two conformations of **3** observed in the crystal structure were characterized as minima in the potential energy surface by means of a frequency analysis (after H position relaxation), and a full optimization led to the structure shown in Figure 1b (in red), overlaid with the first molecule of **3** inside the asymmetric unit, shown in blue. The largest distortion was found in the alkyne fragments; this is a common feature in this class of compounds,³³ as some calculations have shown that variations around 10° require relatively low energy (<5 kcal/mol). As can be seen from Figure 1c,d, the conformation present in the

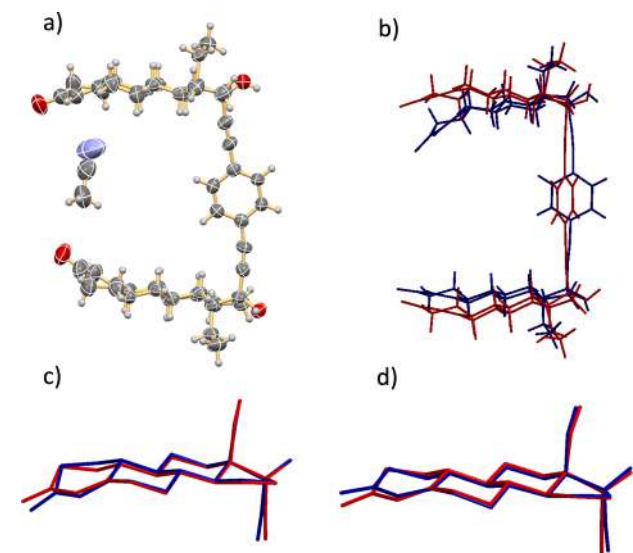


Figure 1. (a) ORTEP diagram for one of the molecules inside the asymmetric unit (molecule 1) in the crystal structure of **3** showing the acetonitrile molecule that fits into the space between the steroidal fragments. (b) Comparison of the X-ray structure (molecule 1) with the optimized structure at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. (c and d) Overlay of the steroidal fragments (second molecule) of X-ray and DFT derived structures.

steroidal fragment is close to the gas phase minimum³⁴ at the B3LYP³⁵/6-31G(d) level of theory. A search in the literature provided several interesting approaches to describe conformational flexibility; thus after considering their relative strengths and weaknesses, we selected the Cremer and Pople puckering parameters; we also decided to measure the distance between the oxygen atom in position 3 and the mean plane of the molecule. The carbonyl group in position 3 constitutes a common hydrogen bond acceptor moiety for all the molecules analyzed (we also measured the distance to O17 for levonorgestrel analogues). Moreover, we anticipated that the changes in position of carbon 3 could provide information about the influence of particular interactions in the conformation observed for a given crystal structure. At some point of the review process, it was clear to us that some assumptions lacked appropriated support and decided to further study the issue. Thus, we calculated also the molecular degrees of flexibility (DOFlex) and the root-mean-square differences of intracyclic torsion angles (RMSD) and compared the results. Figures 2 and 3 resume the results from ring

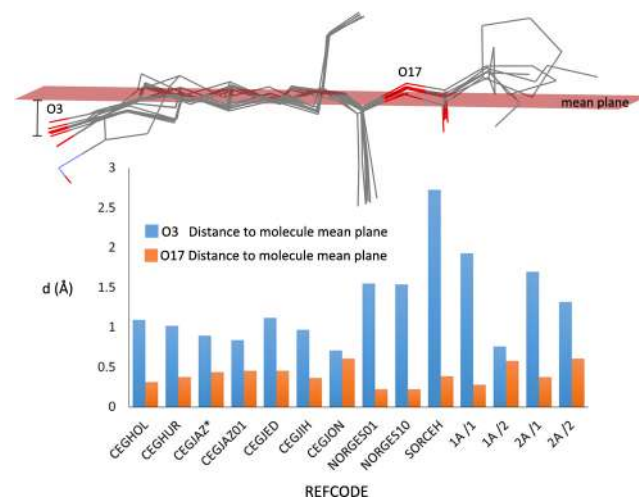


Figure 2. Comparison of the conformation in levonorgestrel analogues reported structures with compounds **3** and **4**. The mean plane of the B and D ring atoms is shown in red.

puckering analysis, and relative position of the hydrogen donor/acceptor portion of the molecule,³² for compounds **3–5** and related structures in tables. The magnitudes of the ring puckering amplitudes are given in great detail in Tables S1 and S2, Supporting Information. We took advantage of the usefulness of the Cremer and Pople puckering parameters to distinguish between an ideal conformation such as a half-chair from a conformation in between half chair, envelope, and twist-boat,³⁶ which originates from the fact that a molecule could acquire an infinite number of conformations.³⁷ The conformation assigned in Tables S1 and S2 and the first color coded in Figure 3 was chosen to give the best match for the torsion angles. The second or third conformation describes the distortion. The descriptor α or β gives an idea of the relative position of the atoms; for example, envelope 1α refers to a molecule with ring A in an envelope conformation that locates the C1 atom below the mean plane of the C2–C10 ring atoms in the α side.

Figures 2 and 3 show similar conformations for rings B, C, and D and large differences in O3 position for various A ring

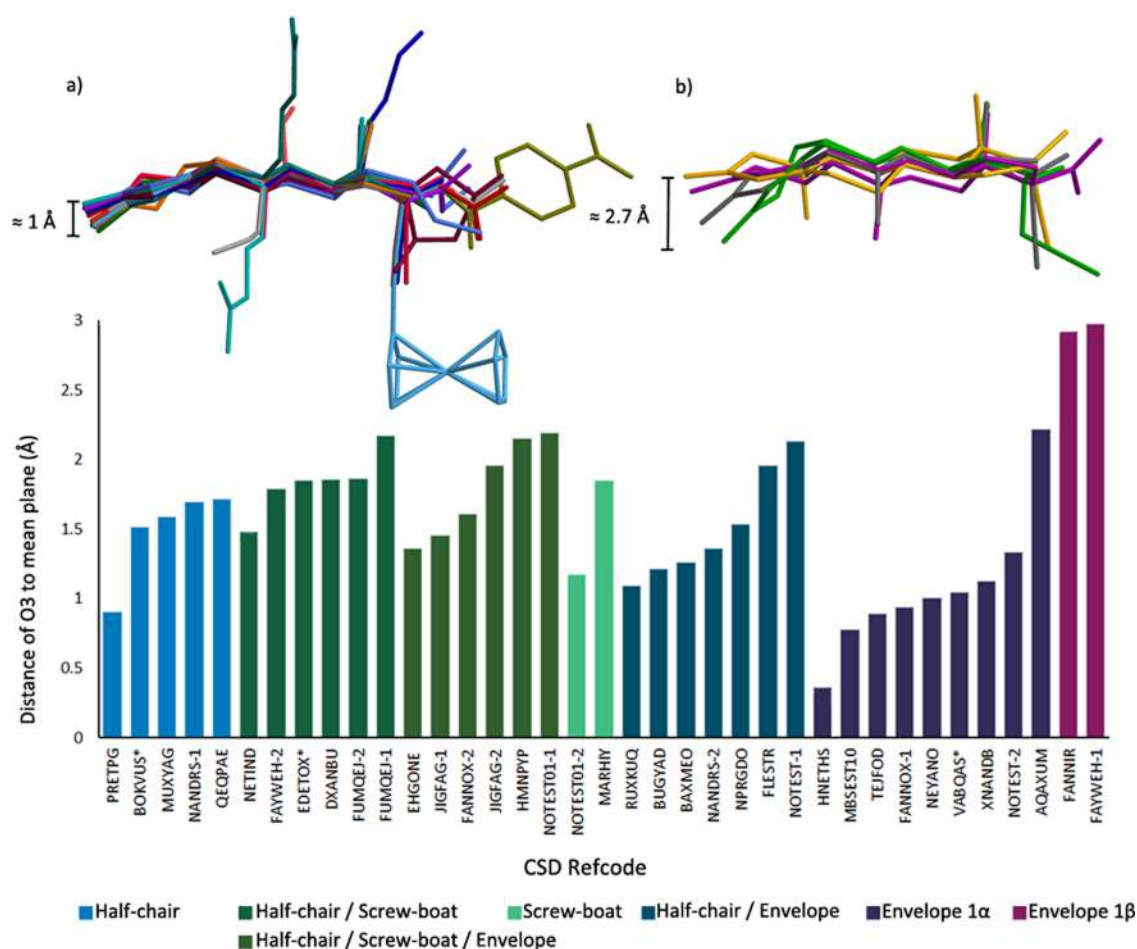


Figure 3. Conformation of ring A against O3 distance to the mean plane in Norethisterone analogues, (a) upper left overlay of half chair and screw boat conformations showing small differences in O3 position of about 1 Å. (b) Upper right conformations in order of increasing O3 distance to the mean plane: orange 1 α envelope (HNETHS 0.358 Å), purple 1 α 2 β half chair (PRETPG, 0.899 Å), gray 1 α 2 β screw boat (MARHIY 1.845 Å), green 1 β envelope (FANNIR 2.913 Å).

conformations. Small conformational changes on ring B and D also influence the orientation of the conventional donor and acceptor hydrogen bond groups. To try to clarify the central role of ring A in defining the position of the O3 atom, the puckering amplitudes Q2(Å) and Q3(Å) were plotted against O3 distance to the mean plane. The results are summarized in Figures S1 and S2, Supporting Information. As expected, if ring A conformation defines the O3 position, some correlation is observed for close to ideal conformations. However, the relative scattering highlights the contribution of other factors confirming the importance of conformational changes in ring B and D. Also it is interesting to note that differences in the D ring between twisted and envelop conformations are difficult to spot by means of visual inspection of Figures 2 and 3, but puckering parameters are suitable for doing so. Figure 2 shows a narrow distribution of conformations, but as seen in Figure 3, there is a wide range of conformational flexibility for ring A, and this difference probably arises because there are comparably less levonogestrel analogues than norethisterone. This conformational flexibility has been found to be relevant for biological activity.^{23,38}

The observed wide conformer distribution besides arising from particular substituents in the steroid³² reflects the influence of intermolecular interactions.³⁹ This can be exemplified by structures that contain $Z' > 1$, as the chemical

identity is the same, but several conformations are observed. See for example the crystal structure of 19-nortestosterone.^{40,41} Energy related arguments for these behavior are well established for other molecules as biphenyls^{34,42} or coordination complexes.⁴³ Computed energies for different conformations in 13-ethylprogestogens²³ provide differences around 2–4 kcal/mol; the typical energy associated with a moderate hydrogen bond is in the range of 4–15 kcal/mol.⁴⁴ The occurrence of $Z' > 1$ in 3 and 4 with relative conformational flexibility contrasts with previous results that show that relatively small, rigid, awkwardly shaped molecules are more prone to exhibit structures with $Z' > 1$,^{21,45} and indicates that this conformational freedom could be important to rationalize $Z' > 1$ occurrence in these cases. For the particular set at hand, the DOFlex number was calculated in accordance with a recent study,^{11a} and the results are summarized in Figure S3 and Table S6, Supporting Information. The results show that both rigid and flexible molecules in these sets can exhibit $Z' > 1$; however, it does not provide much insight into the correlation between molecular conformational flexibility and an impairment or enhancement of the conformational isomerism. These results can be explained considering that the conformational isomerism observed is mainly because local conformational flexibility of ring A, and it does not emerge from overall conformation flexibility that is what the DOFlex number

represents. Nevertheless, we believe that modeling flexibility by its molecular degrees of flexibility is adequate for large CSD studies > 60000 because it is an efficient calculation and is available in several widespread programs.⁴⁶ Recently it was shown that the precalculated molecular geometry information derived from the CSD can be efficiently used to understand the conformational preferences of ring structures and that it can provide an invaluable tool for structure based drug design.⁴⁷ This can be achieved by a pairwise mapping of consecutive bonds in the two rings that are being compared and determining the RMSD of intracyclic torsion angles; the Mogul generated torsion RMSD histogram is shown in Figure S4, and the levonogestrel structure was used as the query. The widespread of the histogram agrees with our observation that a wide range of conformational flexibility for ring A is possible since in the set retrieved by Mogul the root mean differences of torsion angles vary as much as 15°; although the set retrieved by Mogul is not exactly the same, most structures can be classified as estranes. The images shown in Figures S5 and S6, Supporting Information were generated using the superimposing functionality built-in in Mogul. Figure S5 shows that although an almost perfect match is observed for ring A the α and β sides are compared indistinctly. In our opinion, this could hinder the observation that changes in the relative position of O3 are derived also from small changes in the conformations of ring B or C. Figure S6 shows the superposition of two representative conformations when Mogul is selected to separate the retrieved set in four clusters. This can result, for example, in grouping together all envelope conformations making no distinction between an envelope α and β conformation (or E2 α to E10 α). As stated above we believe that the change in the relative position of O3 between these two conformations is an important observation. Nevertheless, we could confirm that the ring tool in Mogul can determine readily if a conformation is unusual or not. This allows one to classify very efficiently (by means of hierarchical agglomerative clustering) the types of conformations present in a given set. These are important attributes, for example, for structure validation or structure-based drug design. It would be interesting to study further a combined approach in which the cluster representative conformations are classified by means of Cremer and Pople puckering parameters.

Close Contacts. In general, one would expect that the hydroxyl groups in 3, 4, and 5 form hydrogen bonds with the carbonyls;⁴⁸ this is the case for molecules 3–5, and most of the structures retrieved although some exceptions arise (see Table S7, Supporting Information for details). This is in contrast to sterols with only one donor/acceptor moiety, in which case the bulkiness of the steroid leads to the incorporation of more than one molecule inside the asymmetric unit or crystallizations in a high symmetry space group.⁴⁹ It has been previously shown that, in general, the high Z' polymorph has the closest contacts⁵⁰ and better packing. Figure 4 shows the scatter plot of C–H...O interactions for compounds 3–5 and parent structures derived from the CSD. The homogeneous distribution indicates to us no preference for closer contacts in the $Z' = 2$ structures examined. Although all the structures correspond to steroids, this effect is absent or masked by the noise induced by variations not present in polymorphs. Also, the mean density (an indirect measure of packing efficiency) is practically the same for the set $Z' = 1$ (1.214 g/cm³) as for the $Z' = 2$ (1.212 g/cm³).

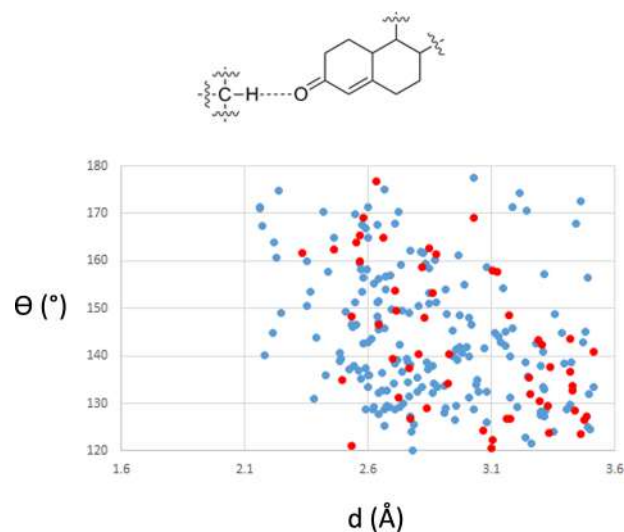


Figure 4. Close contacts of the type C–H...O=C(3). Those corresponding to $Z' = 2$ structures are marked in red.

Awkward Shape. Exposure ratio⁵¹ (E_R) and box occupied space ratio⁵² (R_{box}) have provided a way to get a description about awkwardness of shape of a molecule,²¹ and interesting models and correlations have been derived^{53,54} with the ultimate goal to apply it to crystal structure prediction. We used these two measurements as a way to explore the idea that awkwardly shaped molecules rarely crystallize in simple packing modes⁵⁵ and to determine if there is a particular threshold that triggers $Z' > 1$ between closely related molecules (i.e., structures 3–5 and related structures). Compared with previous studies, all molecules in this set have considerable lower E_R and R_{box} values than the average for the structures compiled in the CSD²¹ and substantially higher free space when compared with the $Z' = 2$ previously reported set. In Figure 5d, the deviation from the line representing a hypothetical box with dimensions $l \times l \times 3l$ gives an idea of the shape of these molecules, and the small cluster around E_R 0.9 corresponds to the molecular gyroscopes reported in this work. The distribution from Figure 5c,d appears homogeneous to us, and does not provide support for the previous idea of difficulties in packing arising from awkward shape. This can be further proven considering that 67% of these structures correspond to the $P2_12_12_1$ space group (Table S7, Supporting Information), as it is well-known that the 2-fold axis is just as good as inversion centers for bringing into close contact two homochiral molecules.^{2a} We observe that for the set of molecules analyzed, the expected hydrogen bonds are present. According to close packing considerations, these awkward chiral molecules pack utilizing 2_1 symmetry elements, so we conclude that for these molecules close packing and directional interactions act in concert.¹

Crystal Structure of Compounds 3 and 5. As expected, the hydrogen bonds between O–H and C=O fragments are present in the crystal structure of compounds 3–5, and in all cases one of the C=O acceptors does not participate in these interactions but in an alternative C–H...O hydrogen bond leaving an OH group without acceptor. In the case of 3 and 4, this leads to the inclusion of one acetonitrile molecule that acts as hydrogen bond acceptor for one of the hydroxyl groups (O–H...N); the position of H17 is also consistent with a bifurcated hydrogen bond between symmetry related O3 and N≡C

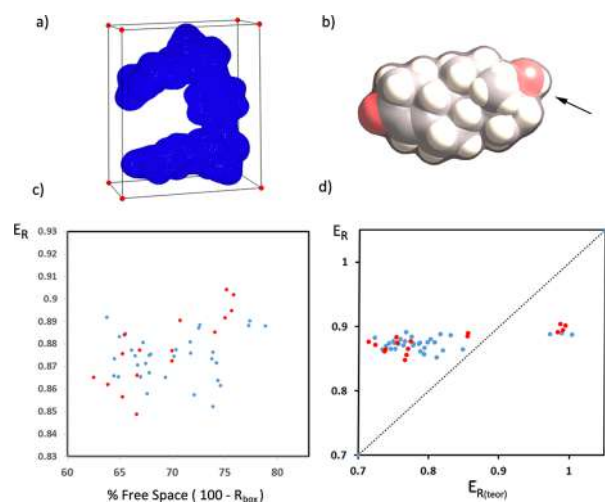


Figure 5. Exposure ratio⁵¹ ($E_R = \text{molecular volume/molecular surface}$) and box occupied space ratio⁵² (R_{box}) provide a descriptor for the shape awkwardness of a molecule.²¹ (a) The size of the box is calculated as the minimum volume box that encloses all the points in the surface of a molecule.⁷² (b) The points represent the surface of a spherically averaged atomic electron density with an isovalue 0.002 au. (promolecule⁷³) represented in translucent gray, wrapping a space filling model. (c) Scatter plot of the percentage of free box volume ($100 - R_{\text{box}}$) plotted against exposure ratio (E_R), showing in red $Z' = 2$ molecules and in blue $Z' = 1$ structures. Both sets show appreciable scatter around diverse E_R and R_{box} values. Some correlation is observed along the diagonal, as both measures seek to give an idea about the shape of the molecules. (d) The calculated E_R against the theoretical $E_{R(\text{theor})}$ representing a box of the same volume as the molecule, but with dimensions $l \times l \times 3l$ ($Z' = 2$ and $Z' = 1$ molecules shown in red and blue, respectively). The deviations from the diagonal represent deviation from an elongated box shape, above the line molecules with a conformation (shape) that exposes more surface than a hypothetical elongated box of the same volume (E_R is the same for equally shaped objects independently of the size).

moieties acting as acceptors. In the case of **5** one of the hydroxyl groups acts both as donor and as acceptor. In all cases, a C–H...O hydrogen bond satisfies the acceptor. Detailed geometrical parameters are given in Tables S3–S5. Figure 6 shows a packing diagram for compound **5**, highlighting in the center an array of dimers in a square 2D net fashion made possible by the H-bond interactions between three molecules described as graph set notation⁵⁶ $R^4_4(28)$ shown in the left. The derived close packing of quasi-spherical dimers, represented as spheres in the bottom right of Figure 6, can be regarded as cubic body-centered. The voids present in the crystal structure of **5** (octahedral holes) are connected because the spherical shape of the dimers is not perfect, and thus the arrangement between sheets is also imperfect; these characteristics are a common packing feature in some discrete metal–organic polyhedron (MOP) structures,⁵⁷ and if modeled as spheres, it is a common feature of a great number of structures in the CSD.⁵⁸

Figures 7 and 8 show the results of the Hirshfeld surface analysis⁵⁹ for the crystal structures of **3**, **4**, and **5** (Figure S8, Supporting Information). The packing information resumed graphically in the fingerprint plots⁶⁰ reveals the similarities, for example, hydrogen bonds (spikes) and the contacts between the central phenylene ring and the steroid α face, which generate the central voxels. The traits that look like wings in the region around $d_e > 1.8$ and $d_i > 1.2$ are due to H...C contacts in

3 to **5**; a short H...H contact is responsible for a third spike, which is only present in the first molecule, and it is relatively less pronounced in **4**. The hydrogen bond between acetonitrile and molecule **3** or **4** is responsible for a spike in the plot for the host and the disperse region around $d_e > 1.4$ and $d_i > 1.4$ in the plot for the guest. Perhaps the more striking result is the similarity in the general shape between plots for the small solvent guests in the case of **3** and **4**, revealing a similar packing role that is not evident from close contacts analysis only. Also, the presence of voids in the lattice is evidenced as long contacts in the region of $d_e > 2.2$ and $d_i > 2.2$, very pronounced for **5**. Compound **5** exhibits disorder in the central phenyl ring that interchanges the position of the fluorine atoms with hydrogen atoms, and the refined occupancies afford an 80:20 ratio. Considering the practically unrestricted rotation around the alkyne axis in the gas phase, the disorder could reflect a dynamical process occurring in the solid or it could emerge from static disorder. The relative amplitude of the displacement parameters for F1 and F1A atoms in the 80% occupied position are elongated toward the direction of motion, suggesting the first cause; however, the thermal ellipsoids in the 20% position display the effect less clearly and are elongated toward the void part of the structure. The issue cannot be resolved merely by looking at the carbon atoms to which the fluorine atoms are bonded (subject of the same motion) because they occupy fully populated sites. It is well established that dynamic processes involving fully populated sites are invisible to standard X-ray diffraction⁶¹ given the spatial and time averaged nature of information obtained and will require the use of solid state NMR, dielectric spectroscopy, or other technique capable of evaluating the rotor's rotational potential in the adequate time scale.¹⁷

Figure 8 shows how the empty space is somehow absorbed by the Hirshfeld surface.⁶² The packing pattern in compounds **3** and **4** can be described as being composed of alternate sheets of hydrophobic and hydrophilic regions (Figure S7, Supporting Information), the host being located in hydrophilic regions; this packing is similar to the one observed for the family of deoxycholic acid hosts.⁶³ Molecular rotors **3**, **4**, and **5** are at first glance more conceptually related to the wheel-and-axle shape family of hosts, but there is a similarity in the packing with the bile acids, although the molecular rotors described herein present axial amphiphilicity instead of face amphiphilicity. This characteristic coupled with the homochiral nature of the molecule, and its inherent conformational flexibility could potentially lead to novel host systems capable of showing selective intercalation of suitable more complex guests.

