



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA (S)- α -
METILBENCILAMINA Y LA L-PROLINA. ESTUDIO DE
COFORMADORES QUIRALES Y NUCLEOBASES EN
PROCESOS DE COCRISTALIZACIÓN CON
DIFERENTES AINEs Y ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

FERMÍN FLORES MANUEL

Director de Tesis:

Dra. MARTHA VIRGINIA SOSA RIVADENEYRA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Junio 2022

Resumen

Los cocristales farmacéuticos han sido objeto de estudio porque ofrecen la ventaja de generar formas sólidas del ingrediente farmacéutico activo (IFA), incluso cuando éstos no tienen grupos funcionales ionizables en su estructura. Mediante la cocrystalización pueden producirse materiales con propiedades que difieran o mejoren las de los IFA puros, así como crear aductos integrados por dos o más de ellos y potencialmente mejorar la biodisponibilidad de los fármacos con baja solubilidad acuosa. Dentro de la síntesis asimétrica, también ha demostrado ser una técnica eficiente en la resolución de productos quirales.

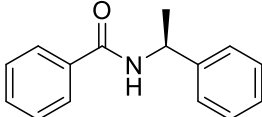
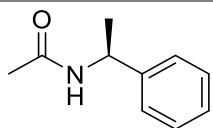
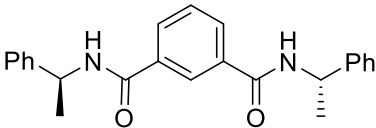
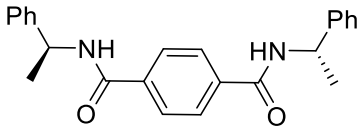
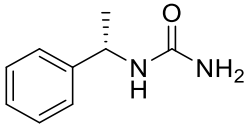
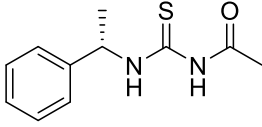
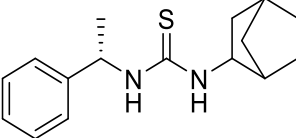
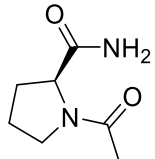
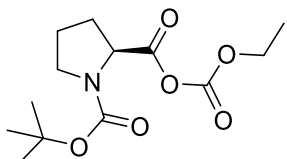
En este proyecto se llevó a cabo la síntesis de derivados quirales de la (S)- α -metilbencilamina y la L-prolina. Estos compuestos enantioméricamente puros se utilizaron como coformadores para evaluar su capacidad estereoselectiva en la resolución enantiomérica de fármacos 2-arilpropionicos mediante experimentos de cocrystalización, para ello se realizó una revisión bibliográfica que estableció la metodología utilizada para la búsqueda y obtención de cristales multicomponente. Como parte del desarrollo de esta metodología también se llevó a cabo la cocrystalización por slurry y evaporación lenta del disolvente de entidades solidas constituidas por ácido gálico (AG) y diferentes nucleobases/metil xantinas (guanina, citosina, teofilina, cafeína y teobromina), con el objetivo de coadyuvar o potenciar el efecto farmacológico de sus componentes, obteniendo nuevos cristales multicomponentes no reportados en la literatura. Su caracterización se realizó por medio de rayos X de monocristal y espectroscopía IR.