Concluding Remarks. Previous studies have reported $Z' > 1$ in molecular crystals in general and steroidal structures in particular. In this work we investigated conformation and molecular shape in a set of estrane derivatives in order to find structural traits that could trigger $Z' = 2$. We could not correlate a higher tendency to crystallize with $Z' > 1$ with a particular molecular attribute as conformational flexibility or shape, apart from confirming the already known higher tendency for awkwardly shaped molecules to exhibit $Z' > 1$. As expected from close packing considerations, most of these homochiral molecules employ 2_1 symmetry elements. Also, no particular differences in close contacts in structures with $Z' = 1$ and those with $Z' = 2$ were found. We conclude that in this set of estranes, there is no competition between directional interactions and efficient packing due to the location of donor–acceptor groups and the tendency to crystallize in

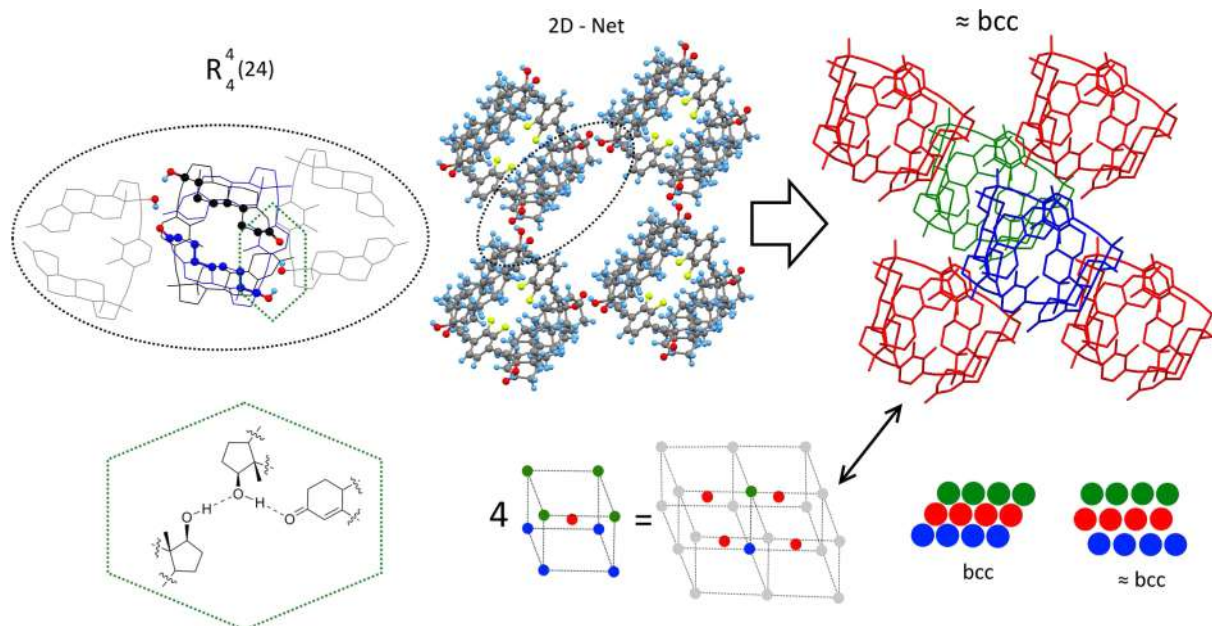


Figure 6. Crystal structure of compound 5; the left part shows the hydrogen bonds between three molecules of 5 that can be described as $R_4^4(24)$ (the central hydroxyl acts both as donor as and acceptor). In the center is shown how molecules of 5 embrace in dimers to form a square two-dimensional net. The next layers are added with an offset, and the result is an imperfect cubic body centered packing. The small illustration on the bottom is intended to show more clearly the packing, given that only six dimers are shown, and these must correspond to four adjacent cells. Some atoms are omitted for clarity.

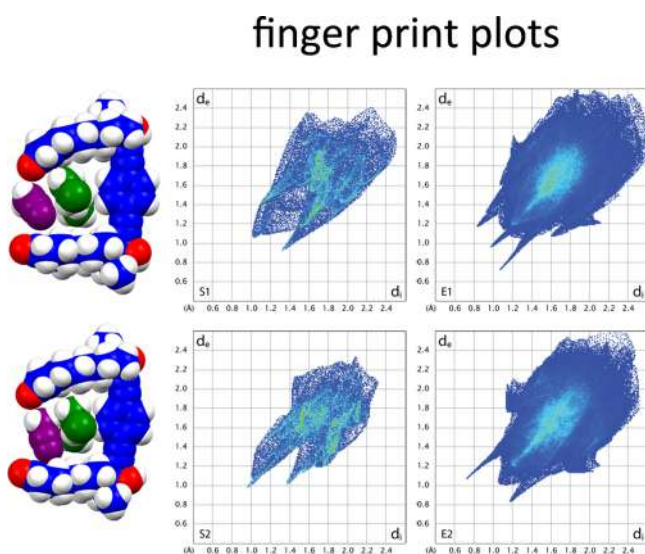


Figure 7. Finger print plots for the crystallographically different molecules in the crystal structure of 3. The space fill representation shows in blue molecular rotors, in purple acetonitrile, and in green neighboring ethyl fragments that fill up the void between steroidal fragments.

$P2_12_12_1$ space group. Conformational synmorphism (disorder) is not always possible resulting in incorporation of a second molecule in the asymmetric unit as conformational isomorphism ($Z' > 1$). Molecular flexibility is a necessary but not sufficient condition to exhibit $Z' > 1$. Whether this is due to particular conditions of crystallization that leads to the formation of particular clusters which are carried to the crystal or merely a kinetic outcome is still to be proved. Briefly, we show that rotors 3, 4, and 5 could be interesting examples of wheel-and-axle shape family of host.

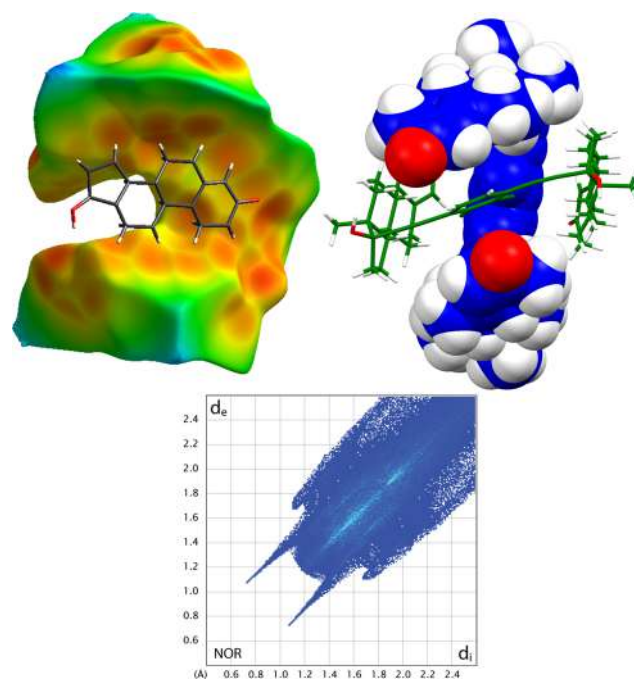


Figure 8. Hirshfeld surface analysis for compound 5, d_e mapped on the Hirshfeld surface showing part of the embrace, fingerprint plot bottom.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. ^1H , ^{13}C , ^{19}F , and two-dimensional NMR spectra were obtained on Jeol 400 and Jeol ECA 500 spectrometers, and signals are reported as δ in ppm for all nuclei referenced from TMS. CDCl_3 was used as solvent in all cases. Infrared spectra were recorded on a Varian FTIR Series 640 ATR. High resolution mass spectra were obtained with an Agilent G1969A spectrometer. Melting points were determined on Electrothermal 9010 and are uncorrected.

Dichloro-bis(triphenylphosphine)palladium(II), copper iodide (I) and 1,4-diiodobenzene are commercially available and were used without further purification. 2,3-Difluoro-1,4-diiodobenzene was prepared as described.⁶⁴ Reagent-grade solvents were dried according to the procedures reported in the literature. Thanks are given to PROQUINA (Productos Químicos Naturales, México) for generous donation of ethisterone and levonorgestrel. X-ray crystal structures were acquired on an Enraf Nonius Kappa-CCD at 298 (K), the first solution was obtained by using the SIR2004⁶⁵ program, and then SHELXL-97⁶⁶ was applied for refinement and output data. All software manipulations were done under the WinGX⁶⁷ environment program, some images were done using Mercury.⁶⁸ Hydrogen atoms attached to carbon atoms were calculated geometrically and refined by a riding model; isotropic *U* factor was set to 1.20 or 1.5 times the *U*_{eq} of the parent atom. Cremer and Pople puckering parameters were calculated with PLATON or Shinya Fushinobu (University of Tokyo) web calculator.⁶⁹ Searches in CSD refers to version 5.34 updated may 2013 and were conducted using ConQuest,⁷⁰ and structures representing cis fusion on rings A–B or B–C were rejected (because the shape of the molecule changes drastically). Structures with refcodes EHNPRG, JUGSEJ10 are not included in the data set. The distance/angle criteria for searching for O–H...O were set to the sum of VdW +0.5 and 100–180°. For C–H...O contacts, VdW +0.8 and 100–180° ranges were used. The molecular surface area and volume were calculated for CSD entries utilizing GEPOL93⁷¹ (van der Waals (VDW) volume/surface used to determine *E*_R). A tight fitting bounding box for each molecule was calculated using the *gdiam*⁷² program, using a set of points representing the promolecular surface having an isovalue 0.002 au equivalent to the VDW surface,⁷³ Figure S5 shows promolecular surface in translucent gray. The calculation of points, images, and Hirshfeld surface analysis were done using Crystal Explorer 3.0⁷⁴ General methodology for the synthesis of compounds 3, 4, and 5: Levonorgestrel (4-estren-17 α -ethynyl-18 α -homo-17 β -ol-3-one or norethisterone 17 β -hydroxy-17 α -ethynyl-4-estren-3-one, 1.00 equiv) and 1,4-diiodobenzene (or 2,3-difluoro-1,4-diiodobenzene, 0.50 equiv) were placed in a dried round-bottom flask followed by the addition of dichloro-bis(triphenylphosphine)palladium(II) (10–4% mol), copper(I) iodide (10% mol), diisopropylamine (1 mL), and freshly distilled THF (25 mL) under nitrogen atmosphere. The mixture was refluxed 8 h and cooled to room temperature; the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride, the organic layer was extracted with ethyl acetate (3 times), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under a vacuum and chromatographed on silica gel.

1,4-Bis[4-estren-17 α -ethynyl-18 α -homo-17 β -ol-3-one]-benzene (3). 4-Estren-17 α -ethynyl-18 α -homo-17 β -ol-3-one (0.50 g, 1.60 mmol), 1,4-diiodobenzene (0.26 g, 0.80 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.067 g, 0.09 mmol), and CuI (0.03 g, 0.16 mmol), diisopropylamine (1 mL), and THF (25 mL). A beige solid (0.47 g, 83%, mp 196–197 °C) was obtained after column chromatography using hexanes: ethyl acetate (1:1) as eluent. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 4H, H23), 5.83 (s, 2H, H4), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 6H, C18a), 0.88 (ddd, J = 22.4, 11.1, 3.8 Hz, 2H, H9). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 200.1(C3), 166.7(C5), 131.6(C23), 124.8(C4), 122.8(C22), 94.9(C20), 85.8-(C21), 82.0(C17), 51.3(C14), 49.1(C9), 48.7(C13), 42.6(C10), 41.1(C8), 39.8(C16), 36.7(C2), 35.6(C6), 31.1(acetone), 30.8(C7), 29.0(C12), 26.7 (C1), 26.4(C11), 22.7(C15), 19.2(C18), 9.8(C18a). FTIR (ATR) ν : 2994, 2928, 2865, 1725, 1673 (C=O), 1619, 1508, 1448, 1365, 1243, 1015, 841, 742 cm⁻¹. HRMS (APCI-TOF) calculated for [C₄₈H₅₈O₄ + H]⁺ *m/z*: 699.4407; found: 699.4401 error –0.98 ppm.

1,4-bis(18 α -Homo-17 β -hydroxy-17 α -ethynyl-4-estren-3-one)–2,3-difluorobenzene (4). 4-Estren-17 α -ethynyl-18 α -homo-17 β -ol-3-one (0.30 g, 0.960 mmol), and 2,3-difluoro-1,4-diiodobenzene (0.17 g, 0.46 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.038 g, 0.054 mmol), CuI (0.017 g, 0.089 mmol), diisopropylamine (1 mL), and THF (25 mL), A pale yellow powder (0.28 g, 82%, mp 190–191 °C) was obtained after column chromatography using hexanes: ethyl acetate (6:4) as eluent. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05(dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 2H, H23), 5.79(s, 2H, H4), 0.84–0.80(m, 3H, H9). ¹³C NMR (126 MHz,

CDCl₃) δ 200.1(C3), 166.8(C5), 151.0(dd, J = 254.7, 14.7 Hz, C24), 127.4(t, J = 2.4 Hz, C23), 124.7(C4), 113.7(dd, J = 9.5, 5.1 Hz, C22), 101.7 (t, J = 1.2 Hz, C20), 81.8(C17), 78.0(t, J = 2.2 Hz, C21), 51.1(C14), 49.0(C9), 48.6(C13), 42.5(C10), 41.0(C8), 39.6(C16), 36.6(C2), 35.5(C6), 30.7(C7), 28.8(C12), 26.6(C1), 26.3(C11), 22.6(C15), 19.1 (C18), 9.65 (C18a). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ –400.81 (s). FTIR (ATR cm⁻¹) ν : 3384 (O–H), 2938, 2869, 1655 (C=O), 1466, 1361, 1259, 1053, 887, 620. HRMS (APCI-TOF) calculated for [C₄₈H₅₆F₂O₄ + H]⁺ *m/z*: 735.4219; found: 735.4218 error –0.166 ppm.

1,4-Bis(17 β -hydroxy-17 α -ethynyl-4-estren-3-one)–2,3-difluorobenzene (5). 17 β -Hydroxy-17 α -ethynyl-4-estren-3-one (0.408 g, 1.367 mmol), 2,3-difluoro-1,4-diiodobenzene (0.25 g, 0.683 mmol), diisopropylamine (1 mL), THF (25 mL), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.025 g, 0.036 mmol), and CuI (0.011 g, 0.058 mmol). A white powder (0.216 g, 44.7%, mp 190–191 °C) was obtained after column chromatography using hexanes: ethyl acetate (85:15) as eluent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 2H, H23), 5.82(s, 2H, H4), 0.95(s, 6H, H18). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200.0(C3), 166.6(C5), 151.2(dd, J = 255.0, 14.7 Hz, C24), 127.4(C23), 124.8(C4), 113.8(dd, J = 9.1, 5.5 Hz, C22), 101.0(C20), 80.5(C17), 78.3(t, J = 2.3 Hz, C21), 49.7(C9), 49.3 and 47.6(C14, C13), 42.7(C8), 41.2(C10), 39.0(C16), 36.6(C2), 35.6(C6), 32.8(C12), 30.8(C7), 26.7(C1), 26.4(C11), 23.1(C15), 13.0(C18). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –134.75. FTIR (ATR cm⁻¹) ν : 3375 (O–H), 2937, 2867, 2166 (C≡C), 1660 (C=O), 1467, 1262, 1066, 883, 830, 566.7. HRMS (APCI-TOF) calculated for [C₄₆H₅₂O₄F₂ + H]⁺ = 707.3906, found = 707.3907, error = –0.0797 ppm.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Complete experimental details for all compounds reported (¹H, ¹³C NMR, HRMS). Hydrogen bond geometries for 3–5, packing diagram of 3 and 4, fingerprint plot for 4. For the structures retrieved and compounds 3 to 5: tables with the puckering parameters, table with the observed hydrogen bond patterns and space groups, scatterplots of puckering amplitudes against O3 distance, DOFlex and torsion RMSD comparison. Some points discussing particular refinement details for structures 3–5 and crystallographic data as CIF files. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: rsantill@cinvestav.mx. Tel: +52 55 57 47 37 25. Web: <http://www.quimica.cinvestav.mx/Directorio/Investigadores/DraSantillanBacaRosa.aspx>.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge financial support from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) and PAPIIT IN-214010, and they thank Xiuhcoatl cluster from CINVESTAV-IPN for the computational resources. R.S. and P.I.R.M. thank the LIA-CONACYT project and Jean-Claude Daran-Directeur de Recherches Emérite CNRS-LCC, Toulouse for X-ray discussion and student exchange. Thanks are given to I. Q. Geiser Cuéllar for mass spectra, Q. Teresa Cortés for NMR spectra, and Marco A. Leyva for help with collection of X-ray data. P.I.R.M. thanks Jean-Claude Daran for help provided to understand some particular aspects of crystallography, to Professor Sariel Har-Peled University of Illinois at Urbana-Champaign for help with the *gdiam* program, to Professor Mark

Spackman University of Western Australia for help with Crystal Explorer, and to Rodrigo Álvarez-Montero CINVESTAV Mexico for help with GEPOL93.

REFERENCES

- (1) Desiraju, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9952–9967.
- (2) (a) Brock, C. P.; Dunitz, J. D. *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1118–1127. (b) Wilson, A. J. C. *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.* **1993**, *49*, 210–212. (c) Kitaigorodskii, A. I. In *Organic Chemical Crystallography*; Consultants Bureau: New York, 1961; pp 12–16, 107.
- (3) Groom, C. R.; Allen, F. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 662–671.
- (4) Aakeroy, C. B.; Champness, N. R.; Janiak, C. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 22–43.
- (5) Brock, C. P. Learning from Outliers. In *Transactions of the American Crystallographic Association Annual Meeting*, Boston, MA, July 28–August 1, 2012; American Crystallographic Association: Buffalo, NY.
- (6) (a) Gao, J.; Bhadbhade, M. M.; Bishop, R. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5746–5756. (b) Stopin, A.; Garcia-Garibay, M. A. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3792–3798. (c) Bishop, R.; Scudder, M. L. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2890–2894.
- (7) Weber, E. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vögtle, F.; Lehn, J.-M., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 6; pp 535–592.
- (8) Anderson, K. M.; Goeta, A. E.; Steed, J. W. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2517–2524.
- (9) (a) Banerjee, R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 999–1009. (b) Centore, R.; Causà, M.; Cerciello, F.; Capone, F.; Fusco, S. *CrystEngComm* **2014** [Online early access]. DOI: 10.1039/C4CE00956H. Published online: June 16, 2014.
- (10) (a) Owczarzak, A. M.; Samshuddin, S.; Narayana, B.; Yathirajan, H. S.; Kubicki, M. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 9893–9898. (b) Lemmerer, A.; Fernandes, M. A. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 2242–2252. (c) Thakuria, R.; Cherukuvada, S.; Nangia, A. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3944–3953. (d) Nichol, G. S.; Clegg, W. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 451–460. (e) Das, D.; Banerjee, R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Chem. Commun.* **2006**, *42*, 555–557.
- (11) (a) Cruz-Cabeza, A. J.; Bernstein, J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2170–2191. (b) Gelbrich, T.; Braun, D. E.; Ellern, A.; Griesser, U. J. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 1206–1217. (c) Dikundwar, A. G.; Pete, U. D.; Zade, C. M.; Bendre, R. S.; Row, T. N. G. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 4530–4534.
- (12) (a) Tothadi, S.; Desiraju, G. R. *Philos. Trans. R. Soc., A* **2012**, *370*, 2900–2915. (b) Price, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2098–2111.
- (13) Steed, J. W. *CrystEngComm* **2003**, *5*, 169–179.
- (14) Bakus, R. C., II; Atwood, D. A.; Parkin, S.; Brock, C. P.; Petříček, V. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2013**, *69*, 496–508.
- (15) Gavezzotti, A. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 389–398.
- (16) Roy, S.; Banerjee, R.; Nangia, A.; Kruger, G. J. *Chem.—Eur. J.* **2006**, *12*, 3777–3788.
- (17) (a) Vogelsberg, C. S.; Garcia-Garibay, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1892–1910. (b) Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281–1376. (c) Jarowski, P. D.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3110–3117.
- (18) Rodríguez-Molina, B.; Ochoa, M. A.; Romero, M.; Khan, S. I.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 5107–5115.
- (19) (a) Rodríguez-Molina, B.; Pozos, A.; Cruz, R.; Romero, M.; Flores, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2993–3000. (b) Czajkowska-Szczykowska, D.; Rodríguez-Molina, B.; Magaña-Vergara, N. E.; Santillan, R.; Morzycki, J. W.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9970–9978. (c) Rodríguez-Molina, B.; Ochoa, M. A.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8554–8565.
- (20) (a) Lemouchi, C.; Vogelsberg, C. S.; Zorina, L.; Simonov, S.; Batail, P.; Brown, S.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13765–13765. (b) Lemouchi, C.; Mézière, C.; Zorina, L.; Simonov, S.; Rodríguez-Fortea, A.; Canadell, E.; Wzietek, P.; Auban-Senzier, P.; Pasquier, C.; Giamarchi, T.; Garcia-Garibay, M. A.; Batail, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7880–7891.
- (21) (a) Anderson, K. M.; Probert, M. R.; Goeta, A. E.; Steed, J. W. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 83–87. (b) Bond, A. D. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2492–2500.
- (22) Schilz, M.; Plenio, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2798–2807.
- (23) Colombo, D.; Ferraboschi, P.; Prestileo, P.; Toma, L. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2006**, *98*, 56–62.
- (24) Sedee, A. G. J.; Beijersbergen van Henegouwen, G. M. J.; Guijt, W.; Haasnoot, C. A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, *16*, 1755–1759.
- (25) van Eijck, B. P.; Kroon, J. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2000**, *56*, 535–542.
- (26) (a) Spek, A. L. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7–13. (b) van der Sluis, P.; Spek, A. L. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1990**, *46*, 194–201.
- (27) Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Clarendon Press: Oxford, 2002; pp 156.
- (28) (a) Cremer, D.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1354–1358. (b) Cremer, D.; Szaba, K. J. Ab initio Studies of Six-Membered Rings, Present Status and Future Developments. In *Conformational Behaviour of Six-Membered Rings: Analysis, Dynamics and Stereo Electronic Effects*; Juaristi, E., Ed.; Wiley-VCH: New York, 1995; pp 59–135.
- (29) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; *Gaussian 03*, Revision C.02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- (30) (a) Kuleshova, L. N.; Antipin, M.Yu.; Komkov, I. V. *J. Mol. Struct.* **2003**, *647*, 41–51. (b) Marsh, R. E. *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.* **1999**, *55*, 931–936.
- (31) Spek, A. L. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2009**, *65*, 148–155.
- (32) Duax, W. L.; Weeks, C. M.; Rohrer, D. C. *Top. Stereochem.* **1976**, *9*, 271–385.
- (33) Toyota, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5398–5424.
- (34) Cruz-Cabeza, A. J.; Liebeschuetz, J. W.; Allen, F. H. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6797–6811.
- (35) (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785–189.
- (36) Boeyens, J. C. A. *J. Cryst. Mol. Struct.* **1978**, *8*, 317–320.
- (37) Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*; John Wiley & Sons, Ltd.: New York, 1991; p 237.
- (38) (a) Crabbé, P.; Schlemper, E. O. *Bull. Soc. Chim. Belges.* **1983**, *92*, 275–287. (b) Mornon, J.-P.; Delettré, J.; Lepicard, G.; Bally, R.; Surcout, E.; Bondot, P. *J. Steroid Biochem.* **1977**, *8*, 51–62. (c) Galdecki, Z.; Grochulski, P.; Wawrzak, Z.; Galdecka, E.; Duax, W. L.; Strong, P. D. *J. Chem. Crystallogr.* **1996**, *26*, 497–502.