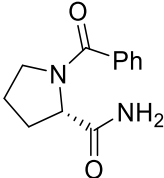
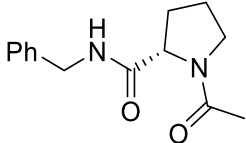
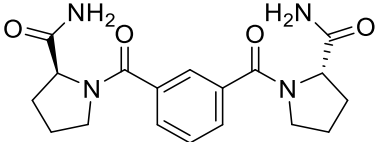
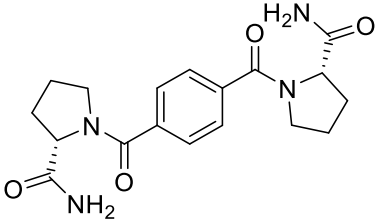
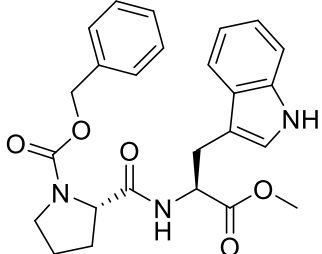
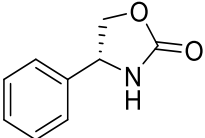
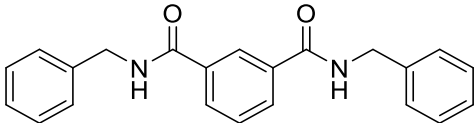
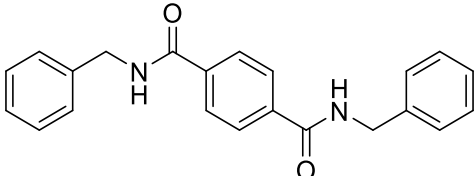
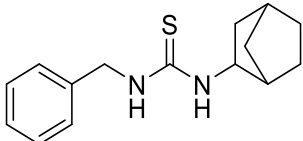
Summary

Pharmaceutical cocrystals have been studied because they have the advantage of generating solid forms of the active pharmaceutical ingredient (API), even when they do not have ionizable functional groups in their structure. Co-crystallization can produce materials with properties that differ from or enhance those of pure APIs, as well as create adducts composed of two or more of them and potentially improve the bioavailability of drugs with low aqueous solubility. Within asymmetric synthesis, it has also proven to be an efficient technique in the resolution of chiral products.

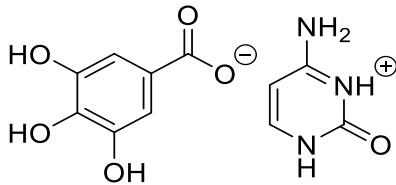
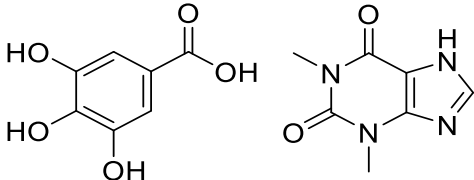
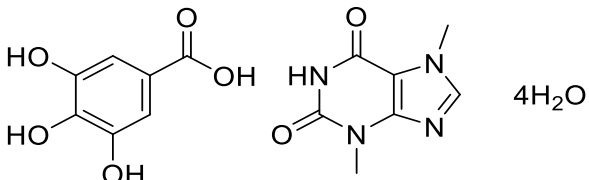
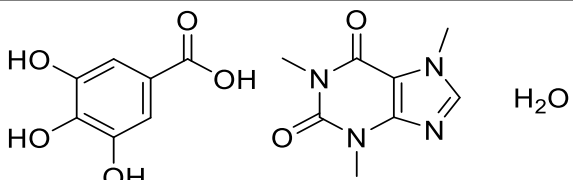
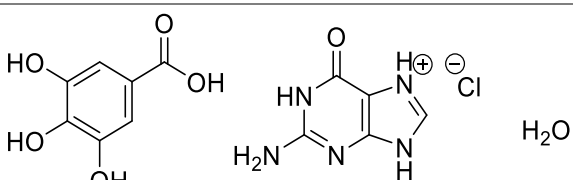
In this project, the synthesis of chiral derivatives of (S)- α -methylbenzylamine and L-proline was carried out. These enantiomerically pure compounds were used as coformers to evaluate their stereoselective capacity in the enantiomeric resolution of 2-arylpropionic drugs through co-crystallization experiments. For this purpose, a literature review was conducted that established the methodology used to search for and obtain multicomponent crystals. As part of the development of this methodology, the co-crystallization by slurry and slow evaporation of the solvent of solid entities consisting of gallic acid (AG) and different nucleobases/methyl xanthines (guanine, cytosine, theophylline, caffeine and theobromine) was also carried out with the aim of assisting or enhancing the pharmacological effect of its components, obtaining new multi-component crystals not reported in the literature. Their characterization was performed by Single Crystal X-Rays and IR spectroscopy.