- (39) Desiraju, G. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327.
- (40) Precigoux, G.; Busetta, B.; Courseille, C.; Hospital, M. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1975**, *31*, 1527–1532.
- (41) Bhadbhade, M. M.; Venkatesan, K. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, *40*, 1905–1908.
- (42) Brock, P. C.; Minton, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4586–4593.
- (43) Dance, I. *Supramolecular Inorganic Chemistry. In Perspectives in Supramolecular Chemistry: The Crystal as a Supramolecular Entity*; Desiraju, G. R., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 1996; Vol. 2, pp 137–233.
- (44) Steiner, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
- (45) (a) Hao, X.; Chen, J.; Cammers, A.; Parkin, S.; Brock, C. P. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2005**, *61*, 218–226. (b) Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Albesa-Jové, D.; Collings, J. C.; Liu, Z.; Mkhallid, I. A. I.; Thibault, M.-H.; Marder, T. B. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2794–2802.
- (46) Marvin 5.10.1; ChemAxon: Budapest, Hungary, 2012; <http://www.chemaxon.com>.
- (47) Cottrell, S. J.; Olsson, T.; Taylor, R.; Cole, J. C. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 956–962.
- (48) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- (49) Brock, C. P.; Duncan, L. L. *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1307–1312.
- (50) (a) Babu, N. J.; Nangia, A. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 980–983. (b) Plass, K. E.; Kim, K.; Matzger, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9042–9053.
- (51) Gavezzotti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 962–967.
- (52) Motherwell, W. D. S. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 3554–3570.
- (53) Pidcock, E. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2006**, *62*, 268–279.
- (54) (a) Pidcock, E.; Motherwell, W. D. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 611–620. (b) Galek, P. T. A. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 841–849.
- (55) Steiner, T. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2000**, *56*, 673–676.
- (56) (a) Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimoni, L.; Chang, N.-L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1555–1573. (b) Motherwell, W. D. S.; Shields, G. P.; Allen, F. H. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2000**, *56*, 466–473.
- (57) (a) Paul, M.; Adarsh, N. N.; Dastidar, P. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 1331–1337. (b) Furukawa, H.; Kim, J.; Plass, K. E.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8398–8399. (c) Moulton, B.; Lu, J.; Mondal, A.; Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **2001**, *37*, 863–864.
- (58) Motherwell, W. D. S. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1997**, *53*, 726–736.
- (59) Spackman, M. A. *Phys. Scr.* **2013**, *87*, 048103.
- (60) McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60*, 627–668.
- (61) Ratcliffe, C. I. *Rotational & Translational Dynamics In NMR Crystallography*; Harris, R. K., Wasylshen, R. E., Duer, M. J., Eds.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, United Kingdom, 2009; pp 375.
- (62) Fabbiani, F. P. A.; Byrne, L. T.; McKinnon, J. J.; Spackman, M. A. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 728–731.
- (63) Miyata, M.; Sada, K. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 6; Atwood, J. L., Davies, J. E. D., MacNicol, D. D., Vögtle, F., Lehn, J.-M., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp 147–176.
- (64) Rausis, T.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3351–3358.
- (65) Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Casciarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115–119.
- (66) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.
- (67) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.
- (68) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470.
- (69) Cremer-Pople parameter calculator by Shinya Fushinobu. <http://www.ric.hi-ho.ne.jp/asfushi/> (accessed Oct 28, 2013).
- (70) Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *58*, 389–397.
- (71) Pascual-ahuir, J. L.; Silla, E.; I. Tuñon, I. *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 1127–1138.
- (72) Har-peled, S. In *A Practical Approach for Computing the Diameter of a Point Set*, Proceedings of the 17th Symposium on Computational Geometry Medford, MA, pp 177–186, 2001. <http://dl.acm.org/citation.cfm?doid=378583.378662>.
- (73) Mitchell, A. S.; Spackman, M. A. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 933–942.
- (74) (a) Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 19–32. (b) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 378–392.



Synthesis, characterization, and X-ray analysis of new *N,N*-disubstituted-1,4-diazepanes

Pedro I. Ramirez-Montes^a, María Eugenia Ochoa^a, Vianey Rodríguez^a, Rosa Santillan^{a,*}, Héctor García-Ortega^b, Patricia Rodríguez^c, Norberto Farfán^b

^aDepartamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apdo. Postal 14-740, 07000 México, D.F., Mexico

^bFacultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., Mexico

^cUniversidad Politécnica de Tlaxcala, Av. Universidad Politécnica No. 1, San Pedro Xalcaltzinco, Tepeyanco, Tlax. 90180, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 August 2012

Revised 20 August 2012

Accepted 21 August 2012

Available online 31 August 2012

Keywords:

Diazepane

(Propanediylidimino)diphenols

Bisbenzoxazolidine

X-ray

ABSTRACT

The synthesis and structural characterization of six 1,4-diazepanes prepared by condensation of 2,2'-(1,3-propanediylidimino)diphenols with glyoxal or 2,3-butanedione to give bisbenzoxazolidines and subsequent reduction with BH₃–DMS is reported. The new 1,4-diazepanes were obtained in yields between 75% and 83% and characterized by NMR, IR, and HRMS. In addition, the crystal structure analysis showed that the seven-membered ring in 1,4-diazepanes (**12a**, **12e**, and **12d**) and bisbenzoxazolidines (**11a**, **11c**, **11f**) adopt in all cases twisted chair conformation. Compounds **12a** and **12e** show disorder in the seven member ring, as a result of the conformational flexibility of the seven-membered ring.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

In the last years the interest in the synthesis of 1,4-diazepanes has increased due to the fact that they exhibit important pharmacological activities. In particular, 1,4-diazepane is a building block used for the construction of fasudil¹ (**1**), tetrazepam² (**2**), antibacterial³ (**3**) and antiamyloidogenic⁴ (**4**) agents, dilazepam⁵ (**5**), and suvorexant⁶ (**6**), a potent dual orexin receptor antagonist (Fig. 1).

The wide range of biological activities⁷ and applications of 1,4-diazepanes as calcium channel blockers,⁸ marketed drugs^{2,3} and herbicides,⁹ as well as their selectivity for trapping toxic metal ions¹⁰ is responsible for the current interest in the synthesis of these derivatives. For this reason, different pathways have been reported, for example, reductive cyclization of *N*-β-hydroxyethyl-*N*-methyl-1,3-propanediamine,¹¹ from diarylpiperidones via a Schmidt reaction and subsequent reduction,^{7a} aminolysis of aziridines with ω-aminoalcohols and subsequent Fukuyama–Mitsunobu cyclization,¹² by microwave-assisted cyclization and LiAlH₄ reduction of cyclic lactams¹³ and by alkylation of the nitrogens of homopiperazine,¹⁴ among other methodologies.

Using the condensation reaction of aminoalcohols with α-dicarbonyl compounds, our research group has reported the synthesis of

piperazines¹⁵ (**7**), bisoxazolidines¹⁶ (**8**), oxazino-oxazines¹⁷ (**9**) and oxadiazepines¹⁸ (**10**) (Fig. 2).

In continuation with our studies on condensation reactions, we describe herein a three step synthesis of 1,4-disubstituted diazepanes (**13a–f**) through the condensation between ethylenediaminealcohols (**11a–c**) and dicarbonyl compounds followed by stereoselective reduction of the bisbenzoxazolidines to afford *N,N*-disubstituted-1,4-diazepanes.

Results and discussion

The reaction between 2 equiv of the *o*-aminophenol and 1 equivalent of 1,3-dibromopropane was carried out in a sealed tube, heating in an oil bath at 130 °C for 14 h, to give the corresponding 2,2'-(1,3-propanediylidimino)diphenols **11a–c** (Scheme 1), as described in the literature.^{15,19}

The bisbenzoxazolidines (**12a–f**) were obtained in moderate yields (50–72%), when the reaction between diphenols (**11a–c**) and glyoxal or 2,3-butanedione was carried out in a 1:1 molar ratio under reflux of toluene for 6–8 h (Scheme 1). The structures of these compounds were confirmed using two-dimensional HETCOR and COSY NMR experiments and those of **12a**, **12c**, and **12f** were further established by X-ray analysis.

Stereoselective reduction of **12a–f** with BH₃–DMS under reflux of anhydrous THF for 6 h followed by hydrolysis afforded the corresponding 1,4-diazepanes **13a–f** in yields from 76% to 84%.

* Corresponding author. Tel.: +52 55 57 47 37 25.

E-mail address: rsantill@cinvestav.mx (R. Santillan).

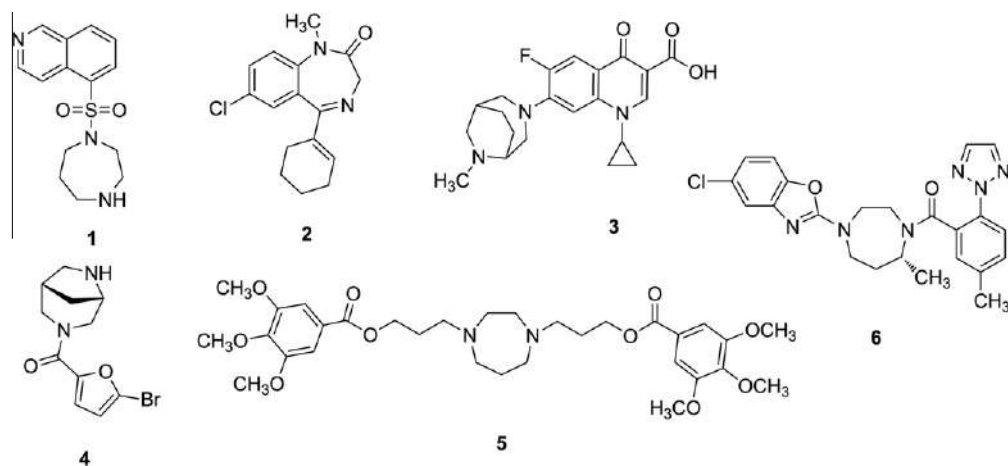


Figure 1. 1,4-Diazepane derivatives with important pharmacological activities.

This reaction occurs from the less hindered side to give *trans* substituted derivatives **13d–f**, as confirmed by X-ray analysis. It is worth noting that analogous 1,4-diazepanes possess pharmacological activities.²⁰

The ¹H and ¹³C NMR spectra of the *N,N'*-propylen-2,2'-bisbenzoxazolidines (**12a–f**) show one half of the total number of expected signals due to the fact that they exhibit C₂ symmetry; for these compounds, the assignment of the aromatic signals was attained using two dimensional experiments and by comparison with the data for the analogous *N,N'*-ethylene-2,2'-bisbenzoxazolidines previously described,^{15,18} since the chemical shifts remained nearly unchanged. Evidence for the formation of these bicycles was the characteristic shift of C2 (CH and C) in the range from 98.1 and 104.9 ppm. The ¹H NMR spectra show the signals for the methine protons at the ring fusion between 5.49 and 5.54 ppm and the disappearance of the signals corresponding to both the amino and hydroxyl groups. Formation of the seven-membered ring heterocycle was confirmed by the doublet of triplets corresponding to the diastereotopic protons of the methylene from 3.52 to 3.67 ppm and 3.16 to 3.24 ppm. In turn, the methylene at position 9 gives a quintuplet at ~2.00 ppm while the methyl signal from the 2,3-butanedione fragment (**12d–f**) appears at ~1.60 ppm. The COSY spectrum confirmed correlations for the aromatic protons and between the H-8 and H-9 hydrogens from the seven-membered ring. The assignment of the aromatic region in the ¹³C NMR spectrum was also confirmed by two-dimensional HETCOR experiments.

The mass spectra of **12a–f** show peaks for the corresponding molecular ion at *m/z* = 280 for **12a**, 308 for **12c**, 147 for **12b** and

12d, 174 for **12e** and **12f**. The IR spectra showed bands at $\nu = \sim 3056\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ for the aromatic moiety, at $\nu = \sim 1481\text{--}1495\text{ cm}^{-1}$ and at $\nu = \sim 1244\text{--}1222\text{ cm}^{-1}$ for the C–N–C and the C–O–C moiety respectively. The structures of bisbenzoxazolidines **12a**, **12c** and **12f** were further confirmed by X-ray analyses (see Fig. 1 Supplementary data). The structures of compounds **12a**, **12c**, and **12f** consist of two benzoxazolidine cores fused to the seven-membered ring, corresponding to the 1,4-diazepane motif, showing slightly distorted twisted chair conformations in the solid state (Fig. 2 Supplementary data). The dihedral angles $\tau_{R^3-C^2-C^2'-R^3'}$ = 178.49/172.84/169.71 (**12a**, **12c**, **12f**) between the substituents (Me or H) in positions 2 and 2' of the 1,4-diazepane ring show a *trans* arrangement, derived from the stereoselective nature of the condensation reaction. The N(3)–C(2), N(3')–C(2'), N(3)–C(8), and N(3')–C(8') distances, are not significantly different from the mean value of Csp³–Nsp³ (1.469(14)) bond distance.²¹ The N(3)–C(3A) and N(3')–C(3A') distances are significantly shorter (1.396(3) for **12a**, 1.400(2) for **12c** and 1.403(6) for **12f**) than the mean value for a typical C_{ar}–Nsp³ (1.426(11)) bond distance. The C(7A)–O(1), C(7A')–O(1'), O(1)–C(2), O(1)–C(1') distances are not significantly different from typical C_{ar}–O (1.370(11)) y Csp³–O (1.424(12)) values.

As in the case of the precursors, the diazepanes exhibit C₂ symmetry and the X-ray structure of **13d** and **13e** provided evidence for the *trans* arrangement of the methyl groups at positions 2 and 3. The structures of the 1,4-diazepanes (**13a–f**) were assigned by ¹H NMR in comparison with the data described for analogous derivatives.¹⁹ The ¹H NMR spectra of **13a–c** show a singlet for the N–CH₂–2 group at ~3.21 ppm in comparison with **12a–c** which appears around ~5.49–5.57 ppm due to the oxygen effect in the five-membered ring. The CH₂CH₂CH₂ fragment shows a quintet for the central methylene in the seven-membered ring which resonates at 2.10 ppm and the triplet for the N–CH₂–5 group shifted to a higher frequency (~3.24 ppm), in comparison with diphenols **11a–c** which appears around ~3.10 ppm. Further evidence for the cleavage of the five-membered heterocycle is the characteristic low frequency shift of the methine carbon C-2 (~64.5 ppm) of 1,4-diazepane **13d–f**. The ¹H NMR spectra of **13d–f** show the characteristic methine protons for the AX₃ resonating system at ~3.04 ppm and a doublet signal for methyl protons at ~1.17 ppm. The aromatic signals of the ¹³C spectra of compounds **13a–f** were assigned by comparison with the starting materials and by the use of two-dimensional experiments.

The IR spectra for compounds **13a–f** show bands at 3000 cm⁻¹ for the aromatic moiety and a broad band at 3300 cm⁻¹ for the

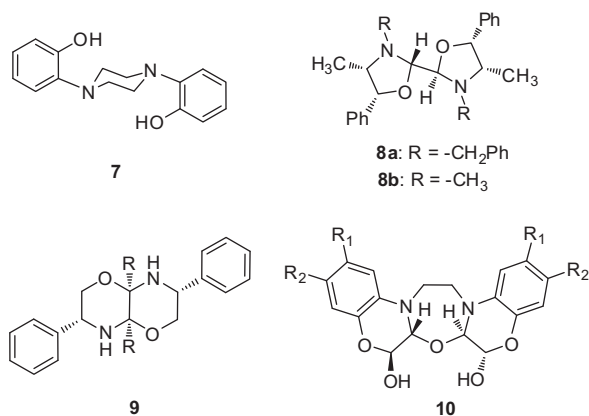
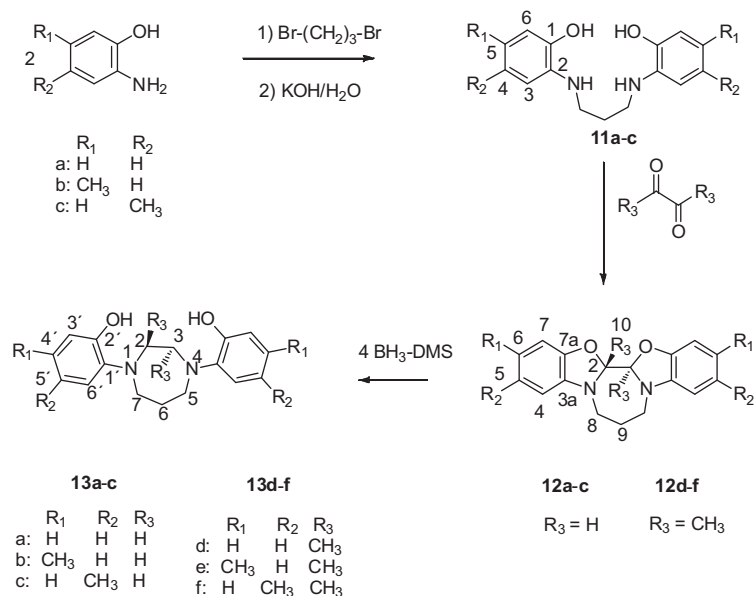


Figure 2. Heterocyclic compounds from aminoalcohols.



Scheme 1. Synthetic route for the preparation of *N,N'*-disubstituted-1,4-diazepanes (13).

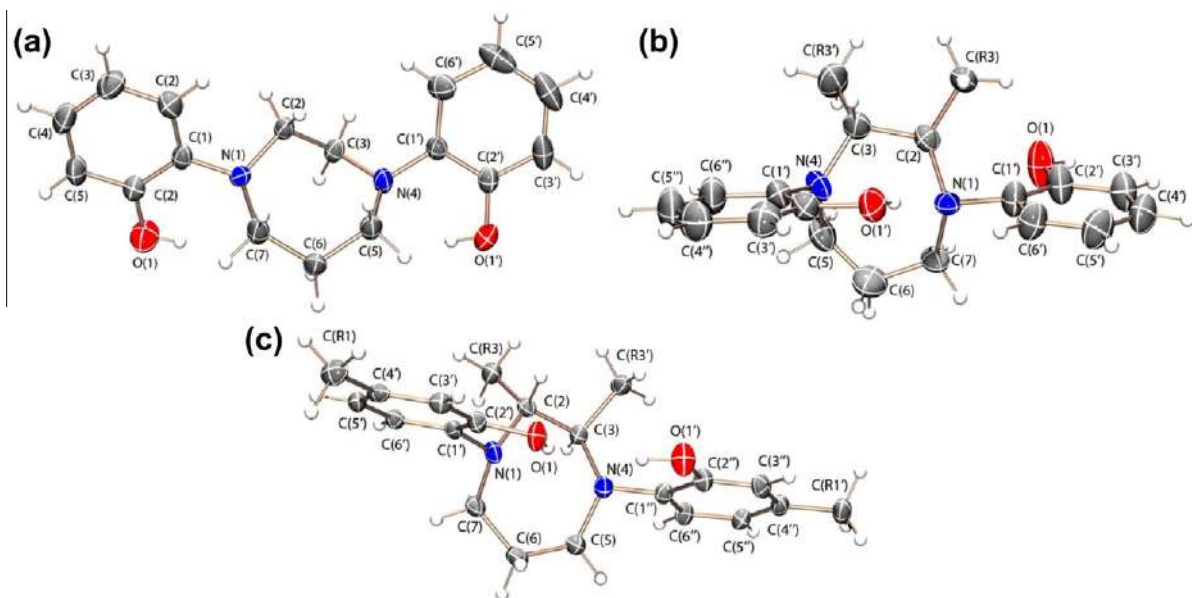


Figure 3. ORTEP diagram of compounds (a) 13a, (b) 13d and (c) 13e thermal ellipsoids are drawn at 30% probability level for all atoms other than H. Only the principal position for disordered atoms is shown.

alcohol group. In all cases the mass spectra showed the molecular ion peaks.

The crystal structure for 1,4-diazepane derivatives 13a, 13d, and 13e (Fig. 3), confirmed the formation of a seven-membered ring with a twist chair conformation, and the *trans* disposition of the methyl groups ($\tau_R^3\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-R}^3 \approx 85.0$) in 13d and 13e. The structure of compound 13a presented disorder in atoms C(2), C(3) and N(1) with a 70% refined occupancy. The other disordered component is a pseudorotation related twist chair in which the pseudo C₂ axis goes through N(4) and crosses N(1A) C(7) bond. The structure of compound 13e presented disorder in the entire seven member ring (the disordered position corresponds to a twist boat conformation also pseudorotationally related with the twist chair

main position, 40% refined occupancy). The structure of compound 13d presented a twist chair conformation as expected.

Conclusions

In this contribution we report a new simple three steps route for the synthesis of six new 1,4-diazepanes from the reduction of the corresponding bisbenzoxazolidine with BH₃-DMS. Reduction of the bisbenzoxazolidines proceeds with diastereoselectivity leading to the *trans* diastereoisomers. All compounds were characterized by spectroscopic methods and in some cases by X-ray diffraction. The crystal structure analysis of compounds 12f, 13d, and 13e confirmed the *trans* arrangement between the

substituents at positions 3 and 4, in agreement with the NMR. The seven-membered ring in 1,4-diazepanes and bisbenzoxazolines (**12a**, **12c**, **12f**, **13a**, **13e**, and **13d**) adopt, in all cases, twisted chair conformation, compounds **12a** and **12e** show disorder in the seven member ring, as a result of the conformational flexibility of the seven member ring.

Acknowledgments

The authors acknowledge financial support from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) and PAPIIT IN-214010. P. I. Ramirez and P. Rodríguez thank CONACyT for granting scholarships. Thanks are given to I.Q. Geiser Cuéllar for mass spectra, Q. Teresa Cortés for NMR spectra, and Marco A. Leyva for determination of X-ray structures.

Supplementary data

Crystallographic data for the structures reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication nos. CCDC 876686 (**12a**), 876685 (**12c**), 876687 (**12f**), 876936 (**13a**), 891939 (**13d**) and 894560 (**13e**). These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Supplementary data (general procedures and spectral data) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.094>. These data include MOL files and InChiKeys of the most important compounds described in this article.

References and notes

- Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1.
- Piek, T.; van Weeren-Kramer, J.; van Wilgenburg, H.; Zeegers, A.; Leeuw, R. S. *Neurosci. Res. Comm.* **2001**, *28*, 85.
- Kleinman, E. F.; Eur. Patent EP 297858, 1989; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 173112.
- Hammond, P. S.; Mazurov, A. A.; Miao, L.; Xiao, Y.-D.; Bhatti, B.; Strachan, J.-P.; Murthy, V. S.; Kombo, D. C.; Akireddy, S. R.; PCT Int. Pat. WO 2008112734, 2008; *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 378709.
- Nakamoto, H.; Ogasawara, Y.; Kajiya, F. *Hypertens. Res.* **2008**, *31*, 315.
- Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Whitman, D. B.; Schreier, J. D.; McGaughey, G. B.; Bogusky, M. J.; Roecker, A. J.; Mercer, S. P.; Bednar, R. A.; Lemaire, W.; Bruno, J. G.; Reiss, D. R.; Harrell, C. M.; Murphy, K. L.; Garson, S. L.; Doran, S. M.; Prueksaritanont, T.; Anderson, W. D.; Tang, C.; Roller, S.; Cabalu, T. D.; Cui, D.; Hartman, G. D.; Young, S. D.; Koblan, K. S.; Winrow, C. J.; Renger, J. J.; Coleman, P. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5320.
- (a) Wang, J.; Medina, C.; Radomski, M. W.; Gilmer, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4985; (b) Salmon, M. D.; Ahluwalia, J. *Int. Immunopharmacol.* **2011**, *11*, 145; (c) Wolking, V.; Weis, R.; Belaj, F.; Kaiser, M.; Brun, R.; Saf, R.; Seebacher, W. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1166; (d) Ahn, J. H.; Park, W. S.; Jun, M. A.; Shin, M. S.; Kang, S. K.; Kim, K. Y.; Rhee, S. D.; Bae, M. A.; Kim, K. R.; Kim, S. G.; Kim, S. Y.; Sohn, S. K.; Kang, N. S.; Lee, J. O.; Lee, D. H.; Cheon, H. G.; Kim, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6525; (e) Abiko, Y.; Hashizume, H.; Hara, A.; Yazawa, K.; Chen, M.; Xiao, C.-Y.; Ma, H. *Cardiovasc. Drug Rev.* **1997**, *15*, 335; (f) Cox, C. D.; McGaughey, G. B.; Bogusky, M. J.; Whitman, D. B.; Ball, R. G.; Winrow, C. J.; Renger, J. J.; Coleman, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2997.
- (a) Ullapu, P. R.; Ku, S. J.; Choi, Y. H.; Park, J.; Han, S.-Y.; Baek, D. J.; Lee, J.; Pae, A. N.; Min, S.-J.; Cho, Y.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3063; (b) Gu, S. J.; Lee, J. K.; Pae, A. N.; Chung, H. J.; Rhim, H.; Han, S. Y.; Min, S.-J.; Cho, Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2705.
- Matsumoto, K.; Minatogawa, H.; Toda, M.; Munakata, M. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1217.
- Matsumoto, K.; Fukuyama, K.; Iida, H.; Toda, M.; Lown, J. W. *Heterocycles* **1995**, *41*, 237.
- Yang, F.; Wu, Z.; Ma, J.; Wang, H.; Li, Y.; Chen, L. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1142.
- Crestey, F.; Witt, M.; Jaroszewski, J. W.; Franzyk, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5652.
- Włodarczyk, N.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Hénichart, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2583.
- (a) Wu, Y.; Ma, L. X.; Niu, T. W.; Cui, X.; Piao, H. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4229; (b) Ibis, C.; Ayla, S. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 2350; (c) Imai, M.; Shiota, T.; Kataoka, K.-I.; Tarby, C. M.; Moree, W. J.; Tsutsumi, T.; Sudo, M.; Ramirez-Weinhouse, M. M.; Comer, D.; Sun, C.-M.; Yamagami, S.; Tanaka, H.; Morita, T.; Hada, T.; Greene, J.; Barnum, D.; Saunders, J.; Myers, P. L.; Kato, Y.; Endo, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5407.
- Ortiz, A.; Farfán, N.; Höpfl, H.; Santillan, R.; Ochoa, M. E.; Gutiérrez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 799.
- (a) Santes, V.; Ortiz, A.; Santillan, R.; Gutiérrez, A.; Farfán, N. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1277; (b) Farfán, N.; Santillan, R. L.; Castillo, D.; Cruz, R.; Joseph-Nathan, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2764.
- Santes, V.; Gómez, E.; Jiménez, G.; Santillan, R.; Gutiérrez, A.; Farfán, N. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2721.
- Ochoa, M. E.; Rojas-Lima, S.; Höpfl, H.; Rodríguez, P.; Castillo, D.; Farfán, N.; Santillan, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 55.
- Barba, V.; Rodríguez, A.; Ochoa, M. E.; Santillan, R.; Farfán, N. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2593.
- (a) Ramajayam, R.; Girdhar, R.; Yadav, M. R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 793; (b) Basavaraja, K. M.; Vaidya, V. P.; Chandrashekhar, C. *Eur. J. Chem.* **2008**, *5*, 567; (c) Lisowski, V.; Fabis, F.; Pierré, A.; Caignard, D.-H.; Renard, P.; Rault, S. J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 403.
- Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1–S19.