Índice de compuestos

Estructura	Clave	Nombre
Derivados de (S)-α-metilbencilamina.		
	F-1	(S)-N-(1-Feniletil)benzamida
	F-2	(S)-N-(1-Feniletil)acetamida
	F-3	N1, N3-bis((S)-1-Feniletil)isofaltamida
	F-4	N1, N4-bis((S)-1-Feniletil)tereftalamida
	F-5	(S)-1-(1-Feniletil)urea
	F-6	(S)-N-((1-Feniletil)carbamoiloil)acetamida
	F-7	1-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-((S)-1-feniletil)tiourea
Derivados de L-prolina.		
	P-1	(S)-1-Acetilpirrolidin-2-carboxamida
	P-2	(S)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)pirrolidin-2-anhidrido carboxílico (etil carbonico)

	P-3	(S)-1-Benzoilpirrolidin-2-carboxamida
	P-4	(S)-1-Acetil-N-benzilpirrolidin-2-carboxamida
	P-5	(2S,2'S)-1,1'-Isoftaloilbis(pirrolidin-2-carboxamida)
	P-6	(2S,2'S)-1,1'-Tereftaloilbis(pirrolidin-2-carboxamida)
	P-7	Bencil (S)-2-(((S)-3-(1H-indol-3-yl)-1-metoxi-1-oxopropan-2-yl)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato
Compuestos alternos		
	A-1	(R)-4-Feniloxazolidin-2-ona
	A-2	N¹,N³-Dibencilisofhtalamida
	A-3	N¹,N⁴-Dibenciltereftalamida
	A-4	1-Bencil-3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)tiourea

Compuestos de metilxantinas y nucleobases

	C-1	3,4,5-trihidroxibenzoato de 6-amino-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-1-io
	C-2	Cocrystal de ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -purin-2,6-diona
	C-3	Tetrahidrato-cocrystal de ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y 3,7-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -purin-2,6-diona
	C-4	Monohidrato-cocrystal de ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y 1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -purin-2,6-diona
	C-5	Monohidrato-sal-cocrystal de ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y cloruro de 2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1 <i>H</i> -purin-7-io

ÍNDICE

	Índice de compuestos	i
	Índice	iv
1.	Introducción General	1
1.1	Cocristales farmacéuticos	2
2.	Marco teórico	4
2.1	¿Qué es la química supramolecular?	4
2.2.	Ingeniería de cristales	11
2.3.	Polimorfismo	13
2.4.	La cocrystalización	16
2.4.1.	Cocrystalización estereoselectiva.	23
3.	Antecedentes	24
4.	Objetivos	36
5.	Metodología para el diseño de cocristales	37
5.1.	Ingeniería de sintón	38
5.2.	Modelos basados en pKa	39
5.3.	Propensión a la formación de enlaces de hidrógeno.	39
5.4	Técnicas de cristalización	40
6.	Resultados y discusión	40
6.1.	Resultados y discusión sección 1. Derivados de (S)- α -metilbenciamina y L-prolina	40
6.1.1	Ingeniería de sintón	40
6.1.1.1	Síntesis de derivados de (S)- α -metilbencilamina	44
6.1.1.2	Síntesis de derivados de L-prolina	47
6.1.1.3.	Síntesis de compuestos alternos	49
6.1.2.	Modelos basados en pKa	50
6.1.3.	Enlaces de hidrógeno	43
6.1.4.	Técnicas de cristalización	55
6.1.4.1	Molienda	57
6.1.4.2.	Molienda asistida	57
6.1.4.3.	Slurry	58
6.1.4.4.	Evaporación de disolvente.	58
6.1.4.5.	Evaporación de disolvente por tratamiento térmico	58
6.1.4.6.	Evaporación lenta de disolvente	59
6.1.5.	Resultados de cocrystalización	61
6.1.5.1	Cocrystalización de ácidos carboxílicos	61
6.1.5.2.	Cocrystalización de fármacos con derivados de (S)- α -metilbencilamina y L-prolina	67
6.1.6	Limitaciones del método	74
6.1.7	Conclusiones	74
6.2	Resultados y discusión sección 2. Cocrystalización de ácido gálico	75
6.2.1	Ingeniería de sintón	75
6.2.2	Modelos basados en pKa	79

6.2.3	Propensión a la formación de enlaces de hidrógeno	80
6.2.4	Técnicas de cocrystalización	80
6.2.5	Resultados de cocrystalización	81
6.2.6.	Difracción de rayos X de los cristales obtenidos	82
6.2.7	Análisis cuantitativo y estructural de interacciones intermoleculares en estado sólido en cocrystalos obtenidos a partir metilxantinas de y nucleobases con ácido gálico	97
6.2.8	Conclusiones	99
7.	Anexos	99
7.1	Parte experimental sección1	99
7.2	Parte experimenta sección 2	142

1. Introducción general

Durante los últimos años se han reportado grandes avances en el área de la química asimétrica, sin embargo, la asignación de la estereoquímica absoluta en la síntesis y/o modificación de productos con aplicación farmacológica, sigue siendo un verdadero reto. Este problema aumenta cuando los productos obtenidos resultan difíciles de cristalizar o se aíslan como sustancias viscosas.¹ De las diversas estrategias sintéticas para resolver esta situación, las dos más comunes implican la modificación química del compuesto, ya sea a través de transformaciones adicionales o la formación de una sal. Sin embargo, ambas estrategias pueden ser limitadas y pueden afectar la integridad estereoquímica del compuesto deseado.² Existen trabajos de investigación que enfocan sus estudios en las interacciones no covalentes, establecidas principalmente por enlaces de hidrógeno, formando un complejo cristalino integrado por dos o más especies neutras que se encuentran en la misma red cristalina (Figura 1), y que permite desarrollar una técnica de resolución alternativa basada en la química supramolecular llamada cocrystalización.

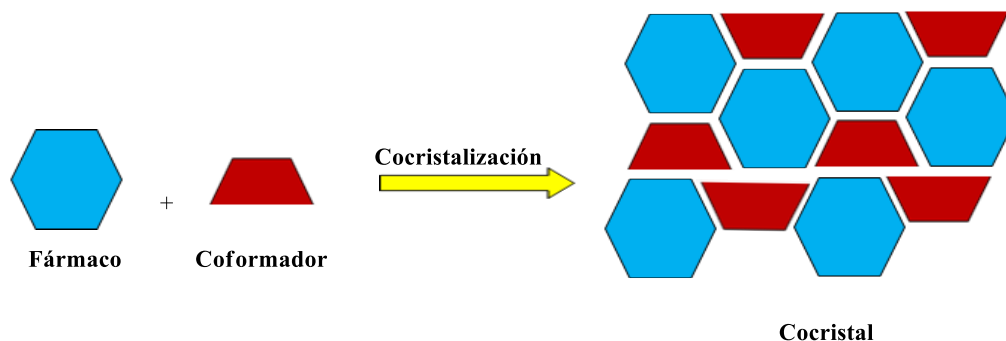


Figura 1. Obtención de un cristal multicomponente a través de cocrystalización.

En la industria farmacéutica, son las propiedades biofarmacéuticas y no la toxicidad o la falta de eficacia las principales razones por las que menos del 1% de los compuestos

¹ Bornscheuer, U. T., & Kazlauskas, R. J. (2006). *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- or Stereoselective Biotransformations*, (2nd ed). Chichester: UK, John Wiley & Sons.