Synthesis and Evaluation of Molecular Rotors with Large and Bulky *tert*-Butyldiphenylsilyloxy-Substituted Triptyl Stators

Rafael Arcos-Ramos,[†] Braulio Rodríguez-Molina,[‡] Margarita Romero,[†] J. Manuel Méndez-Stivalet,[†] María Eugenia Ochoa,[§] Pedro I. Ramírez-Montes,[§] Rosa Santillan,[§] Miguel A. Garcia-Garibay,^{*,‡} and Norberto Farfán^{*,†}

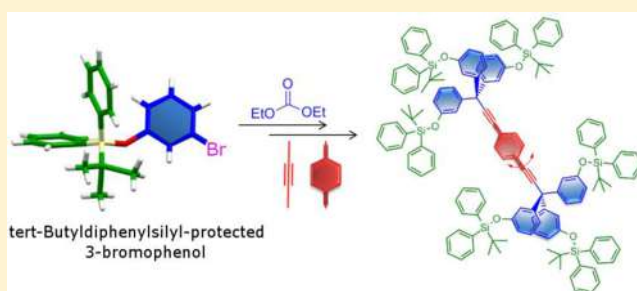
[†]Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México D.F., México

[‡]Department of Chemistry and Biochemistry, University of California, Los Angeles, California 90095, United States

[§]Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, México D.F. Apdo. Postal 14-740, 07000, México

S Supporting Information

ABSTRACT: The search for voluminous stators that may accommodate large rotator units and speed rotational dynamics in the solid state led us to investigate a simple and efficient method for the synthesis of molecular rotors with *tert*-butyldiphenylsilyl-protected (TBDPS) triphenylmethyl stators. Additionally, solid state characterization of these systems with two-, four-, and six-TBDPS groups provided us with a description of their crystallinity and thermal stability. Among them, molecular rotor **7c** with the largest and most symmetric stator resulting from six peripheral silyl groups showed the best tendency to crystallize, and the study of its isotopologue **7c-d₄** by solid state ²H NMR revealed a 2-fold motion of the 1,4-diethynylphenylene-*d*₄ rotator in the kHz regime.



INTRODUCTION

The study and control of rotational motion at the molecular scale is attractive for the development of functional materials with functions that can be traced to mechanical processes at the macroscopic level.^{1,2} In recent years, our group has focused on the design, synthesis, and dynamic characterization of *amphidynamic crystals*,³ built with components that form an ordered rigid framework linked to structural elements that are able to experience fast internal motion. Although the conjunction of phase order and rapid dynamics are intuitively regarded as mutually exclusive in condensed-phase matter, we and others have shown that internal motion in crystalline solids may be successfully engineered by taking advantage of several suitable platforms and fine-tuned structures.^{3a,4} In our group, we have explored a series of molecular rotors intended to emulate the structure and function of macroscopic gyroscopes.

The blueprints for molecular rotors that can form amphidynamic molecular crystals require three essential elements: (1) a mobile part, or *rotator*, that performs the rotary motion, (2) an ideally barrierless *axle*, that connects the rotator to the stator, and (3) a bulky static group acting as the shielding framework to take the role of a *stator* (Figure 1). The characterization of their internal molecular dynamics using several solid state NMR techniques has shown that their rotational frequencies can reach the GHz regime. It has been shown, experimentally^{3,5} and computationally,⁶ that the frequency and geometry of motion of the rotator frequently

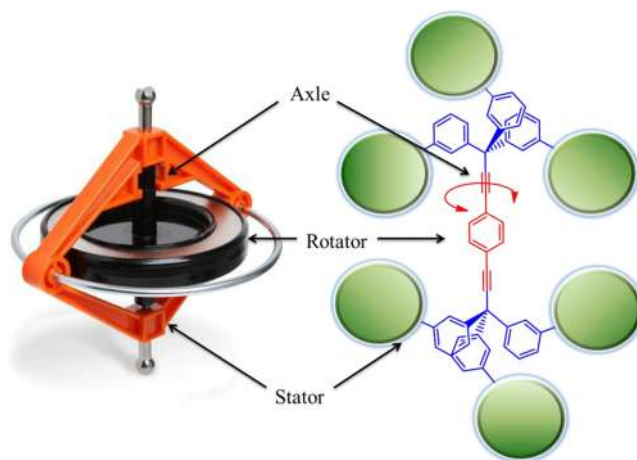


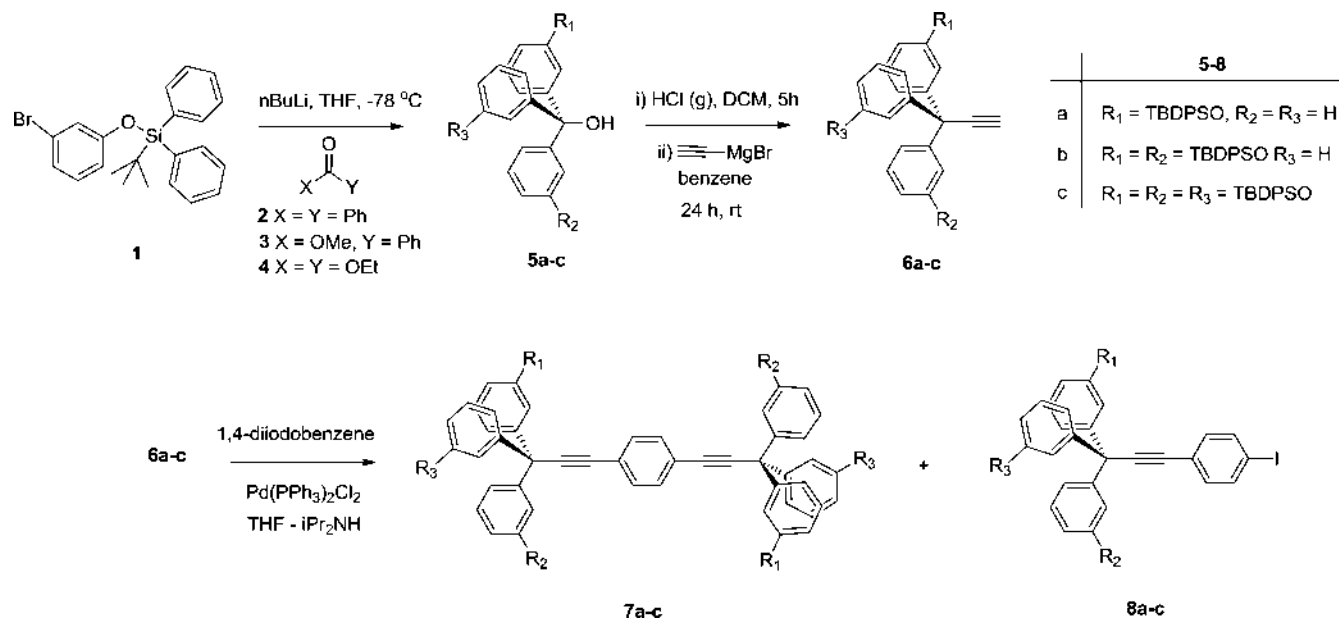
Figure 1. Diagram showing the analogy between macroscopic and molecular gyroscopes.

depend on the close contacts with neighboring rotors or intermolecular interactions with solvent molecules within the crystal lattice. Current efforts to control the frequency of the internal motion are based on the use of rotators with higher axial symmetry to reduce rotational barriers⁷ and on changes in

Received: May 24, 2012

Published: July 19, 2012

Scheme 1



the architecture of the static components to isolate the rotary parts. The latter approach comprises the study of several stator structures, including substituted triptycenes,⁷ substituted trityl groups,^{8,9} steroids,¹⁰ and the use of porous solids, such as metal–organic frameworks (MOFs).¹¹

Considering that the relatively large dimensions of biomolecular rotors such as the bacterial flagellum (cross-section ca. 20–40 nm)¹² and ATP synthase (cross-section ca. 8 nm)¹³ may be essential for their complex function, we believe that one of the most interesting structural variables in the field of artificial molecular rotors will be an increase in the size of the molecular components.^{1,4,14} With that in mind, we began a search for simple strategies that produce much larger molecular rotors that may be able to shield and support the motion of significantly larger molecular rotators. In this paper we report the synthesis of molecular rotors with *tert*-butyldiphenylsilyl-protected triphenylmethyl stators. The desired structures place the *tert*-butyldiphenylsilyl functionalities (TBDPS) on the *meta*-position of the phenyl rings in the trityl groups to increase the molecular volume and steric shielding around the rotator. We selected the bulky silyloxy groups due to their potentially simple installation using a modular and convergent synthetic approach. The selection of TBDPS, in particular, was based on its large size and higher stability under acidic or basic conditions as compared to that of other silyl-protecting groups.¹⁵ We report here the synthesis of symmetric molecular rotors **7a–c** with one, two, or three protecting groups in each half of the stator and a small phenylene rotator, by following a simple four step methodology. After establishing the solid state properties and crystallinity of all the samples, the hexasilyl-substituted derivative **7c**, with a molecular weight of 2137.2 amu, gave the most promising crystals, which were selected to explore the internal dynamics of the rotator in the solid state by taking advantage of quadrupolar echo ²H NMR. The ²H NMR line shape of phenylene-labeled **7c-d₄** obtained at 298 K suggested that the 1,4-diethynylphenylene rotator undergoes a 2-fold flip motion with a frequency in the kilohertz regime.

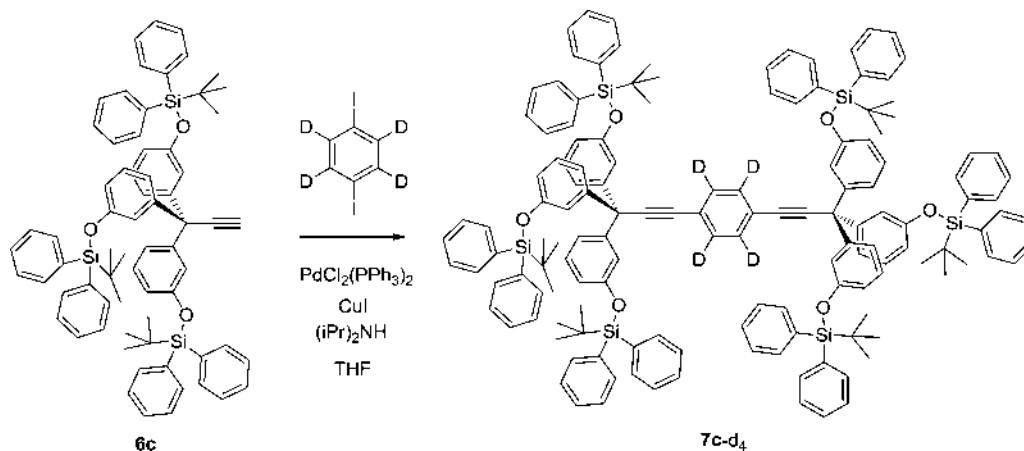
RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis and Characterization. Substituted trityl alcohols **5a–c** with the *tert*-butyldiphenylsilyl protecting groups in *meta*-position were obtained by lithiation with *n*-butyllithium of previously reported (3-bromophenoxy)-*tert*-butyldiphenylsilane **1**¹⁶ and subsequent reaction with the appropriate carbonyl compound **2–4** as outlined in Scheme 1. The reaction with benzophenone **2** gave alcohol **5a** in 88% yield. Similarly, trityl alcohols **5b** and **5c** were isolated pure in 82 and 80% starting from methyl benzoate **3** and diethyl carbonate **4**, respectively.

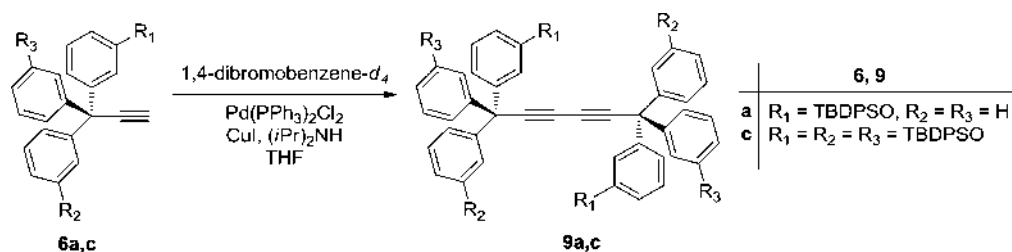
For compounds **5a–c**, the IR spectra showed O–H hydroxyl stretching broad bands between 3567 and 3446 cm⁻¹. They also presented characteristic signals in ¹H NMR that correspond to the proton in the –OH group at $\delta = 2.60$ – 2.18 and those from the *tert*-butyl group at $\delta = 1.07$. Solution ¹³C NMR experiments for compounds **5a–c** revealed signals at $\delta = 155.3$ that confirm the phenoxy-substituted carbon atom and two signals in the aliphatic region ca. 26.8 and 19.6 ppm corresponding to the *tert*-butyl substituent from the quaternary and methyl carbons, respectively. Additionally, ²⁹Si NMR spectra of these compounds showed a singlet between $\delta = -5.13$ and -5.29 that corroborates the presence of the silane groups.

Alcohols **5a–c** were subsequently converted into their alkyne derivatives by a two-step sequence that involves the exchange of the –OH group to –Cl using HCl in a solution of the compounds **5a–c** in CH₂Cl₂. The resultant solid was dissolved and reacted with ethynylmagnesium bromide, to give the desired alkyne compounds **6a–c** with moderate yields between 59 and 77%. The infrared analysis of compounds **6a–c** showed a band in the region 3304–3296 cm⁻¹ attributable to the stretching of the C–H bond in free alkynes. In addition to the signals from the aromatic stator, the ¹H NMR spectra presented a singlet in the interval $\delta = 2.55$ – 2.20 ppm from the proton in the alkyne group. The same functional group is responsible for the signals at ca. 89 and 73 ppm in ¹³C NMR in all derivatives. Additional structural information may be gathered from the crystal structure of compound **6a**, which

Scheme 2



Scheme 3



crystallizes from hexanes/ethyl acetate in a $P2_1/c$ space group (see Table S1, Supporting Information).

The alkynes **6a–c** were further reacted with 1,4-diiodobenzene to afford the desired molecular rotors **7a–c** using the Sonogashira cross coupling method with Pd(0) under N_2 atmosphere; each reaction gave moderate yields of ca. 75%. In addition to the desired rotors, monocoupled compounds **8a–c** were also obtained as minor products. High resolution mass spectrometry confirmed the synthesis of desired molecular rotors **7a–c**, with observed peaks at m/z 1119.4974, 1627.7207, and 2135.9479 that match with the expected molecular ions for molecules with two, four, and six silyl-protecting groups, respectively. Compound **7c** has the largest formula weight of all the compounds studies in our group to date, with a bis-(tri-*meta*-terphenyl)methyl derivative that has a FW = 1523.94 as a relatively distant second. The synthesis of molecular rotors **7a–c** from alkynes **6a–c** was also corroborated by ^{13}C NMR spectroscopy, where two additional signals coming from the central phenylene ring appeared at ca. 131 (CH carbons) and 123 ppm (*ipso* carbons). Furthermore, ^{29}Si NMR confirms the presence of the silyl protecting groups, with chemical shifts at -4.81 , -5.01 , and -5.16 ppm. On the other hand, monocoupling products **8a–c** were readily identified by the characteristic ^{13}C NMR signal approximately at 93 ppm that corresponds to the aryl-iodide substitution.

In order to study the internal dynamics of **7c** by means of 2H solid state NMR, we pursued the synthesis of the deuterated analogue **7c-d₄** (Scheme 2). This molecular rotor was obtained from the reaction of compound **6c** with 1,4-diiodobenzene- d_4 , prepared as described in the literature.¹⁷

It is important to note that initial reactions using the same Sonogashira coupling conditions but longer reaction times between alkynes **6a** and **6c** with commercially available 1,4-dibromobenzene- d_4 (Scheme 3) afforded dialkynyl compounds

9a and **9c** as main products (50 and 90% yield, respectively), with the homocoupling product **9c** easily crystallizing after column with its structure solved in the space group $P\bar{1}$ (see Table S1, Supporting Information).

Detailed inspection of the crystalline packing of homocoupling product **9c** showed that the silyl-protecting groups fold toward the dialkynyl axis. The puckered array may be favored by intramolecular interactions of the C–H $\cdots\pi$ type between phenyl rings in the TBDPS moieties lying in the opposite trityl fragment. This conformation of the silyl groups allowed the presence of six-phenyl embrace interactions (6PE) between adjacent molecules as shown in Figure 2. The observation that

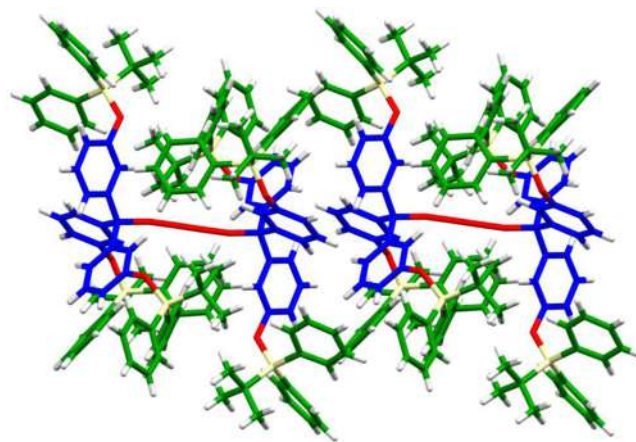


Figure 2. Diagram of the homocoupling compound **9c** showing the collinear intermolecular interaction between trityl groups in blue, forming a six-phenyl embrace. The *tert*-butyldiphenyl fragments in green accommodate around the butadiyne molecular axis, shown here in red.

the adopted conformation of a given substituent could permit or interfere with the 6PE was previously examined by Dance et al. in a detailed manner.¹⁸ It is interesting to note that the CH $\cdots\pi$ interactions found in compound **9c** (and also in derivative **6c**) fall into the commonly observed type III classification introduced by Malone et al.,¹⁹ significantly deviated from an ideal T geometry. The occurrence of this geometry is attributed to the shallow potential, which allows many binding arrangements of similar energy.

Solid State Characterization. Calorimetric and X-ray Diffraction Experiments. Recrystallized samples of compounds **7a–c** were studied by differential scanning calorimetry and thermogravimetric analysis to ascertain their thermal stability upon heating in the range 25–300 °C. Compounds **7a** and **7c** solidified after their respective purification steps, but compound **7b** formed an oil that could be solidified only at low temperatures. A common feature observed in all DSC experiments is a broad, endothermic transition starting about 40 °C that was correlated to the loss of dichloromethane according to TGA experiments. After desolvation, compound **7a** melts at 178–182 °C, in agreement with the visual observation of the melting point. A third endothermic transition occurs between 190 and 195 °C, which was attributed to decomposition of the sample. Solid samples of **7b** showed no additional transitions after the solvent loss as the compound gradually became an oil. Compound **7c** and its deuterated analogue were crystallized from dichloromethane. From the DSC trace, after the initial endothermic transition ascribed to loss of solvent, a peak corresponding to the melting process was observed beginning at 97 °C and ending at 114 °C.

Although no high quality single crystals from molecular rotors **7a–c** have been obtained, crystallization attempts with dichloromethane yielded weakly diffracting crystals of compound **7c**. The structure was solved in the space group P2₁/c and confirmed the connectivity of the desired molecular rotor (Figure 3a). The structure contained considerable degree of

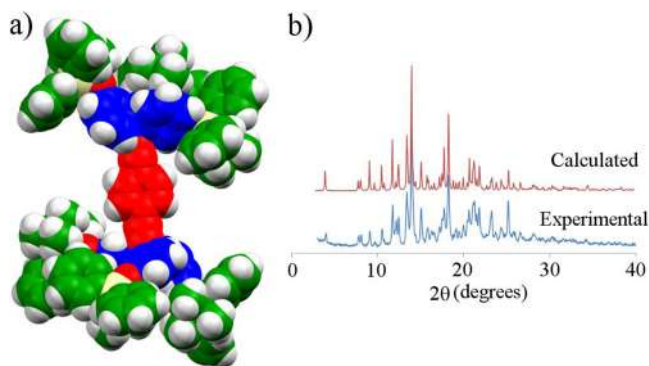


Figure 3. (a) Space filling model showing only one molecule of the highly disordered compound **7c** with the central 1,4-diethynylphenylene fragment in red, the trityl groups in blue, and the protecting groups in green. (b) Comparison between the calculated (top, red) and experimental powder X-ray patterns of solid samples of **7c-d₄** from dichloromethane (bottom, blue).

disorder, particularly severe in the *tert*-butyldiphenylsilyl groups, and could not be further refined to acceptable publication standards. Nevertheless, the coordinates of the proposed model were employed to calculate the X-ray powder pattern and determine the identity of the bulk solids prior to solid state spectroscopic studies.

As mentioned above, powder X-ray diffraction analysis was employed to explore the crystallinity of samples **7a**, **7b**, and **7c-d₄**, and it was also used to select the samples that were later studied by solid state NMR. The powder pattern from compound **7a** showed broad Bragg diffraction peaks in the 4–50 degrees (2θ) range indicating low crystallinity of the sample. The X-ray diffractogram of **7b** was consistent with an amorphous solid, with a broad featureless pattern. Conversely, freshly recrystallized samples of **7c-d₄** from a saturated dichloromethane solution presented a powder pattern with sharp peaks between the 4–50 degrees (2θ) range that agrees very well with the calculated^{20,21} diffractogram obtained from the structural model proposed above (Figure 3b), giving us confidence that our model is qualitatively correct.

Solid State NMR Experiments. The analysis and ¹³C NMR characterization in solution of silyl-protected molecular rotors **7a–c** revealed a highly congested aromatic region in the spectra that would prevent a detailed line shape analysis using variable temperature solid state NMR. ¹³C NMR CPMAS experiments at room temperature of the molecular rotor **7a** confirmed this assumption. To circumvent this, crystalline samples of molecular rotor **7c-d₄** synthesized as described above were studied using ²H NMR spin echo line shape analysis.