² McConnell, O., Bach, A., Balibar, C., Byrne, N., Cai, Y., Carter, G., Chlenov, M., Di, Li., Fan, K., Goljer, I., He, Y., Herold, D., Kagan, M., Kerns, E., Koehn, F., Kraml, C., Marathias, V., Marquez, B., Macdonald, L., Nogle, L., Petucci, C., Schlingmann, G., Tawa, G., Tischler, M., Williamson, T., Sutherland, A., Watts, W., Young, M., Zhang, M., Zhang, Y., Zhou, D., & Ho, D. (2007). Enantiomeric separation and determination of absolute stereochemistry of asymmetric molecules in drug Discovery-Building chiral technology toolboxes. *Chirality*, 19(9), 658–682.

farmacéuticamente activos salen al mercado.³ Entre estas propiedades, la solubilidad sigue siendo un tema clave y de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica⁴ (Tabla 1), una gran cantidad de medicamentos son descartados durante la producción comercial debido a su baja solubilidad.⁵ Existen diversos reportes que demuestran que es posible utilizar la metodología de cocrystalización para mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos con baja solubilidad acuosa, así como para producir sólidos cristalinos multicomponentes con una gran variedad de aplicaciones en diferentes áreas.⁶

Tabla 1. Clasificación biofarmacéutica de compuestos farmacológicos⁴

CLASIFICACIÓN	PERMEABILIDAD	SOLUBILIDAD
I	Alta	Alta
II	Alta	Baja
III	Baja	Alta
IV	Baja	Baja

1.1 Cocrisales farmacéuticos

Los cocrisales farmacéuticos han sido objeto de estudio porque ofrecen la ventaja de generar formas sólidas de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), incluso cuando éstos no tienen grupos funcionales ionizables en su estructura.⁷ De esta forma, pueden producirse materiales con propiedades que difieran o mejoren las de los IFA puros (polimorfos y amorfos), de sus

³ Aakeröy, C. B., Forbes, S., & Desper, J. (2009). Using Cocrystals to Systematically Modulate Aqueous Solubility and Melting Behavior of an Anticancer Drug. *Journal of the American Chemical Society*, 131(47), 17048–17049.

⁴ U. S. Food and Drug Administration. (2022). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>.

⁵ Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P. T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 617-630.

⁶ R.T. Tiekink, E. & Zukerman-Schpector, J. (2017). *Multi-Component Crystals: Synthesis, Concepts, Function*. Berlin, Boston. Ed. de Gruyter.

⁷ Puigjaner, C., Barbas, R., Portell, A., & Prohens R. (2009). Cocrisales farmacéuticos: el nuevo reto. *El Farmaceutico*, 419. 42-53.

solvatos o de sus sales, por ejemplo, en noviembre del año 2005, Zegarac y colaboradores patentaron el cocrystal farmacéutico sildenafil: ácido acetilsalicílico⁸ (1:1). El cocrystal demostró una velocidad de disolución intrínseca cercana al doble en comparación con el citrato de sildenafil (Viagra®). Esta invención aportó un cristal multicomponente en el que el sildenafil está presente en su forma de base libre obteniendo un compuesto monomórfico estable.

Por otro lado, existe un grupo muy interesante de fármacos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se utilizan ampliamente para controlar los síntomas de la artritis y enfermedades relacionadas con el tejido conectivo. Estos compuestos presentan un carbono asimétrico adyacente a un ácido carboxílico, pudiendo existir bajo la forma enantiomérica, cuando esto pasa (en la mayoría de los casos) cada enantiómero exhibe una actividad biológica diferente, como el efecto farmacológico, toxicidad, farmacocinética, metabolismo, etc. El enantiómero que tiene mayor actividad farmacológica se suele denominar eutómero y el menos bioactivo se denomina distómero.⁹ Dependiendo de la actividad biológica, los fármacos racémicos se pueden dividir en tres grupos principales; en el primer grupo, un enantiómero presenta una mayor bioactividad, mientras que el segundo enantiómero es menos activo, puede ser tóxico o puede tener otro efecto farmacológico deseado o no deseado. En el segundo grupo tienen una acción farmacológica similar, mientras que el tercer grupo incluye fármacos que pueden sufrir una inversión quiral *in vivo*.