Deuterium solid state NMR is a technique widely used to describe rotational dynamics in molecular crystals because the quadrupolar moment of the deuterium nucleus gives rise to quadrupole coupling constants in the 140–220 kHz range, which results in linewidths that are very highly sensitive to nuclear motion over a wide dynamic range.²² The pattern of a single crystal with only one type of C–²H bond with a symmetric quadrupolar tensor would give a doublet with a quadrupolar splitting $\Delta\nu$ that depends on the orientation angle β that the bond makes with respect to the external field:

$$\begin{aligned}\Delta\nu &= 3/4(e^2q_{zz}Q/h)(3\cos^2\beta - 1) \\ &= 3/4(QCC)(3\cos^2\beta - 1)\end{aligned}$$

The variable Q represents the electric quadrupole moment of the deuterium, e and h are the electric charge and Planck constant, and q_{zz} is the magnitude of the principal component of electric field gradient tensor, which lies along the C–²H bond. The technique is based on the analysis of the changes in the shape of the powder spectrum at different temperatures. The line shape of the powder pattern is sensitive to the frequency and geometry of molecular motions with correlation times of the order of 10⁴ to 10⁷ Hz. Variations in line shape can be described with angular displacements of the C–²H bonds between specific sites in purposely enriched samples.

Spin echo experiments at room temperature of compound **7c-d₄** showed a poor signal-to-noise ratio even at higher number of transients (ca. 80 000). The central phenylene in the molecule with 98 atom % D, represents only 0.37% of the total mass of the sample. In spite of this dilution, the experimental signal was used to establish a qualitative reference of the molecular dynamics using a conic model based on a 180° jump motion. Knowing that deuterium line shape from samples with slow exchanging components (frequencies <10 kHz) display a Pake pattern with peaks splitting by ca. 130–132 kHz (Figure 4b, bottom), it was observed that the central phenylene in **7c-d₄** is not completely static. As shown in Figure 4b (middle), the line shape at ambient temperature could be approximately simulated²³ using a 2-fold flip model with a rotational frequency that is higher than 10 kHz but lower than the ca. 10.0 MHz

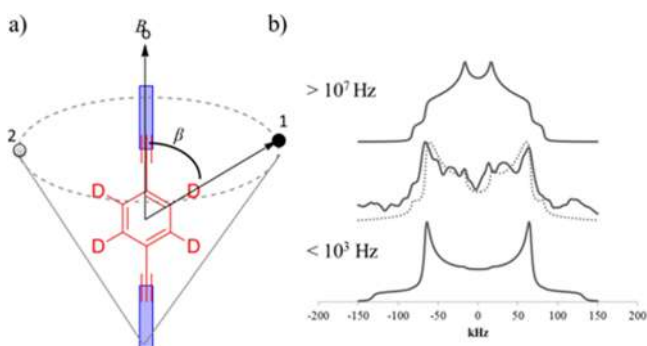


Figure 4. (a) Cone model employed to describe the motion of the phenylene ring between two sites related by 180°. (b) Calculated deuterium lineshapes from a rotator undergoing 2-fold flips in the fast exchange (top) and static regime (bottom). In the middle, experimental line shape of $7c-d_4$ situated in the intermediate regime (the dotted line, included as visual reference, represents a 150 kHz frequency motion).

limit of the fast exchange regime, which is shown in the top frame of Figure 4b. This type of low frequency motion observed in $7c-d_4$ has been also reported in molecular rotors containing smaller stators and high activation barriers that result from several intermolecular contacts,^{3a} which could be the case in the present system.

CONCLUSIONS

We have synthesized molecular rotors **7a–c** with one, two, and three *tert*-butyldiphenylsilyl groups in each of the two trityl groups of the stator using an effective four step methodology, which also proved the high stability of the bulky silyl groups. Samples with the small diethynyl phenylene rotator were characterized by the inclusion of solvent molecules, which were able to escape under normal temperature and pressure, making the crystals difficult to maintain and characterize. It was shown that the sample with three silyl substituents on each end of the molecule, **7c**, gives the most promising crystals, highlighting the importance of symmetry in the crystallization of these relatively large compounds. After showing that a relatively low quality crystal structure of **7c** resulted in a calculated powder X-ray diffraction pattern that is nearly identical to the one obtained from experiment, we decided to explore the rotational dynamics of the central phenylene of **7c** using solid state NMR. Knowing that the large number of aromatic rings would limit the information available from solid state ^{13}C NMR, we investigated the rotational dynamics of **7c** using solid state ^2H NMR with the deuterated analogue $7c-d_4$. Although a complete description of the internal motion by solid state ^2H NMR was not practical because of the high dilution of the deuterons (0.37%) and the low stability of the solvent-containing crystals, the experimental line shape showed that the rotation of the central phenylene occurs in the intermediate regime, with the 1,4-diethynylphenylene- d_4 rotator undergoing 180° jumps at ca. 150 kHz. We conclude from these studies that more symmetric silyl derivatives in the most symmetric conformations may provide suitable stators for a new generation of molecular rotors that have larger rotating units.

EXPERIMENTAL SECTION

(3-Bromo-phenoxy)-*tert*-butyl-diphenyl-silane (1). The compound **1** was obtained following the described procedure²⁴ to afford a transparent liquid (14.0 g, 98%): IR (KBr) ν 3417, 3136, 1642, 1472,

1401, 1328, 1112, 935, 777, 701, 614, 515; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79–7.76 (4H, m), 7.53–7.41 (6H, m), 7.09 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.0$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.59 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.0$ Hz), 1.17 (9H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 135.7, 132.5, 130.4, 130.3, 128.1, 124.5, 123.4, 122.6, 118.6, 26.7, 19.7; ^{29}Si NMR (59.6 MHz, CDCl_3) δ -4.55; MS (DIP) 412 ($[\text{M} + 1]^+$, 29), 411 (M^+ , 0.6), 356 (24), 355 (100), 354 (24), 353 (93), 277 (10), 274 (11), 273 (12). Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrOSi}$: C, 64.23; H, 5.63. Found: C, 64.17; H, 5.87.

[3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-diphenyl-methanol (5a). A solution of **1** (3.00 g, 7.3 mmol) in freshly distilled THF (50 mL) was cooled down to -78°C in a dry ice bath. Subsequently, *n*-butyllithium (3.2 mL, 2.5 M in hexanes, 8.0 mmol) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C . Then, benzophenone **2** (1.33 g, 7.3 mmol) dissolved in dry THF (50 mL) was added. After stirring for 2 h at -78°C , the reaction was quenched with saturated solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 , and the organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification on silica gel column chromatography, eluting with hexane/ethyl ether (200:3) yielded compound **5a** (3.50 g, 93%) as a white crystalline solid: mp 88–89 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) ν 3567, 3447, 3058, 2930, 2858, 1596, 1481, 1428, 1391, 1286, 1255, 701, 614, 498; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (4H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.41–7.38 (2H, m), 7.34–7.29 (4H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.21–7.19 (6H, m), 7.07–7.05 (5H, m), 6.84 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.60 (1H, s), 1.07 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 148.3, 146.7, 135.7, 132.9, 130.0, 129.0, 127.9, 127.8, 127.2, 120.7, 120.1, 118.8, 81.9, 26.8, 19.6; ^{29}Si NMR (59.6 MHz, CDCl_3) δ -5.13; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}-\text{H}_2\text{O}$, 497.2295, found 497.2290, error 1.04 ppm; MS (DIP) 515 ($[\text{M} + 1]^+$, 4), 514 (M^+ , 8), 458 (38), 457 (100), 361 (24), 301 (10), 259 (19). Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$: C, 81.67; H, 6.66. Found: C, 81.71; H, 6.61.

***tert*-Butyl-[3-(1,1-diphenyl-prop-2-ynyl)-phenoxy]-diphenyl-silane (6a).** Hydrochloric acid gas (generated in situ by dropwise addition of H_2SO_4 to NaCl) was slowly bubbled through a solution of alcohol **5a** (0.77 g, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at room temperature. After 5 h stirring, the solvent was completely removed at reduced pressure, and the solid was redissolved in benzene (25 mL); ethynylmagnesium bromide (6.0 mL, 0.5 M in THF, 3.0 mmol) was then added, and the reaction was stirred at room temperature over 48 h. After this time, the reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl , the organic phase was extracted twice with CH_2Cl_2 , and the combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Column chromatography purification on silica gel, with hexane/ethyl ether (200:1) yielded compound **6a** (0.60 g, 77%) as a white crystalline solid: mp 143–145 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) ν 3303, 3071, 2932, 2859, 1596, 1488, 1428, 1262, 1113, 884, 742, 698; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.59–7.56 (4H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.42–7.24 (6H, m), 7.17–7.11 (6H, m), 7.09–6.98 (5H, m), 6.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.55 (1H, s), 2.55 (1H, s), 1.04 (9H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz) δ 155.3, 145.9, 144.6, 135.7, 132.8, 129.8, 129.0, 128.0, 127.8, 126.8, 122.0, 121.1, 118.5, 89.6, 73.4, 55.3, 26.7, 19.5; ^{29}Si NMR (53.6 MHz, CDCl_3) δ -4.95; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{OSi}$, 523.2442, found 523.2451, error 2.34 ppm; MS (DIP) 523 ($[\text{M} + 1]^+$, 3), 522 (M^+ , 8), 466 (20), 465 (47), 388 (33), 387 (100), 309 (23), 265 (15). Anal. Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{OSi}$: C, 85.01; H, 6.56. Found: C, 85.06; H, 6.29.

1,4-Bis-[(3-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-diphenyl)-phenylmethyl]-ethynyl-phenylene (7a). A mixture of 1,4-diiodobenzene (0.095 g, 0.3 mmol), alkyne **6a** (0.30 g, 0.6 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.021 g, 0.03 mmol), CuI (0.011 g, 0.06 mmol) and diisopropyl amine (0.5 mL) in THF (25 mL) previously degassed was refluxed for 2.5 h. After this time, the reaction was cooled down to room temperature and quenched with saturated NH_4Cl . The organic phase was twice extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed at reduced pressure followed by purification by column chromatography on neutral alumina, eluting with hexane/ethyl ether (199:1) to afford 0.24 g (74%) of rotor **7a** as a white crystalline solid: mp 183–184 $^\circ\text{C}$;

IR (KBr) ν 3069, 2958, 2932, 2859, 1957, 1725, 1595, 1486, 1428, 1262, 1112, 975, 699, 500; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (4H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.38 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.22–7.16 (6H, m), 7.12–7.06 (5H, m), 6.92 (1H, dt, $J = 7.9, 0.9$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 6.60 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 1.06 (9H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 146.3, 145.0, 135.6, 132.7, 131.4, 129.8, 129.0, 128.9, 127.9, 127.7, 126.7, 123.2, 122.1, 121.1, 118.5, 97.1, 84.8, 55.9, 26.6, 19.4; ^{29}Si NMR (79.5 MHz, CDCl_3) δ -4.81; MS (FAB) 1120 (3) $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 1042 (5), 787 (9), 497 (70), 197 (78), 135 (100), 105 (47); HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{80}\text{H}_{71}\text{O}_2\text{Si}_2$, 1119.4987, found 1119.4974, error 1.17. Anal. Calcd for $\text{C}_{80}\text{H}_{70}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 85.82; H, 6.30. Found: C, 85.65; H, 6.75.

[3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-diphenyl]-phenylmethyl-4-iodophenylethyne (8a). Colorless oil (0.05 g, 24%): IR (KBr) ν 3067, 2933, 2859, 1595, 1484, 1428, 1264, 756, 700, 614, 500; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.66–7.51 (8H, m), 7.41–7.31 (2H, m), 7.30–7.22 (4H, m), 7.15 (6H, t, $J = 3.2$ Hz), 7.10–7.01 (5H, m), 6.89–6.84 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 1.03 (9H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 146.2, 144.9, 137.4, 135.6, 133.3, 132.8, 129.9, 129.0, 128.0, 127.0, 126.8, 123.2, 122.1, 121.1, 118.6, 97.0, 93.8, 84.1, 55.9, 26.7, 19.5; ^{29}Si NMR (53.6 MHz, CDCl_3) δ -4.89; MS (DIP) 725 $[(\text{M} + 1)^+]$, 6, 724 $(\text{M}^+, 13)$, 668 (50), 667 (100), 589 (26), 513 (11), 463 (29), 385 (46), 361 (36), 259 (14), 239 (17), 167 (14), 135 (15); HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{38}\text{IOSi}$ H, 725.1731, found 725.1735, error 0.52. Anal. Calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{IOSi}$: C, 71.26; H, 5.15. Found: C, 71.05; H, 5.12.

1,6-Bis(3-((tert-butyl)diphenylsilyloxy)phenyl)-1,1,6,6-tetra-phenylhexa-2,4-diyne (9a). A solution of 1,4-dibromobenzene- d_4 (0.046 g, 0.2 mmol) and alkyne **5** (0.20 g, 0.4 mmol) in THF (25 mL) containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.014 g, 0.02 mmol), CuI (0.007 g, 0.04 mmol) and diisopropyl amine (0.5 mL) previously degassed was refluxed for 2.5 h. At this time, the reaction was cooled to room temperature and quenched with saturated NH_4Cl . The aqueous phase was twice extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed at reduced pressure, followed by purification by column chromatography on neutral alumina, eluting with hexane/ethyl ether (99:1) to afford 0.20 g (50%) of the dialkyne compound as the main product, a white crystalline solid: mp 223–224 °C; IR (KBr) ν 3055, 2934, 2859, 1595, 1487, 1427, 1265, 1111, 971, 881, 742, 698, 503; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.51 (8H, dt, $J = 6.0, 1.5$ Hz), 7.36–7.20 (12H, m), 7.17–7.09 (12H, m), 7.05 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.98–6.93 (8H, m), 6.88–6.82 (2H, m), 6.73 (2H, ddd, $J = 8.0, 2.5, 1.0$ Hz), 1.00 (18H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 145.5, 144.2, 135.6, 132.7, 129.8, 129.0, 128.0, 127.7, 126.8, 122.1, 121.0, 118.6, 83.8, 69.8, 56.0, 26.6, 19.4; ^{29}Si NMR (53.7 MHz, CDCl_3) δ -4.77 (2 Si); HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{67}\text{O}_2\text{Si}_2$, 1043.4674, found 1043.4677, error 0.27 ppm.

Bis-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-phenyl-methanol (5b). A solution of **1** (1.00 g, 2.4 mmol) in THF (50 mL) was cooled down to -78 °C in a dry ice bath. Subsequently, *n*-butyllithium (1.1 mL, 2.5 M in THF, 2.7 mmol) was added to the mixture and stirred for 0.5 h at -78 °C. Then, methyl benzoate **3** (0.17 g, 1.2 mmol) was added. After stirring for 2 h at -78 °C, the reaction was quenched with saturated solution of NH_4Cl . The organic phase was extracted with CH_2Cl_2 and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Column chromatography on silica gel, using hexanes yielded **5b** (0.77 g, 83%) as a yellow oil: IR (KBr) ν 3472, 3071, 2933, 2859, 1596, 1483, 1429, 1277, 1112, 1003, 871, 701, 613, 501; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (8H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.47–7.39 (4H, m), 7.38–7.31 (8H, m), 7.21–7.11 (3H, m), 7.00–6.94 (4H, m), 6.73–6.65 (4H, m), 6.63–6.58 (2H, dq, $J = 17.7, 0.9$ Hz), 2.44 (1H, s), 1.12 (18H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 148.1, 146.4, 135.7, 135.7, 133.0, 129.9, 128.7, 127.8, 127.7, 127.7, 127.0, 120.9, 119.7, 118.6, 81.5, 26.8, 19.6; ^{29}Si NMR (59.6 MHz, CDCl_3) δ -5.29; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{O}_3\text{Si}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 751.3422, found 751.3431, error 1.17 ppm; MS (DIP) 769 $[(\text{M} + 1)^+]$, 3, 768 $[(\text{M}^+)]$, 5, 712 (61), 711 (100), 693 (19), 514 (29), 513 (66), 495 (5),

435 (10), 361 (7), 199 (8), 135 (12). Anal. Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 79.64; H, 6.81. Found: C, 79.67; H, 6.88.

3,3-Bis-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-3-phenyl-propyne (6b). Hydrochloric acid gas (generated in situ by dropwise addition of H_2SO_4 to NaCl) was bubbled slowly through a solution of alcohol **5b** (1.00 g, 1.3 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at room temperature. After 5 h of bubbling, the solvent was completely removed at reduced pressure, and the solid was redissolved in benzene (25 mL). Then, ethynylmagnesium bromide (5.21 mL, 0.5 M, 2.6 mmol) was added, and the reaction was stirred 48 h at room temperature. After this time, the reaction was quenched with saturated solution of NH_4Cl , and the organic phase extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent followed by purification by column chromatography on silica gel, using hexanes/ethyl ether (200:1) yielded compound **6b** (0.60 g, 59%) as a colorless oil: IR (KBr) ν 3304, 3071, 2934, 2860, 1594, 1482, 1429, 1258, 1112, 1002, 889, 870, 761, 701, 615, 500; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.56 (8H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.43–7.26 (12H, m), 7.15–7.04 (3H, m), 6.96–6.87 (4H, m), 6.70–6.63 (4H, m), 6.59–6.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.41 (1H, s), 1.07 (18H, s); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 145.9, 144.5, 135.8, 133.1, 129.9, 128.9, 128.7, 127.9, 126.7, 122.1, 121.2, 118.5, 89.4, 73.3, 55.2, 26.9, 19.6; ^{29}Si NMR (53.6 MHz, CDCl_3) δ -5.07; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_2$, 777.3578, found 777.3579, error 0.045 ppm; MS (DIP) 777 $[(\text{M} + 1)^+]$, 15, 776 $[(\text{M}^+)]$, 22, 641 (24), 585 (18), 466 (42), 465 (100), 403 (27), 387 (18), 367 (21), 331 (18), 259 (44).

1,4-Bis-(3,3-bis-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-3-phenyl-propynyl)-phenylene (7b). A solution of 1,4-diiodobenzene (0.053 g, 0.2 mmol), alkyne **6b** (0.25 g, 0.3 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.011 g, 0.02 mmol), CuI (0.006 g, 0.03 mmol) and diisopropyl amine (0.5 mL) in THF (25 mL) previously degassed was refluxed for 2.5 h. After this time, the reaction was cooled down to room temperature and quenched with saturated NH_4Cl . The organic phase was twice extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed followed by column chromatography purification on neutral alumina using hexanes/ethyl ether (200:1) yielded 0.19 g (73%) of the rotor **7b**, as colorless oil that slowly solidifies at low temperature: IR (KBr) ν 3069, 2931, 2857, 2346, 1594, 1483, 1427, 1258, 1111, 1001, 868, 699, 500; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.66–7.57 (8H, dd, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 7.41–7.22 (12H, m), 7.17–7.05 (5H, m), 7.00–6.94 (4H, m), 6.74 (2H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.69 (2H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz), 6.60 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.08 (18H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 146.3, 144.9, 135.7, 133.0, 131.4, 129.9, 129.0, 128.7, 127.8, 126.7, 123.2, 122.1, 121.1, 118.4, 96.9, 84.9, 55.8, 26.8, 19.6; ^{29}Si NMR (53.6 MHz, CDCl_3) δ -5.01; MS (FAB) 1627 (2) $[(\text{M}^+ + \text{H})^+]$, 1626 (1) $[(\text{M} +)]$, 1550 (1), 1315 (1), 1295 (3), 751 (6), 259 (10), 197 (70), 135 (100), 121 (10), 105 (12); HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{112}\text{H}_{107}\text{O}_4\text{Si}_4$, 1627.7241, found 1627.7207, error 1.77 ppm. Anal. Calcd for $\text{C}_{112}\text{H}_{106}\text{O}_4\text{Si}_4$: C, 82.61; H, 6.56. Found: C, 82.42; H, 6.39.

[Bis-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-phenyl-methyl)-4-iodophenylethyne (8b). Colorless oil (0.05 g, 24%): IR (KBr) ν 3067, 2933, 2859, 1595, 1484, 1428, 1264, 756, 700, 614, 500; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.66–7.51 (8H, m), 7.41–7.31 (2H, m), 7.30–7.22 (4H, m), 7.15 (6H, t, $J = 3.2$ Hz), 7.10–7.01 (5H, m), 6.89–6.84 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 1.03 (9H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 146.2, 144.9, 137.4, 135.6, 133.3, 132.8, 129.9, 129.0, 128.0, 127.0, 126.8, 123.2, 122.1, 121.1, 118.6, 97.0, 93.8, 84.1, 55.9, 26.7, 19.5; ^{29}Si NMR (53.6 MHz, CDCl_3) δ -4.89; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{38}\text{IOSi}$, 725.1731, found 725.1735, error 0.52 ppm; MS (DIP) 725 $[(\text{M} + 1)^+]$, 6, 724 $(\text{M}^+, 13)$, 668 (50), 667 (100), 589 (26), 513 (11), 463 (29), 385 (46), 361 (36), 259 (14), 239 (17), 167 (14), 135 (15). Anal. Calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{IOSi}$: C, 72.37; H, 5.66. Found: C, 72.26; H, 5.50.

Tris-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-methanol (5c). A solution of **1** (3.00 g, 7.3 mmol) in THF (50 mL) was cooled down to -78 °C in a dry ice bath. Subsequently, *n*-butyllithium (3.2 mL, 2.5 M in THF, 8.0 mmol) was added, and the mixture was stirred

for 30 min at -78°C . Then, diethyl carbonate **4** (0.29 g, 2.4 mmol) in THF (20 mL) was added. After stirring for 2 h at -78°C , the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The organic phase was extracted twice with CH_2Cl_2 , and the organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Column chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl ether (199:1) yielded compound **5c** (2.00 g, 80%) as a white crystalline solid: mp $100\text{--}101^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν 3446, 3052, 2932, 2858, 1583, 1480, 1429, 1283, 1245, 1111, 1001, 954, 864, 788, 701, 616, 503; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.58 (12H, m), 7.44–7.23 (20H, m), 6.82 (3H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (3H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.57 (3H, ddd, $J = 8.0, 2.4, 0.9$ Hz), 6.38 (3H, dq, $J = 7.8$ Hz, 1.7 Hz), 2.18 (1H, br, $-\text{OH}$), 1.08 (27H, s); ^{13}C NMR: (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 148.0, 135.8, 133.2, 130.0, 128.5, 127.9, 121.0, 119.6, 118.6, 81.4, 26.9, 19.7; ^{29}Si NMR (53.6 MHz, CDCl_3) δ -5.20 ; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{67}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Si}_3\text{--H}_2\text{O}$, 1005.4549, Found 1005.4545; MS (FAB) 1007 (14) $[(\text{M}-\text{CH}_3)^+]$, 965 (9), 767 (7), 691 (4), 359 (10), 197 (60), 135 (100), 121 (18); 0.40 ppm Anal. Calcd for $\text{C}_{67}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Si}_3$: C, 78.62; H, 6.89. Found: C, 78.66; H, 6.84.

Tris-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-methane-ethyne (6c). Hydrochloric acid gas (generated in situ by dropwise addition of H_2SO_4 to NaCl) was slowly bubbled through a solution of alcohol **5c** (1.0 g, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at room temperature. After 5 h of reaction, the solvent was completely removed at reduced pressure, and the solid was redissolved in benzene (25 mL); then, ethynylmagnesium bromide (3.91 mL, 0.5 M, 2.0 mmol) was added, and the reaction was stirred at room temperature over the weekend. After this time, the reaction was quenched with saturated solution of NH_4Cl , and the organic phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent followed by column chromatography purification on silica gel, using hexanes/ethyl ether (199.5:0.5) yielded compound **6c** (0.66 g, 66%) as a colorless oil: IR (KBr) ν 3296, 3052, 2932, 2857, 1596, 1476, 1429, 1282, 1244, 1112, 947, 863, 787, 700, 619, 503; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (12H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.38–7.22 (18H, m), 6.78 (3H, dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 6.69 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.54 (3H, dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz), 6.31 (3H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.20 (1H, s), 1.04 (27H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 145.8, 135.8, 133.2, 129.9, 128.5, 127.8, 122.0, 121.0, 118.3, 89.0, 73.3, 55.0, 26.9, 19.7; ^{29}Si NMR (79.4 MHz, CDCl_3) δ -5.23 ; MS (FAB) 1031 (2) $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 895 (2), 699 (10), 641 (5), 621 (4), 259 (20), 197 (90), 135 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{69}\text{H}_{70}\text{O}_3\text{Si}_3$: C, 80.34; H, 6.84. Found: C, 80.38; H, 6.80.

1,4-Bis-((tris-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-methanyl)-ethynyl)-phenylene (7c). A solution of 1,4-diiodobenzene (0.3 g, 0.1 mmol) and alkyne **6c** (0.20 g, 0.2 mmol) in THF (25 mL) containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.007 g, 0.01 mmol), CuI (0.004 g, 0.02 mmol) and diisopropyl amine (0.5 mL) previously degassed was refluxed for 2.5 h. After this time, the reaction was cooled down to room temperature and quenched with saturated solution of NH_4Cl . The organic phase was extracted twice with CH_2Cl_2 , and the combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed at reduced pressure followed by column chromatography purification on neutral alumina, using hexanes/ethyl ether (199:1) to afford compound **7c** (0.16 g, 75%) as a white crystalline solid: mp $125\text{--}127^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν 3070, 2933, 2858, 2221, 1593, 1481, 1428, 1256, 1111, 1004, 901, 865, 700, 612, 501; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (24H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.40–7.24 (36H, m), 7.04 (4H, s), 6.90–6.82 (12H, m), 6.68–6.63 (6H, m), 6.39 (6H, d, $J = 8.4$ Hz), 1.09 (54H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 146.1, 135.6, 133.1, 131.3, 129.9, 128.5, 127.8, 123.0, 122.0, 121.0, 118.3, 96.5, 84.9, 55.6, 26.8, 19.6; ^{29}Si NMR (79.4 MHz, CDCl_3) δ -5.16 ; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{144}\text{H}_{143}\text{O}_6\text{Si}_6$, 2135.9494, found 2135.9479, error 0.74 ppm; MS (FAB) 2136 (4) $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 1924 (2), 1806 (4), 1590 (3), 1323 (2), 1207 (3), 1037 (3), 899 (3), 622 (25), 391 (21), 219 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{144}\text{H}_{142}\text{O}_6\text{Si}_6$: C, 80.93, H, 6.70. Found C, 80.44, H, 6.58.

Tris-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-methyl-4-iodophenylethyne (8c). Colorless oil (0.025 g, 20%): IR (KBr) ν 3438, 3070, 2930, 2857, 1594, 1482, 1427, 1252, 1111, 1005, 863, 785, 737, 698, 610, 500; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.50 (12H,

m), 7.38–7.20 (22H, m), 6.84–6.68 (6H, m), 6.63–6.53 (3H, m), 6.31 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.05 (27H, s); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 145.9, 137.2, 135.6, 133.3, 133.0, 129.9, 128.5, 127.7, 123.2, 121.9, 120.9, 118.3, 96.5, 93.4, 84.0, 55.5, 26.8, 19.6; ^{29}Si NMR (53.7 MHz, CDCl_3) δ -5.3 ; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{75}\text{H}_{74}\text{O}_3\text{Si}_3$, 1233.3985, found 1233.3985, error 0.009 ppm. Anal. Calcd for $\text{C}_{75}\text{H}_{73}\text{O}_3\text{Si}_3$: C, 73.03; H, 5.96. Found: C, 72.93; H, 5.85.

1,4-Bis-((tris-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-methanyl)-ethynyl)-phenylene-*d*₄ (7c-*d*₄). A solution of 1,4-diiodobenzene-*d*₄ (0.053 g, 0.2 mmol) and alkyne **6c** (0.328 g, 0.3 mmol) in THF (50 mL) containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (0.011 g, 0.02 mmol), CuI (0.006 g, 0.03 mmol) and diisopropyl amine (1 mL) previously degassed was refluxed (6 h). After this time, the reaction was cooled down to room temperature and quenched with saturated solution of NH_4Cl . The organic phase was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed at reduced pressure followed by chromatography purifications on neutral alumina, using hexanes/ethyl ether (199:1) to afford 0.17 g (50%) of compound **7c-*d*₄** as a white crystalline solid: mp $118\text{--}119^{\circ}\text{C}$; FTIR (ATR) ν 3072, 2955, 2931, 2857, 1959, 1594, 1582, 1481, 1428, 1277, 1254, 1113, 1005, 998, 959, 898, 861, 695, 610, 499, 491; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.64–7.56 (24H, m), 7.34–7.24 (36H, m), 6.84 (6H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.80 (6H, m), 6.60 (6H, dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz), 6.40 (6H, d, $J = 7.8$ Hz), 1.07 (54H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 146.1, 135.6, 133.0, 129.9, 128.5, 127.8, 122.8, 122.0, 121.0, 118.2, 96.5, 84.8, 55.6, 26.8, 19.6; ^{29}Si NMR (53.7 MHz, CDCl_3) δ -5.16 ; HRMS (APCI-TOF) Calcd for $\text{C}_{144}\text{H}_{147}\text{O}_6\text{Si}_6$, 2139.9807, found 2139.9838, error 1.40 ppm. Anal. Calcd for $\text{C}_{144}\text{H}_{138}\text{D}_4\text{O}_6\text{Si}_6$: C, 80.77, H, 6.87 Found for C, 80.71, H, 6.70.

1,1,1,6,6,6-Hexakis(3-((tert-butyl)diphenylsilyloxy)phenyl)-hexa-2,4-diyne (9c). A solution of 1,4-dibromobenzene-*d*₄ (0.015 g, 0.1 mmol) and alkyne **6c** (0.13 g, 0.1 mmol) in THF (50 mL) containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (0.004 g, 0.01 mmol), CuI (0.002 g, 0.01 mmol) and diisopropyl amine (1 mL) previously degassed was refluxed (6 h). After this time, the reaction was cooled down to room temperature and quenched with saturated solution of NH_4Cl . The organic phase was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic portions were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed at reduced pressure followed by chromatography purifications on neutral alumina, using hexanes/ethyl ether (199:1) to afford 0.08 g (65%) of compound **9c** as a white crystalline solid: mp $171\text{--}172^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν 3053, 2931, 2856, 1596, 1474, 1428, 1281, 1110, 946, 862, 786, 697, 618; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (12H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.28–7.16 (18H, m), 6.76 (3H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.55 (3H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.50 (3H, dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz), 6.41 (3H, d, $J = 8.0$ Hz), 1.00 (27H, s); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 145.4, 135.6, 133.0, 129.9, 128.6, 127.8, 122.2, 121.0, 118.4, 83.4, 67.9, 55.87, 26.8, 19.6; ^{29}Si NMR (79.4 MHz, CDCl_3) δ -5.02 ; MS (FAB) 2062 (1) $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 1984 (1), 1743 (1), 1029 (1), 675 (1), 259 (10), 197 (60), 135 (100).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

^1H , ^{13}C NMR spectral data, CIF files for compounds **6a**, **9a**, **9c** and X-ray diffraction analysis. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: norberto.farfan@gmail.com; mgg@chem.ucla.edu.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank UNAM (PAPIIT IN-214010) and CONACYT for financial support and granting scholarships to

R. Arcos-Ramos and P. Ramírez Montes; M.A. Leyva-Ramírez for X-ray data collection; and G. Cuéllar for HRMS. Work at UCLA has been supported by Grant NSF DMR1101934 and a postdoctoral fellowship to B. Rodríguez-Molina from CONACYT (México).

REFERENCES

- (1) (a) Prokop, A.; Vacek, J.; Michl, J. *ACS Nano* **2012**, *6*, 1901–1914. (b) Rodríguez-Velamazán, J. A.; González, M. A.; Real, J. A.; Castro, M.; Muñoz, M. C.; Gaspar, A. B.; Ohtani, R.; Ohba, M.; Yoneda, K.; Hijikata, Y.; Yanai, N.; Mizuno, M.; Ando, H.; Kitagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5083–5089. (c) Coskun, A.; Banaszak, M.; Astumian, R. D.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19–30. (d) Garcia-Garibay, M. A. *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 431–432. (e) Garcia-Garibay, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8945–8947.
- (2) Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281–1376.
- (3) (a) Vogelsberg, C. S.; Garcia-Garibay, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1892–1910. (b) Khuong, T.-A. V.; Nuñez, J. E.; Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 413–422. (c) Garcia-Garibay, M. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 10793.
- (4) (a) Akutagawa, T.; Nakamura, T. *Dalton Trans.* **2008**, 6335. (b) Akutagawa, T.; Koshinaka, H.; Sato, D.; Takeda, S.; Noro, S.-I.; Takahashi, H.; Kumai, R.; Tokura, Y.; Nakamura, T. *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 342. (c) Setaka, W.; Ohmizu, S.; Kira, M. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 468469. (d) Winston, B.; Lowell, P. J.; Vacek, J.; Chocholoušová, J.; Michl, J.; Price, J. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 5188. (e) Bracco, S.; Comotti, A.; Valsesia, P.; Chmelka, B. F.; Sozzani, P. *Chem. Commun.* **2008**, 4798.
- (5) (a) Karlen, S. D.; Reyes, H.; Taylor, R. E.; Khan, S. I.; Hawthorne, M. F.; Garcia-Garibay, M. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 14973–14977. (b) Karlen, S. D.; Ortiz, R.; Chapman, O. L.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6554–6555.
- (6) (a) Akimov, A. V.; Kolomeisky, A. B. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 13584–13591. (b) Jarowski, P. D.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3110–3117.
- (7) Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 3124–3128.
- (8) Domínguez, Z.; Dang, H.; Strouse, J. M.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7719–7727.
- (9) Commins, P.; Nuñez, J. E.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *73*, 8355–8363.
- (10) (a) Rodríguez-Molina, B.; Farfán, N.; Romero, M.; Mendez-Stivalet, J. M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7280–7283. (b) Rodríguez-Molina, B.; Pozos, A.; Cruz, R.; Romero, M.; Flores, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2993–3000.
- (11) Gould, S. L.; Tranchemontagne, D.; Yaghi, O. M.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3246–3247.
- (12) Namba, K.; Vonderviszt, F. Q. *Rev. Biophys.* **1997**, *30*, 1.
- (13) Yoshida, M.; Muneyuki, E.; Hisabori, T. *Nat. Rev.* **2001**, *2*, 669.
- (14) O'Brien, Z. J.; Natarajan, A.; Khan, S. I.; Garcia-Garibay, M. A. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2654–2659.
- (15) Kocienski, P. In *Protecting Groups*, 3rd ed; Thieme: Stuttgart, 2003.
- (16) Hiroshi, S.; Tashiro, K.; Shinmori, H.; Osuka, A.; Aida, T. *Chem. Commun.* **2005**, 2324–2326.
- (17) Lulinski, P.; Skulski, L. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 951–956.
- (18) Scudder, M.; Dance, I. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, *1*, 2909–2915.
- (19) Malone, J. F.; Murray, C. M.; Charlton, M. H.; Docherty, R.; Lavery, A. J. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, *93*, 3429–3436.
- (20) The simulation using Mercury 2.4 considers isotropic ADPs (Uiso) of 0.05 Å² for all atoms; the H were excluded from the simulation, and neither the absorption, noise, or background are considered. All reflections have a symmetric pseudo-Voigt peak shape with a fwhm (full width at half-maximum) of 0.1° 2θ (medium resolution), also assuming laboratory X-ray source type and fixed slit widths, Cu Kα1 (λ = 1.5406 Å).
- (21) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457.
- (22) Ratcliffe, C. I. Rotational & Translational Dynamics. In *NMR Crystallography*; Harris, R. K., Wasylshen, R. E., Duer, M. J., Eds.; Wiley: Hoboken, NJ, 2009.
- (23) Macho, V.; Brombacher, L.; Spiess, H. W. *Appl. Magn. Reson.* **2001**, 405.
- (24) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.



Heterometallic coordination framework by sodium carboxylate subunits and cobalt (III) centers obtained from a highly hydrogen bonding stabilized cobalt (II) monomeric complex



Jesús A. Arenzano^{a,b}, Jorge O. Virues^b, Raúl Colorado-Peralta^a, Pedro I. Ramirez-Montes^c, Rosa Santillán^c, Mario Sanchez^d, José María Rivera^{a,*}

^a Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Prolongación Oriente 6, No. 1009, Colonia Rafael Alvarado, C.P. 94340 Orizaba, Ver., Mexico

^b Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Universidad Veracruzana, Circuito Gonzalo Aguirre Beltrán S/N, Zona Universitaria, C.P. 91000 Xalapa, Ver., Mexico

^c Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apartado P.O. Box 14-740, CP 07360 México DF, Mexico

^d Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C. Alianza Norte 202, PIIT, Carretera Monterrey-Aeropuerto Km. 10, C.P. 66600 Apodaca, N.L., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 July 2014

Received in revised form 29 October 2014

Accepted 30 October 2014

Available online 31 October 2014

Keywords:

Pseudosymmetry

Metal–organic frameworks

Hydrogen bonding

Theoretical calculations

Crystal engineering

Crystal packing

ABSTRACT

Coordination cobalt and nickel complexes (**1**) and (**2**) were obtained serendipitously by the reaction of $M(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($M = \text{Co}$ and Ni) and methyliminodiacetic acid (H_2L) in a mixture of solvents. The X-ray diffraction showed the unusual structures with $Z' = 4$ of (**1**) and (**2**), showing the four monomers highly stabilized by hydrogen bonding interactions which corresponds to the tris-(aqua)-(N-methyliminodiacetato)-cobalt (II) and nickel (II) respectively. The Wiberg Bond Indices (WBIs) were computed on (**1**) and (**2**) to evaluate the stability of the hydrogen bonding interactions and showed a good correlation with the experimental X-ray diffraction data. Finally, the complex $[\text{Co}(\text{L})_2\text{Na}]_n$ (**3**) corresponds to the heterometallic coordination framework which was obtained by addition of a second equiv. of methyliminodiacetic acid (H_2L) in basic sodium hydroxide media. The oxidation of the cobalt atom in (**3**) was confirmed by the experimental coordination bond distances observed by XRD, which are in the range from 1.882 to 1.957 Å.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

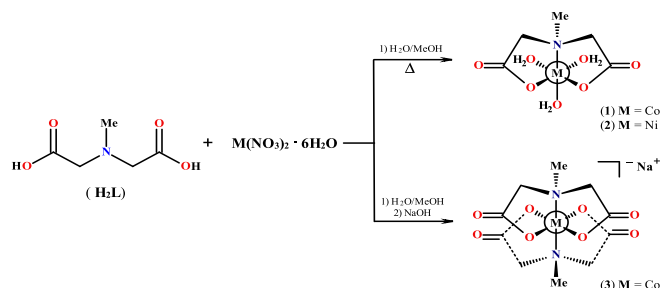
1. Introduction

Structures with $Z' > 1$ have attracted great attention because of the deep knowledge they can offer into crystal nucleation and packing [1–3]. The frequency of $Z' > 1$ reported by Steed gave a value of 11.5% for organic structures and 8.8% for the Cambridge Structural Database (CSD) as a whole [4], while Bond gave a value of 12.3% for organic structures, 9.2% for metal-containing structures and 10.9% for the CSD as a whole [5]. Factors contributing to this increase may include improvements in techniques for structure determination. The fact that some crystals take more than one symmetry independent molecules is still under study [6–8]. For example, nucleosides and nucleotides possess an array of strong hydrogen bonding, they have low intrinsic molecular symmetry, and they have normally chiral centers and hence crystallize in chiral space groups. All of these factors have been identified as imparting a tendency toward crystallization with more than one independent molecule in the asymmetric unit $Z' > 1$. Structures exhibiting

saturated hydrogen bonding are of particular interest because they represent cases in which all the crystal packing requirements of the system have been met, often at the expense of increasing Z' . Combination of one or more competing synthons can lead to structures where the asymmetric unit contains more than one molecule [9]. Also, alcohols and phenols form stable clusters in solution because of strong hydrogen bonding and have a higher tendency to form $Z' > 1$ [10,11]. The study of polymorphic systems seems to be another key to understand the secrets of high Z' structures [12]. The analysis of the electron density distribution function $\rho(r)$ in a crystal is another approach to the study of $Z' > 1$ [13–15]. In this paper we could study by X-ray diffraction and theoretical calculations the intermolecular hydrogen bonding interactions between the four monomers present in the asymmetric unit, $Z' = 4$ of the cobalt and nickel complexes **1** and **2**. Also, we could demonstrate that the addition of sodium hydroxide to a solution prepared to obtain the cobalt complex **1** with $Z' = 4$ led to the heterometallic complex **3**, which results because the three water molecules in complex **1** are replaced by a second more reactive deprotonated methyliminodiacetato ligand (L^-), consequently the hydrogen bonding interactions disappear and the free carboxylate units coordinate to sodium atom Scheme 1.

* Corresponding author.

E-mail address: chemax7@yahoo.com.mx (J.M. Rivera).



Scheme 1. Reaction of (H_2L) with cobalt and nickel nitrates.

2. Experimental

2.1. Materials and instrumentation

All reactants and solvents were purchased from Aldrich Chemical Co. and solvents were dried prior to use [16]. Single crystals were grown using spectroscopic grade solvents. Elemental analyses were performed on a PerkinElmer Series II CHNS/O model 2400 analyzer. IR spectra were recorded on a PerkinElmer FTIR/FTIR Spectrum 400 spectrometer with a reflectance ATR accessory. Single crystal X-ray diffraction analyses of compounds (**1–3**) were performed on an Enraf-Nonius Kappa-CCD ($\lambda \text{ MoK}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$, graphite monochromator, $T = 298 \text{ K}$, CCD rotating images scan mode). All reflection data sets were corrected for Lorentz and polarization effects. The crystals were mounted on conventional MicroLoopsTM. The three structures were solved using direct methods with SHELX-S-97 [17,18] or SIR2004 [19]. The refinement for all structures (based on F^2 of all data) was performed by full matrix least-squares techniques with SHELX-L-97 [17,18]. All software manipulations were done under the WinGX [20] environment program set. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically, all hydrogen atoms were located and their positions were refined. Single crystal structure validation was done with PLATON [21]. Molecular perspectives were drawn under ORTEP-3 [22]. A single point to all structures was performed using the Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) [23,24] exchange-correction functional in combination with the 6-31G(d,p) [25,26] basis set using the GAUSSIAN 09 software package [27]. Atomic charges were evaluated using the Natural Population Analysis (NPA) and Wiberg Bond Indices

(WBIs) were computed from a natural bond orbital analysis (NBO) [28]. Results were visualized with the Chemcraft program v1.6 [29].

Synthesis of $[\text{Co}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]_4$ (1**).** A mixture containing $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (166 mg, 0.5714 mmol), H_2L (200 mg, 1.143 mmol), H_2O (5 mL) and MeOH (5 mL) was heated at $60 \text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. After the mixture was allowed to cool slowly to room temperature, purple hexagonal shaped crystals were obtained with a yield around 75%. mp $> 350 \text{ }^\circ\text{C}$. IR ν_{max} : 3228 (OH), 1583 (C=O), 1410 (C–N), 1325, 1285, 1141, 1039, 939, 897, 735, 627, 555, 469 cm^{-1} . Anal. calc. for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N CoO}_7$: C, 23.27; H, 5.08; N, 5.43. Found C, 23.41; H, 4.95; N, 5.68%.

Synthesis $[\text{Ni}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]_4$ (2**).** A mixture containing $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (166 mg, 0.5714 mmol), H_2L (100 mg, 0.5714 mmol), H_2O (5 mL) and MeOH (5 mL) was heated at $80 \text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. After the mixture was allowed to cool slowly to room temperature, green hexagonal shaped crystals were obtained with a yield around 65%. mp $> 350 \text{ }^\circ\text{C}$. IR ν_{max} : 3187 (OH), 1576 (C=O), 1455, 1400 (C–N), 1329, 1261, 1148, 1036, 931, 708, 551, and 474 cm^{-1} . Anal. calc. for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N NiO}_7$: C, 23.29; H, 5.08; N, 5.43. Found C, 23.19; H, 5.01; N, 5.53%.

Synthesis $[\text{Co}(\text{L})_2\text{Na}]_n$ (3**).** A mixture containing $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (166 mg, 0.5714 mmol), H_2L (200 mg, 1.143 mmol), NaOH (45.7 mg, 1.143 mmol), H_2O (5 mL) and MeOH (5 mL) was heated at $120 \text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. After the mixture was allowed to cool slowly to room temperature, purple block shaped crystals were obtained with a yield around 70%. mp $> 350 \text{ }^\circ\text{C}$. IR ν_{max} : 3201, 2976, 2939, 1620 (C=O), 1448, 1408 (C–N), 1313, 1100, 1035, 931, 906, 843, 763, 729, 577, 464, and 447 cm^{-1} . Anal. calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{CoNaO}_8$: C, 32.27; H, 3.79; N, 7.53. Found C, 32.19; H, 3.67; N, 7.58%.

3. Results and discussion

The reaction of methyliminodiacetic acid and similar tridentate ligands such as L-aspartic acid has been previously reported. Wagner et al. reported the structure of a nickel deuterated compound named $\text{tri}({}^2\text{H})\text{aqua}(\text{N-methyliminodiacetato})\text{nickel}(\text{II})$ (${}^2\text{H}$)monohydrate, they could determine several coordination geometries around the nickel atom [30]. In the same way, it could be demonstrated that the addition of methyliminodiacetato and a second imidazole ligand which can replace the water molecules coordinated to nickel, gave place to complexes with two different ligands around nickel atom [31,32]. The octahedral geometry observed around nickel atoms and the $Z' = 4$

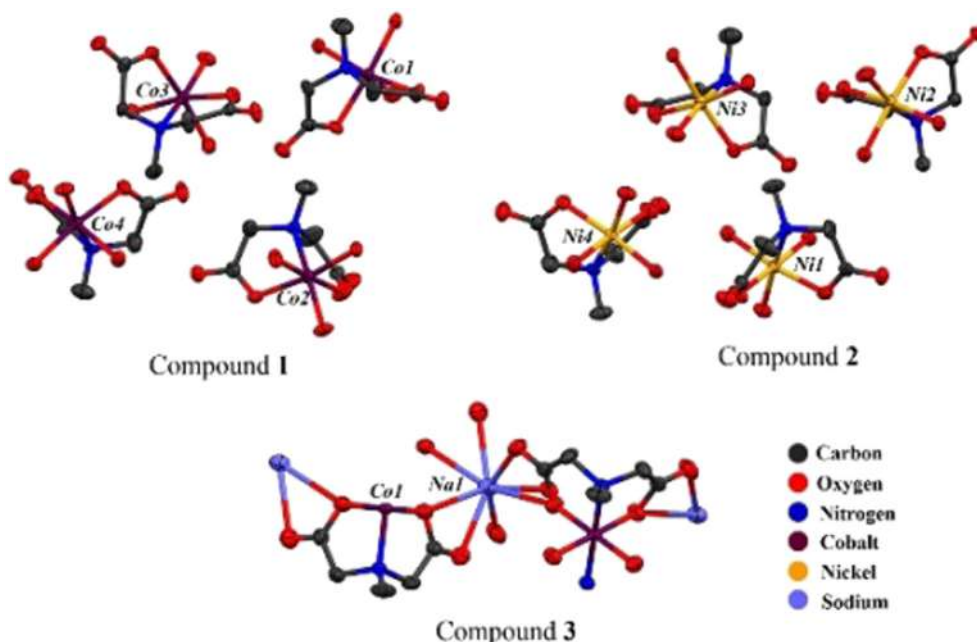


Fig. 1. ORTEP representation of compounds **1–3**, hydrogen atoms are omitted for clarity and ellipsoids containing 50% probability level.

Table 1
Crystallographic data for compounds 1–3.

Compound	1	2	3
Chemical formula	C ₅ H ₁₃ Co N O ₇	C ₅ H ₁₃ Ni N O ₇	C ₁₀ H ₁₄ Co N ₂ Na O ₈
Formula weight	258.09	257.85	372.15
Space group	Orthorhombic	Orthorhombic	Monoclinic
Crystal system	Pca2 ₁	Pca2 ₁	C2/c
Crystal size (mm ³)	0.325 × 0.175 × 0.175	0.15 × 0.12 × 0.1	0.175 × 0.1 × 0.1
Crystal color and shape	Violet prism	Green block	Violet block
a (Å)	25.94800 (40)	25.87200 (50)	16.44440 (59)
b (Å)	7.32430 (10)	7.26610 (10)	6.30750 (29)
c (Å)	20.05050 (40)	19.94930 (29)	13.67330 (59)
α (°)	90.0000	90.0000	90.0000
β (°)	90.0000	90.0000	113.9555 (25)
γ (°)	90.0000	90.0000	90.0000
Volume (Å ³)	3810.62 (11)	3750.24 (11)	1296.07 (10)
Formula units per cell, Z	16	16	4
δ _{calc} (g cm ⁻³)	1.799	1.827	1.907
μ (mm ⁻¹)	1.815	2.083	1.404
R (int)	0.0813	0.0957	0.0571
F (000)	2128	2144	760
Temperature of measurement (K)	298 (2)	298 (2)	298 (2)
θ limits (°)	3.06–27.48	3.09–27.48	3.26–27.48
No. of reflections collected	29649	40732	7572
No. of independent reflections	7405	7862	1480
No. of observed reflections, (F _o) ² > 2σ(F _o) ²	5292	5957	1162
R = Σ(F _o - F _c) / ΣF _o	0.0465 [I > 2σ(I)]	0.0443 [I > 2σ(I)]	0.0525 [I > 2σ(I)]
R _w = [Σw(F _o - F _c) ² / ΣwF _o ²] ^{1/2} , w = 1/σ ² (all data)	0.0651	0.0875	0.1419
Goodness of fit, S	1.283	1.06	1.112
No. of parameters	563	523	103
Maximum Δ/σ	0.002	0.0	0.0
Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.629	0.679	0.898
Δρ _{max} (e Å ⁻³)	-0.619	-0.585	-0.646
Flack parameter	0.021 (12)	-0.026 (14)	-

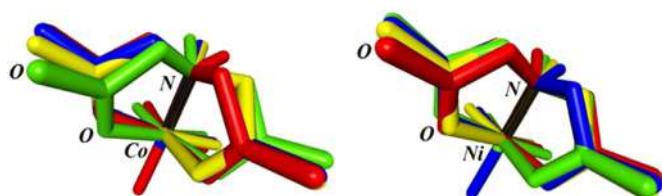


Fig. 2. Superposition of the four crystallographically independent molecules of compounds 1 and 2, illustrating the differences of the molecular structures. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

value is frequent, and the four monomers in the asymmetric unit interact by hydrogen bonding. On the other hand, when the tridentate ligand methyliminodiacetic acid (**H₂L**) is reacted with CuCl₂·2H₂O in NaOCH₃ media at 80 °C, rectangular blue plate crystals are obtained, the X-ray diffraction confirmed the structure of a metal organic framework where

the copper atom shows a distorted (TBP) trigonal bipyramidal geometry. This geometry is merely a result of the tridentate ligand steric requirements and the preferred pentacoordination of the copper atom [33]. Although five coordinated compounds with cobalt and nickel metals have been reported [34–36] the same reaction of (**H₂L**) with the corresponding cobalt and nickel nitrates led to the monomeric hexacoordinated complexes 1 and 2. Compounds 1–3 provided crystals suitable for X-ray analyses, the X-ray structures are shown in Fig. 1 and the crystallographic data are summarized in Table 1. Compounds (1) and (2) represent the complex tris-(aqua)-(N-methyliminodiacetato)-cobalt (II) and nickel (II) showing the *fac* isomer coordinated to three water molecules. Several factors have been proposed as a possible justification occurrence of Z' > 1 [9], one of which occurs when a molecule has a large number of equi-energetic conformations. The monomers differ mainly in the position of the oxygen atoms, which causes changes in the bond angles and bond distances maximizing hydrogen bonding interactions, the five-membered rings are also different and show a slightly distorted conformation,

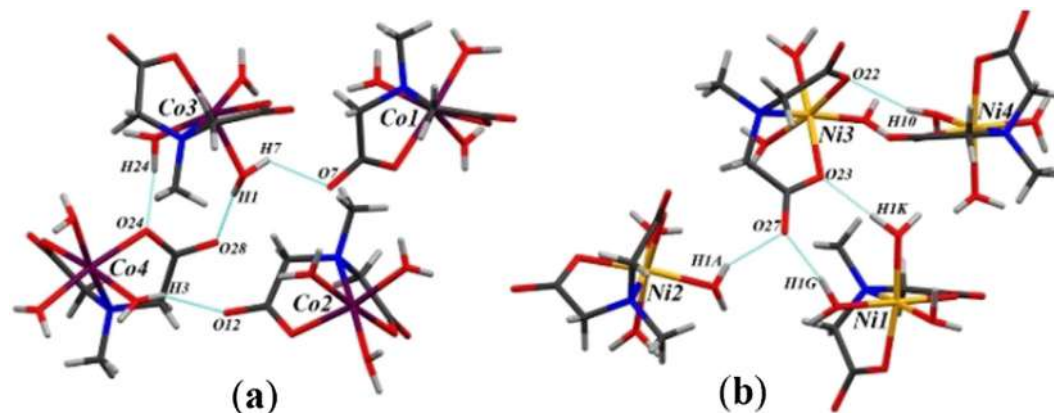


Fig. 3. Hydrogen bonding interactions in compounds 1 and 2, the four hexacoordinate monomers in the asymmetric unit are showed.

Table 2
Selected bond distances (Å) and bond angles (°) for compounds 1–3.

Compound 1	Compound 2		Compound 3		
<i>Bond lengths (Å)</i>					
Co1–O2	2.063 (3)	Ni1–O8	2.017 (4)	Co1–O22	1.882 (2)
Co1–O1	2.091 (4)	Ni1–O9	2.062 (4)	Co1–O16	1.889 (2)
Co1–O4	2.093 (3)	Ni1–O10	2.056 (4)	Co1–N2	1.957 (3)
Co1–O5	2.098 (3)	Ni1–O11	2.078 (4)	Na1–O23	2.479 (3)
Co1–O3	2.114 (3)	Ni1–O12	2.068 (4)	Na1–O17	2.537 (3)
Co1–N1	2.195 (4)	Ni1–N1	2.094 (5)	Na1–O17	2.537 (3)
Co2–O10	2.046 (3)	Ni2–O1	2.045 (4)	Na1–O16	2.816 (3)

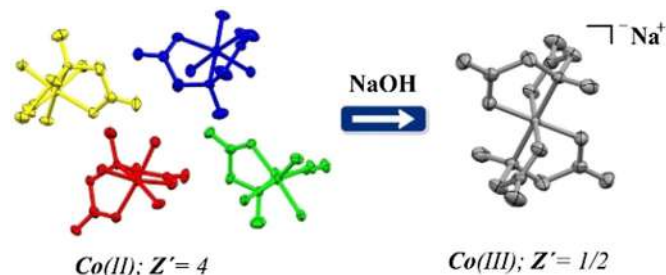


Fig. 5. Formation of coordination framework 3.

resulting in a pseudo-axis C_2 , Fig. 2 shows an overlay of the structure of the four monomers for compounds (1) and (2) ($Z' = 4$).

The similarity in the bond distances and bond angles values in 1 and 2 indicates that the differences between them are negligible. In the cobalt complex (1), the monomer (Co2) has a hydrogen bonding interaction O··H (sum of the van der Waals radii, 2.72 Å) [37] with monomer (Co4) with a distance of 2.17 Å (O12··H3) and an angle O–H–O of 148.02°, monomer (Co4) has two hydrogen bonding interactions with monomer (Co3), with distances of 1.81 Å (O24··H24) and 1.88 Å (O28··H1), the angles are 171.46° and 164.60° respectively, finally monomer (Co3) has one hydrogen bonding interaction with monomer (Co1) with a distance of 2.02 Å (O7··H7) and the angle corresponds to a value of 125.30°, Fig. 3a.

The addition of sodium hydroxide to a solution prepared to obtain the cobalt complex 1 led to the formation of the heterometallic coordination framework 3, where the cobalt (II) atom was oxidized to cobalt (III) occurring by formation of methyliminodiacetate molecules (L^-) which are more reactive and able to replace the three water molecules. Compound (3) ($Z' = 1/2$) corresponds to a bimetallic metal–organic polymer of cobalt (III) stabilized with sodium. The $N \rightarrow Co$ coordination bond distance observed in compound (3) (1.957 Å) is smaller than the same distance observed in compound (1) (2.195 Å), also the $O \rightarrow Co$ coordination bond distances observed in compound (3) (~1.88 Å) are smaller than the same distances observed in compound (1) (~2.09 Å) (Table 2), confirming a change of oxidation state in the cobalt atom. The bond angles around the hexacoordinated metal centers in compounds (1–3) correspond to a distorted octahedral geometry. Bimetallic polymer (3) shows intermolecular hydrogen bonding interactions between two layers, with distances of 2.71 Å (O17··H55A) and 2.56 Å (O17··H3B), in both cases the distances are less than the sum of the van der Waals, Fig. 4.

The heterometallic polymer 3 was obtained by the addition of NaOH to a solution containing 2 eq. of (L) and cobalt nitrate. The methyliminodiacetate ligand (L^-) obtained in situ can replace the three water molecules in the monomers present in compound 1 Fig. 5.

3.1. Structural analyses by PBE/6-31G(d,p) calculations

Charges in terms of NPA, for cobalt complex (1) were computed in order to determine the degree of electron deficiency in each cobalt atom. All values obtained are positive: Co1 (+0.96), Co2 (+1.01), Co3 (+0.92) and Co4 (+1.08). These values show that all the cobalt atoms, in the unit cell, have the same oxidation state. Additionally, for each hydrogen bond, we calculated the WBIs in order to evaluate the bond order, and the results are the following: 0.015, 0.036, 0.060 and 0.061 for O12··H3, O7··H7, O28··H1 and O24··H24 interactions, respectively. These values are in good agreement with those hydrogen bond lengths shown in Fig. 3a. Bond orders and bond lengths indicate that weaker interactions are for O12··H3 and O7··H7. On the other hand, donor natural bond orbitals were calculated to find those orbitals, of each oxygen atom, that interact with their respective hydrogen atom. In Fig. 6a are depicted those orbitals for the $nO12 \rightarrow H3$, $nO7 \rightarrow H7$, $nO28 \rightarrow H1$ and $nO24 \rightarrow H24$.

For the unit cell that includes four nickel monomer complex (2), we also performed a NBO analysis, in order to get information about the bonding nature of those hydrogen bonds that hold the four molecules. The WBIs for the four interactions O23··H1K, O27··H1G, O27··H1A and O22··H10, are the following: 0.049, 0.071, 0.009 and 0.013, respectively. Previous data indicate that the weakest hydrogen bonds are: O27··H1A

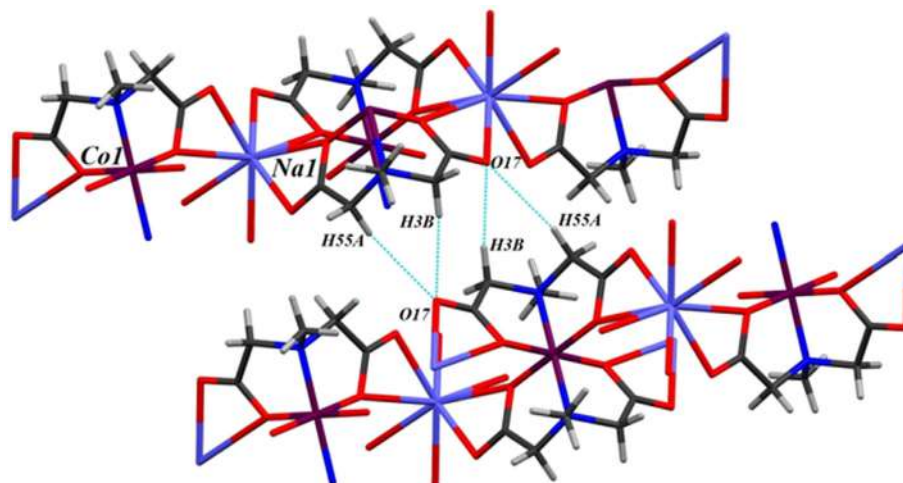


Fig. 4. Intermolecular interactions in compound 3.

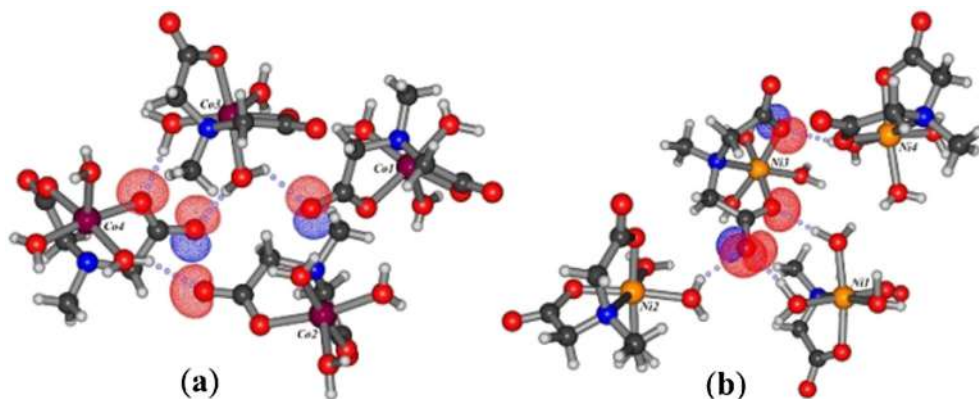


Fig. 6. Donor natural bond orbitals interacting with hydrogen from water molecules ($nO \rightarrow H$) in compounds **1** and **2**. Contour value: 0.1.

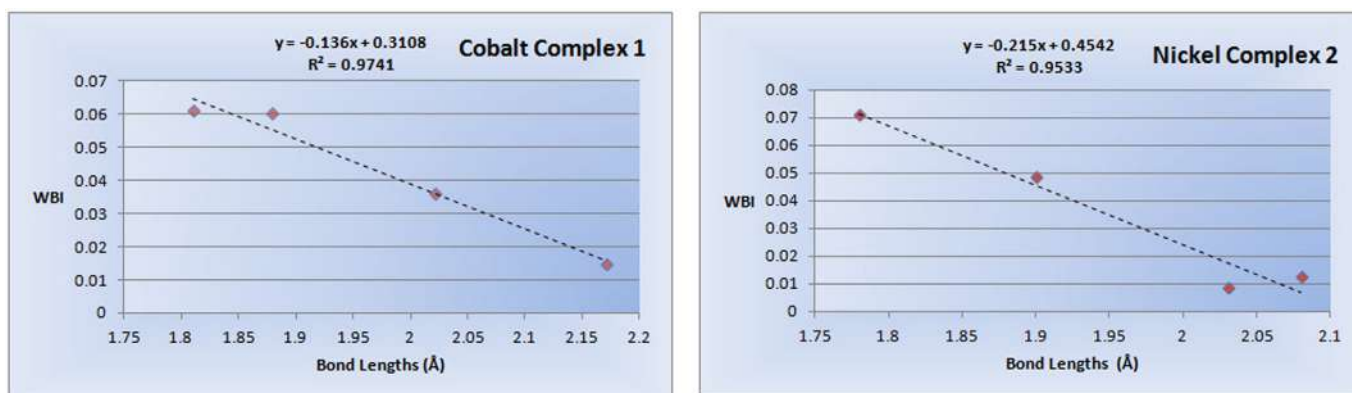


Fig. 7. Correlation between Wiberg Bond Indices (WBIs) and experimental bond lengths in complexes **1** and **2**.

and $O22 \cdots H10$, and are in good agreement with those bond lengths shown in Fig. 3b. Charges on each nickel atom (Ni1 to Ni4) are as follows: +1.00, +0.98, +1.00 and +0.94, respectively. Finally, we have plotted the donor natural bond orbital for each oxygen atom that interacts with its respective hydrogen in complex (**2**), to support the above discussion. Fig. 6b shows the following interactions $nO23 \rightarrow H1K$, $nO27 \rightarrow H1G$, $nO27 \rightarrow H1A$ and $nO22 \rightarrow H10$. Finally the Wiberg Bond Indices (WBIs) calculated showed a good correlation with the experimental bond distances obtained by X-ray diffraction Fig. 7.

4. Conclusions

The X-ray diffraction of two compounds **1** and **2** confirmed the structures of the unusual complexes tris-(aqua)-(N-methyliminodiacetato)-cobalt (II) and nickel (II) showing the *fac* isomer coordinated to three water molecules respectively. The four monomers in the asymmetric unit ($Z' = 4$) differ mainly in the position of the oxygen atoms, which causes changes in the bond angles and bond distances, maximizing hydrogen bonding interactions. Cobalt (II) atom in complex **1** could be oxidized to cobalt (III) by addition of a second eq. of (L^-) to obtain the heterometallic polymer **3**. The theoretical calculations realized to evaluate the atomic charges in cobalt and nickel complexes **1** and **2** using the Natural Population Analysis (NPA) showed no changes in the oxidation state of the metals. The Wiberg Bond Indices (WBIs) computed from a natural bond orbital showed a good correlation with experimental bond distances which suggest a good method to predict hydrogen bonding interactions.

Acknowledgments

The authors acknowledge financial support from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Fondo Mixto Veracruz (127835).

Appendix A. Supplementary material

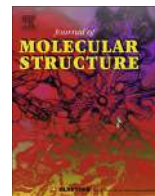
† Electronic Supplementary Information (ESI) available: CIF files containing tables of crystallographic parameters, atomic coordinates, anisotropic thermal parameters, bond distances, bond angles, as well as a list of structure factors have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC nos. 934219, 934220 and 934218 for **1**, **2** and **3**, respectively). Copies of this information may be obtained free of charge from the director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (Fax: +44-1223-336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

See <http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2014.10.037>.

References

- [1] D. Das, R. Banerjee, R. Mondal, J.A.K. Howard, R. Boese, G.R. Desiraju, Chem. Commun. (2006) 555.
- [2] X. Hao, M.A. Siegler, S. Parkin, C.P. Brock, Cryst. Growth Des. 5 (2005) 2225.
- [3] D.R. Turner, B. Smith, A.E. Goeta, I.R. Evans, D.A. Tocher, J.A.K. Howard, J.W. Steed, CrystEngComm 6 (2004) 633.
- [4] K.M. Anderson, K. Afarinkia, H. Yu, A.E. Goeta, J.W. Steed, Cryst. Growth Des. 6 (2006) 2109.
- [5] A.D. Bond, CrystEngComm 10 (2008) 411.
- [6] X. Hao, J. Chen, A. Cammers, S. Parkin, C.P. Brock, Acta Crystallogr. B61 (2005) 218.
- [7] K.M. Anderson, A.E. Goeta, J.W. Steed, Cryst. Growth Des. 8 (2008) 2517.

- [8] M. Kubicki, W. Prukala, B. Marciniak, Z. Kristallogr. 224 (2009) 412.
- [9] J.W. Steed, CrystEngComm 5 (2003) 169.
- [10] X. Hao, S. Parkin, C.P. Brock, Acta Crystallogr. B61 (2005) 689.
- [11] L.N. Kuleshova, M.Y. Antipin, I.V. Komkov, J. Mol. Struct. 647 (2003) 41.
- [12] G.R. Desiraju, CrystEngComm 9 (2006) 91.
- [13] Y.V. Nelyubina, M.Y. Antipin, I.A. Cherepanov, K.A. Lyssenko, CrystEngComm 12 (2010) 77.
- [14] A.O. Borissova, M.Y. Antipin, H.A. Karapetyan, A.M. Petrosyan, K.A. Lyssenko, Mendeleev Commun. 20 (2010) 260.
- [15] M. Krasnopolski, R.W. Seidel, R. Goddard, J. Breidung, M.V. Winter, A. Devi, R.A. Fischer, J. Mol. Struct. 1031 (2013) 239.
- [16] W.L.F. Armarego, C.L.L. Chai, Purification of Laboratory Chemical, sixth ed. Elsevier Inc., Butterworth-Heinemann, Burlington, MA, 2009.
- [17] G.M. Sheldrick, Acta Crystallogr. A64 (2008) 112.
- [18] SHELX-97. G.M. Sheldrick, Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2), University of Göttingen, Germany, 1997.
- [19] A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, G.L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A.G.G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, J. Appl. Crystallogr. 32 (1999) 115.
- [20] L.J. Farrugia, J. Appl. Crystallogr. 32 (1999) 837.
- [21] A.L. Spek, J. Appl. Crystallogr. 36 (2003) 7.
- [22] L.J. Farrugia, J. Appl. Crystallogr. 30 (1997) 565.
- [23] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 77 (1996) 3865.
- [24] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 78 (1997) 1396.
- [25] R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, J. Chem. Phys. 72 (1980) 650.
- [26] T. Clark, J. Chandrasekhar, G.W. Spitznagel, P.V.R. Schleyer, J. Comput. Chem. 4 (1983) 294.
- [27] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven Jr., J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [28] F. Weinhold, C.R. Landis, Valency and Bonding: A Natural Bond Order Donor–Acceptor Perspective, Cambridge University Press, Cambridge, 2005.
- [29] G.A. Zhurko, D.A. Zhurko, ChemCraft v1.6, 2012.
- [30] M.R. Wagner, D.B. Beach, Acta Crystallogr. C41 (1985) 669.
- [31] L.P. Battaglia, A.B. Corradi, L. Antolini, G. Marcotrigiano, L. Menabue, G.C. Pellacani, J. Am. Chem. Soc. 104 (1982) 2407.
- [32] I.N. Polyakova, A.L. Poznyak, V.S. Sergienko, Kristallografiya 45 (2000) 833.
- [33] J.E.W. Cull, F. Habib, I. Korobkov, M. Murugesu, J. Scott, Inorg. Chim. Acta 370 (2011) 98.
- [34] J. Laugier, V. Ovcharenko, P. Rey, Inorg. Chim. Acta 236 (1995) 49.
- [35] M.-H. Zeng, S. Gao, X.-M. Chen, Inorg. Chem. Commun. 7 (2004) 864.
- [36] B.S. Jaynes, T. Ren, S. Liu, S.J. Lippard, J. Am. Chem. Soc. 114 (1992) 9670.
- [37] S.S. Batsanov, Inorg. Mater. 37 (2001) 871.



Theoretical study of the hydrogen bonding interaction between Levodopa and a new functionalized pillared coordination polymer designed as a carrier system



Jesús A. Arenzano^{a,b}, Jorge M. del Campo^c, Jorge O. Virues^b, Pedro I. Ramirez-Montes^d, Rosa Santillán^d, José María Rivera^{a,*}

^a Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Prolongación Oriente 6, No. 1009, Colonia Rafael Alvarado, CP 94340 Orizaba, Veracruz, Mexico

^b Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Universidad Veracruzana, Circuito Gonzalo Aguirre Beltrán S/N, Zona Universitaria, C.P. 91000 Xalapa, Veracruz, Mexico

^c Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF 04510, Mexico

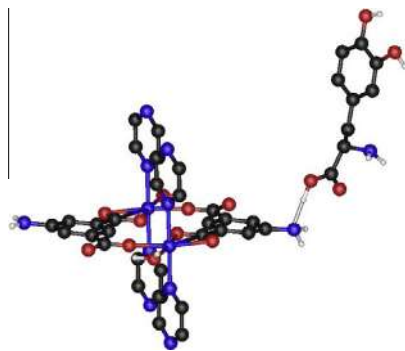
^d Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apartado P.O. Box 14-740, CP 07360 México DF, Mexico

HIGHLIGHTS

- X-ray analysis of a new coordination octahedral cobalt complex.
- Solvothermal conditions essential to obtain coordination polymers.
- Density functional calculations were used to evaluate hydrogen bonding interactions.
- The DFT calculations predict a good interaction between the amine group and Levodopa.

GRAPHICAL ABSTRACT

Functionalized pillared coordination polymer designed to interact with the carboxylic acid group present in Levodopa.



ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 August 2014

Received in revised form 21 October 2014

Accepted 17 November 2014

Available online 24 November 2014

Keywords:

Hydrogen bonding

Carrier systems

DFT

Crystal packing

X-ray studies

ABSTRACT

The solvothermal reaction of $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Pyrazine (**L1**) and 5-Aminoisophthalic acid (**L2**) let to the formation of a new functionalized pillared coordination polymer with possible application as a carrier system for drug delivery. The X-ray diffraction confirmed the structure of the material and theoretical density functional calculations using a non-empirical hybrid functional PBE0 were done to evaluate the possible hydrogen bonding interaction between the free amine group present in the pillared material and the carboxylic unit belonging to the pharmaceutical Levodopa. The stabilization energy for the model proposed resulted in 11 kcal/mol.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

The use of carrier systems to improve the activity of known molecules for biomedical applications becomes more and more

* Corresponding author. Tel.: +52 2721010934; fax: +52 2727240120.

E-mail address: chemax7@yahoo.com.mx (J.M. Rivera).

important because these systems usually allow a better control of the drug plasmatic levels and an increase of the efficiency in the drug stability by protection of the biodegradation is observed [1]. Recently a new class of hybrid materials called metal–organic frameworks (MOFs) have been prepared, and the number of applications in areas such as catalysis [2–6], gas storage [7–11], separations [12–14], sensing [15–17] among others are still under study. These new materials possess characteristics such as high stability and high porosity which make them ideal as carriers for a controlled drug delivery [18,19]. On the other hand, the development of nanoscale metal–organic frameworks (NMOFs) possesses several potential advantages over conventional nanomedicines such as their structural and chemical diversity, high loading capacity and their intrinsic biodegradability [20]. (NMOFs) can be synthesized using a variety of different techniques that have been developed for inorganic and organic polymeric nanoparticles [21]. Two different strategies to deliver active agents have been reported, by incorporating active agents into the frameworks or by loading active agents into the pores and channels of the NMOFs. According to this, the first strategy for drug delivery must take into account the introduction of functional groups which can be able to interact primordially by hydrogen bonding interactions with the drug to be released. Different efforts in the field of theoretical calculations have been done to understand the energies related to the hydrogen interactions between carriers systems and different drugs [22–25]. In this context, we could prepare under solvothermal synthesis a new pillared coordination polymer with free amine groups to evaluate the hydrogen bonding interaction with acid (*S*)-2-amine-3-(3,4-dihydroxyphenyl) propanoic (Levodopa) which is a potent pharmaceutical against Parkinson disease. In this study, theoretical density functional calculations using a non-empirical hybrid functional PBE0 [26,27] and a 6-31G basis set in all atoms have been carried in order to assess the possible interaction of Levodopa with the free amine group belonging to the pillared material **1**, the results indicate that the H-bonding interaction is favorable with a stabilization energy for this model of 11 kcal/mol which makes this material a good candidate to test for drug delivery containing carboxylic acid groups.

Experimental section

Materials

All reactants and solvents were purchased from Aldrich chemical Co., and solvents were dried previous to use [28]. Single crystals were grown using spectroscopic grade solvents.

Instrumentation

Elemental analyses were performed on a PerkinElmer Series II CHNS/O model 2400 analyzer and the sample was measured after stirring the material with CHCl_3 during 2 h and dried in an oven at 120 °C during 24 h. IR spectra were recorded on a PerkinElmer FTIR/FTFIR Spectrum 400 spectrometer with a reflectance ATR accessory. Single crystal X-ray diffraction analyses of compounds (**1–3**) were performed on an Enraf–Nonius Kappa-CCD (λ Mo $K\alpha = 0.71073$ Å, graphite monochromator, $T = 298$ K, CCD rotating images scan mode). All reflection data set were corrected for Lorentz and polarization effects. The crystals were mounted on conventional MicroLoops™. The structure was solved using direct methods with SHELX-S-97 [29,30] or SIR2004 [31]. The refinement of the structure (based on F^2 of all data) was performed by full matrix least-squares techniques with SHELX-L-97 [30,31]. All software manipulations were done under the WinGX [32] environment program set. The hydrogen atoms of the coordination polymer were

positioned geometrically and refined using a riding model approximation with distances N–H = 0.86 and C–H = 0.93 Å. Single crystal structure validation was done with PLATON [33]. Molecular perspectives were drawn under ORTEP-3 [34].

Synthesis

[Co (L1)(L2)]_n (1). A mixture containing $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (242 mg, 0.8323 mmol), **L1** (100 mg, 1.2485 mmol), **L2** (302 mg, 1.6647 mmol) H_2O (5 mL) and MeOH (5 mL) was heated at 120 °C for 24 h. After the mixture was allowed to cool slowly to room temperature, purple rectangular shaped crystals were obtained with a yield around 70%. mp > 350 °C. IR ν_{max} : 3311 and 3272 (NH_2), 1540 (C=O), 1475 (C–N), 1391, 1309, 1255, 1162, 1036, 960, 897, 808, 767, 675 cm^{-1} . Anal. Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{CoN}_3\text{O}_4$: C, 45.30; H, 2.85; N, 13.21%. Found C, 45.27; H, 2.92; N, 13.29%.

Computational details

The calculations were performed using the PBE0 hybrid exchange–correlation functional in combination with the 6-311++G** or the 6-31G basis set using the TeraChem software package [35]. The structure visualization and molecule overlap was performed using Molden software [36].

Results and discussion

Solvothermal reaction of $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Pyrazine (**L1**) and 5-Aminoisophthalic acid (**L2**) in a mixture of solvents DMF:MeOH: H_2O yielded the pillared metal–organic framework with free amine groups in the structure. The reaction was done in two steps, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and (**L1**) in MeOH/ H_2O were refluxed for 1 h, followed by slow cooling at room temperature and posterior addition of (**L2**) in DMF to finally heat at 120 °C for 24 h.

X-ray diffraction

Pillared material **1** crystallized and the X-ray structure is shown in Fig. 1. The crystallographic data are summarized in Table 1. The structure of the functionalized pillared material **1** showed that two Pyrazine moieties are coordinated to the cobalt atom occupying the apical positions while three 5-Aminoisophthalic acid moieties are coordinated to the cobalt atom occupying the equatorial positions. The Pyrazine moieties in material **1** seems to be in a face π – π stacking interaction, but the distance of 4.12 Å is far enough to be considered according to several studies previously reported [37,38]. The cobalt (II) atom displays a distorted octahedral geometry being surrounded by four oxygen and two nitrogen atoms Fig. 2. Coordination bond distances are in the range from 2.181 to 1.994 Å, similar to those observed in cobalt complexes Table 2. The bond angles around the hexacoordinated cobalt atom are in the range from 59.93° to 178.74°. Finally, a view along *a* axis of the extended structure of pillared material **1** shows the free amine groups essential to interact by hydrogen bonding Fig. 3.

Theoretical DFT calculations

In order to predict a possible interaction between the pharmaceutical drug Levodopa and the new synthesized functionalized pillared material **1**, an interaction complex model that includes both molecules was tested. Theoretical calculations were performed on a portion of the functionalized pillared material **1** and were taken directly from the crystal structure. The selected portion is presented in Fig. 4 and it consists of two cobalt atoms, four Pyrazine molecules, two 5-Aminoisophthalic acid molecules and two

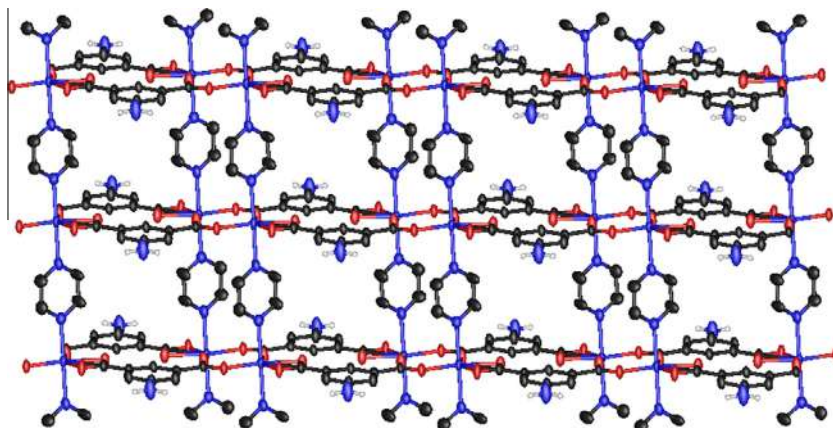


Fig. 1. View along *c* axis of the extended structure of pillared material **1** showing the two organic ligands presents in the structure, some hydrogen atoms were omitted for clarity.

Table 1
Crystallographic data for pillared material **1**.

Compound	1
Chemical formula	C ₁₂ H ₉ CoN ₃ O ₄
Formula weight	318.15
Space group	Triclinic
Crystal system	P-1
Crystal size (mm ³)	0.125 × 0.075 × 0.025
Crystal color and shape	Brown rectangular
<i>a</i> (Å)	7.1438(5)
<i>b</i> (Å)	10.0442(6)
<i>c</i> (Å)	11.8077(9)
α (°)	78.662(4)
β (°)	84.857(4)
γ (°)	88.157(4)
Volume (Å ³)	827.28(10)
Formula units per cell, <i>Z</i>	2
δ_{calc} (g cm ⁻³)	1.277
μ (mm ⁻¹)	1.050
<i>R</i> (int)	0.1058
<i>F</i> (000)	322
Temperature of measurement (K)	293
θ Limits (°)	2.97–27.59
No. of reflections collected	12,521
No. of independent reflections	3771
No. of observed reflections, (F_o) ² > 2 σ (F_o) ²	2178
$R = \sum F_o - F_c / \sum F_o $	0.0629 [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]
$R_w = [\sum w(F_o - F_c)^2 / \sum w F_o^2]^{1/2}$, $w = 1/\sigma^2$ (all data)	0.1513
Goodness of fit, <i>S</i>	1.019
No. of parameters	181
$\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.427
$\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å ⁻³)	-0.422

water molecules which were added to account for the octahedral geometry of cobalt atoms and to mimic the oxygen-cobalt repetition of the polymer. Most of the atoms in the selected portion of the pillared material **1** were held fixed except the two water molecules and the free amine groups. The closed shell configuration was tested to be stable and the amine group of the optimized portion was used to test the interaction with the carboxylic group of the Levodopa molecule.

Structural optimization was performed using the unrestricted PBE0 [39] hybrid exchange–correlation functional in combination with the 6-311G** basis for non-metal atoms and the 6-31G basis for cobalt atoms using the TeraChem software package [35]. Calculations were performed with a spin multiplicity of one and for this fixed frame of pillared material spin contamination was absent. The optimized complex model is presented in Fig. 5. The hydrogen bonding interaction between the donor amine group and the acceptor carboxylic group gave a value of 1.74 Å with an angle

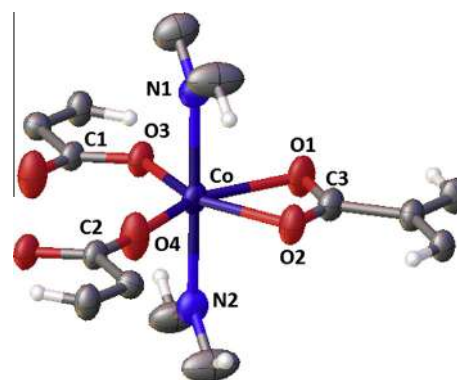


Fig. 2. Distorted octahedral geometry around cobalt (II) atom. The apical positions are occupied by two nitrogen atoms corresponding to two the Pyrazine moieties while the equatorial position are occupied by four oxygen atoms corresponding to three 5-Aminoisophthalic acid moieties, two oxygen chelating and two oxygen bridging to other cobalt atom.

Table 2
Selected bond distances (Å) and bond angles (°) for pillared material **1**.

Pillared material 1			
Bond distances (Å)		Bond angles (°)	
Co–O1	2.245(3)	O1–Co–O2	59.93(10)
Co–O2	2.098(3)	O1–Co–O3	90.28(11)
Co–O3	2.030(3)	O1–Co–O4	152.19(11)
Co–O4	1.994(3)	O1–Co–N1	89.91(13)
Co–N1	2.181(4)	O1–Co–N2	91.27(13)
Co–N2	2.173(4)	O2–Co–O3	150.20(12)
C1–O3	1.270(4)	O2–Co–O4	92.27(12)
C2–O4	1.232(5)	O2–Co–N1	89.60(12)
C3–O1	1.258(5)	O2–Co–N2	90.61(12)
C3–O2	1.260(5)	O3–Co–O4	117.49(12)
		O3–Co–N1	89.46(12)
		O3–Co–N2	90.97(12)
		N1–Co–N2	178.74(15)
		N1–Co–O4	88.89(14)
		N2–Co–O4	89.86(14)

between the atoms N1–H1–O1 of 174.0°. As showed Koukaras et al., this values are in full agreement with what would be expected for a typical hydrogen bond (~1.6–2.0 Å), which is also verified by the O1–N1 distance of 2.74 Å. Fig. 6 presents an interaction energy profile as a function of distance between the N1–H1 atoms, the complex model was further optimized with this

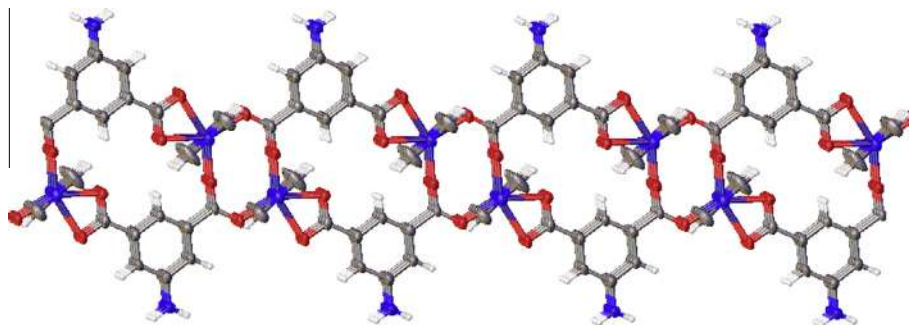


Fig. 3. View along a axis of the extended structure of pillared material 1, showing the free amine groups presents in the structure.

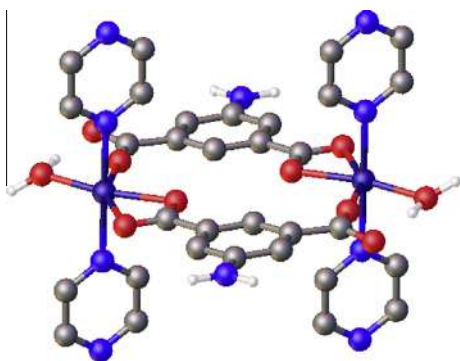


Fig. 4. Selected portion of the functionalized pillared material 1. Two water molecules were added to account for the octahedral symmetry of the Co atoms. Some hydrogen were omitted for clarity.

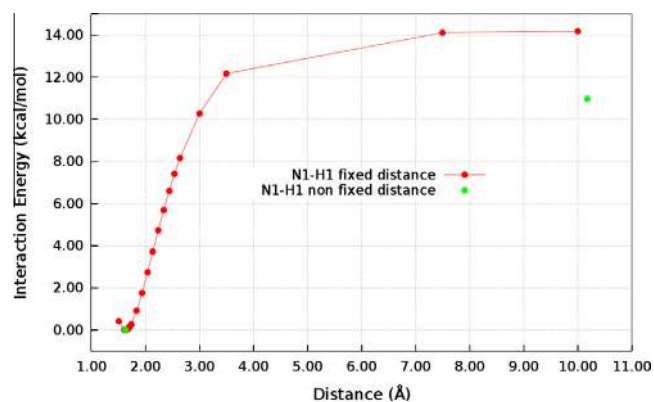


Fig. 6. Interaction energy profile as a function of distance between the N1–H1 atoms, the complex model was further optimized with this distance constraint. Scan was performed with a 6-31G basis in all atoms.

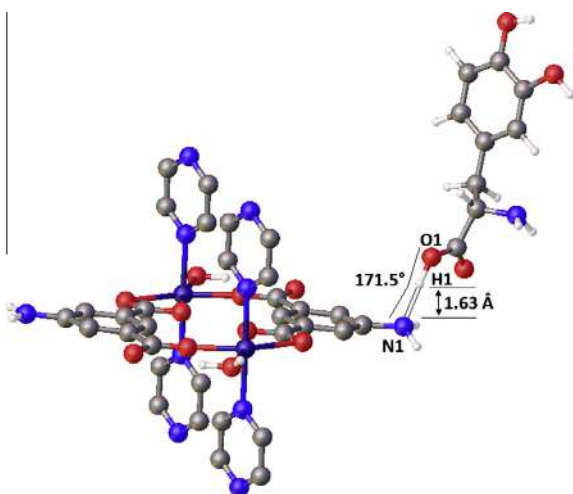


Fig. 5. Optimized interaction complex consisting of the selected portion of functionalized pillared material 1 and the Levodopa molecule. Some hydrogen atoms were omitted for clarity.

distance constraint. As can be seen from Fig. 6, the interaction between the two fragments is not an artifact, namely, that a minimum in the energy profile exists. The potential energy scan was performed with a 6-31G basis in all atoms. Red curve was obtained holding fixed the N1–H1 distance and the green points were obtained by releasing the N1–H1 constraint of the minimum and higher energy points on the red curve profile. The interaction energy resulted in 10.98 (green points on the plot) kcal/mol which predicts a favorable interaction for this level of theory.

Finally, in Fig. 7 we observe the structural overlap between the residue L2 + Levodopa of the optimized interaction complex

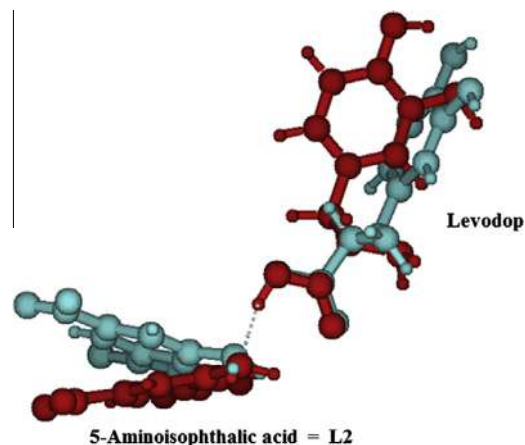


Fig. 7. Overlap between L2 + Levodopa representing the interaction between the amine group and the carboxylic acid of the optimized interaction complex obtained with PBE0/6-31G (red color) and an isolated model of L2 + Levodopa obtained at the PBE0/6-311++G** level of theory (green color). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

obtained with PBE0/6-31G (red color) and an isolated model of L2 + Levodopa obtained at the PBE0/6-311++G** level of theory (green color). The overlap was performed by setting to maximum coincidence the carboxylic group of Levodopa. From this picture it is possible to observe that the optimized complex presents a rotational difference regarding the HC(NH₂)CH₂Ph(OH)₂ fragment in Levodopa, nevertheless, the principal L2 fragment and Levodopa interaction is very similar, in fact, the hydrogen bonding distance

for this smaller model in green color is predicted to be 1.82 Å with an angle between the atoms N–H–O of 164.4°. The predicted interaction energy for this smaller model was evaluated to be of 9.42 kcal/mol. From this analysis is expected that the moiety **L2** in the pillared material **1** is conserving its main character and indeed the interaction with Levodopa remains favorable.

Conclusions

In conclusion we synthesize strategically a new functionalized pillared coordination polymer by solvothermal synthesis and theoretical calculations were done to examine the interaction of the amine group present in the polymer with the pharmaceutical drug Levodopa, using a properly selected cluster model. The DFT calculations for the complex presented in this work confirms that a possible H-bonding interaction between the MOF and the potent pharmaceutical against Parkinson disease, acid (S)-2-amine-3-(3,4-dihydroxyphenyl) propanoic (Levodopa), remains favorable. This opens the experimental study to assess the Levodopa-MOF coordination ratio.

Acknowledgements

The authors acknowledge financial support from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología – México (CONACyT), Fondo Mixto Veracruz (127835). JMC thanks DGTIC–UNAM for the use of their facilities and support provided by DGAPA–UNAM Grant No. IA102114.

Appendix A. Supplementary material

The XYZ coordinates of the optimized model at PBE0/6-31G level of theory is included. CIF files containing tables of crystallographic parameters, atomic coordinates, anisotropic thermal parameters, bond distances, bond angles, as well as a list of structure factors have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC no. 934217 for **1**). Copies of this information may be obtained free of charge from the director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336 033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.11.042>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References

- [1] P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N.A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regí, M. Sebbañ, F. Taulelle, G. Férey, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 6774–6780.
- [2] R.C. Huxford, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 14 (2010) 262–268.
- [3] L. Bromberg, X. Su, A. Hatton, *Chem. Mater.* 25 (2013) 1636–1642.
- [4] A. Corma, H. García, I. Llabré, F.X. Xamena, *Chem. Rev.* 110 (2010) 4606–4655.
- [5] D. Dang, P. Wu, C. He, Z. Xi, C. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 14321–14323.
- [6] C. Wang, M. Zheng, W. Lin, *J. Phys. Chem. Lett.* 2 (2011) 1701–1709.
- [7] J.L.C. Rowsell, O.M. Yaghi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 4670–4679.
- [8] J. Lan, D. Cao, W. Wang, T. Ben, G. Zhu, *J. Phys. Chem. Lett.* 1 (2010) 978–981.
- [9] E. Ganz, M.J. Dornfeld, *Phys. Chem. Lett. C* 116 (2012) 3661–3666.
- [10] Y.E. Cheon, M.P. Suh, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 2899–2903.
- [11] Z. Guo, H. Wu, G. Srinivas, Y. Zhou, S. Xiang, Z. Chen, Y. Yang, W. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 3178–3181.
- [12] Y. Gurdal, S. Keskin, *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 (2012) 7373–7382.
- [13] B. Demir, G.J. Ahunbay, *Phys. Chem. Lett. C* 117 (2013) 15647–15658.
- [14] Y.Y. Fu, C.X. Yang, X.P. Yan, *Langmuir* 28 (2012) 6794–6802.
- [15] X. Lin, G. Gao, L. Zheng, Y. Chi, G. Chen, *Anal. Chem.* 86 (2014) 1223–1228.
- [16] K. Jayaramulu, R.P. Narayanan, S.J. George, T.K. Maji, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 10089–10091.
- [17] Y. Li, S. Zhang, D. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 710–713.
- [18] M.O. Rodrigues, M.V. De Paula, K.A. Wanderley, L.B. Vasconcelos, S. Alves, T.A. Soares, *Int. J. Quantum Chem.* 112 (2012) 3346–3355.
- [19] S. Keskin, S. Kizilel, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (2011) 1799–1812.
- [20] J.D. Rocca, D. Liu, W. Lin, *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 957–968.
- [21] M.D. Rowe, D.H. Thamm, S.L. Kraft, S.G. Boyes, *Biomacromolecules* 10 (2009) 983–993.
- [22] M.H. Hao, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 863–872.
- [23] E.N. Koukaras, A.D. Zdetsis, G.E. Froudakis, *J. Phys. Chem. Lett.* 2 (2011) 272–275.
- [24] M.L. Drummond, T.R. Cundari, A.K. Wilson, *J. Phys. Chem. C* 117 (2013) 14717–14722.
- [25] S. Devautour-Vinot, C. Martineau, S. Diaby, M. Ben-Yahia, S. Miller, C. Serre, P. Horcajada, D. Cunha, F. Taulelle, G. Maurin, *J. Phys. Chem. C* 117 (2013) 11694–11704.
- [26] M. Ernzerhof, G.E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 5029–5036.
- [27] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 6158–6170.
- [28] W.L.F. Armarego, C.L.L. Chai, *Purification of Laboratory Chemical*, sixth ed., Elsevier Inc., Butterworth-Heinemann, Burlington, MA, 2009.
- [29] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* 64 (2008) 112–122.
- [30] G.M. Sheldrick, *SHELX-97: Programs for Crystal Structure Analysis*, University of Göttingen, Germany, 1997 (release 97-2).
- [31] A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, G.L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A.G. Moliterni, G. Polidori, R.J. Spagna, *Appl. Cryst.* 32 (1999) 115–119.
- [32] L.J.J. Farrugia, *Appl. Cryst.* 32 (1999) 837–838.
- [33] A.L.J. Spek, *Appl. Cryst.* 36 (2003) 7–13.
- [34] L.J.J. Farrugia, *Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [35] I.S. Ufimtsev, T.J. Martinez, *J. Chem. Theory Comput.* 5 (2009) 2619–2628.
- [36] G. Schaftenaar, J.H. Noordik, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 14 (2000) 123–134.
- [37] C. Janiak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 21 (2000) 3885–3896.
- [38] D. Small, V. Zaitsev, Y. Jung, S.V. Rosokha, M. Head-Gordon, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 13850–13858.
- [39] K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Lett.* 265 (1997) 115–120.