Un subgrupo importante dentro de la familia AINE son los derivados del ácido 2-arilpropiónico también conocidos como “2APA” o “profenos” (Figura 2). Estos compuestos son quirales, y a excepción del naproxeno se comercializan como mezclas racémicas.

Está bien documentado que solo el enantiómero (S)-(+) es farmacológicamente activo, mientras que una cierta porción del enantiómero (R)-(-) podría transformarse en el isómero

⁸ Zegarac, M., Mestrovic, E., Dumbovic, A., Devic, M., Tudja, P. Pharmaceutically acceptable cocrystalline forms of sildenafil. WO patent 2007/080362A1.

⁹ Landoni, M. F. & Soraci, A. (2001). Pharmacology of Chiral Compounds: 2-Arylpropionic Acid Derivatives. *Current Drug Metabolism*, 2, 37-51.

(S)-(+)) mediante una inversión metabólica *in vivo*,¹⁰ por lo que debido a su actividad enantiomérica, esta familia de fármacos estaría clasificada dentro del tercer grupo.

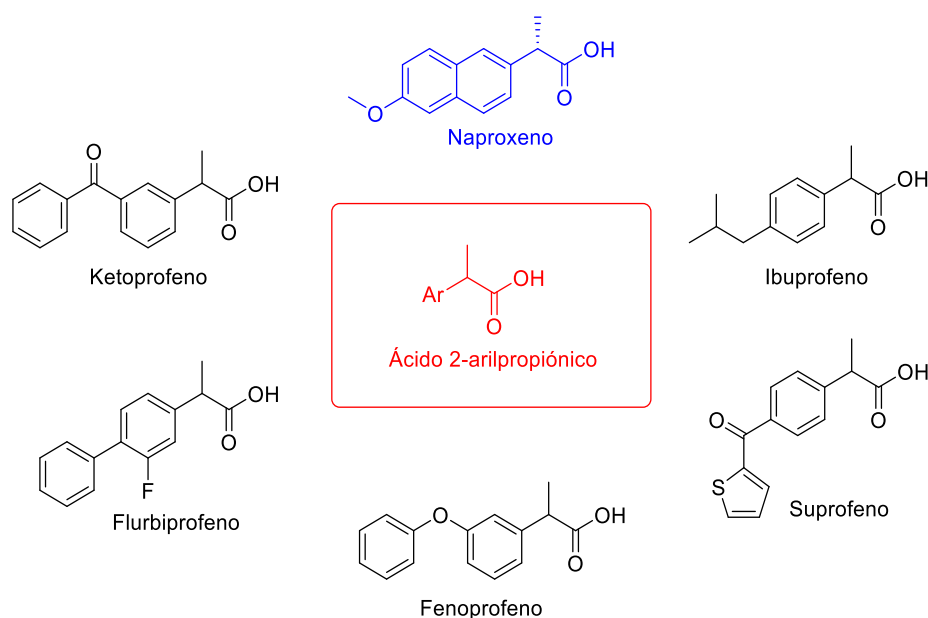


Figura 2. Compuestos 2-aril-propiónicos ("Familia Profeno").

La inversión quiral de la familia profeno es un punto de consideración indispensable porque a pesar de que la eficacia antiinflamatoria recae principalmente en el enantiómero S, la presencia del enantiómero R representa una contribución potencial de los efectos secundarios como la distribución por el tejido adiposo, la irritación gastrointestinal, entre otros efectos asociados indeseables¹¹. Por este motivo resulta evidente la apremiante necesidad de encontrar una metodología que permita administrar profenos en su forma enantiopura.

2. Marco teórico

2.1 ¿Qué es la química supramolecular?

Es un campo de la ciencia extensivamente interdisciplinar que estudia las características químicas, físicas y biológicas de las especies químicas denominadas

¹⁰ Cipiciani, A., Bellezza, F., Fringuelli, F., & Stillitano, M. (1999). Enantioselectivity of alcohol-treated *Candida rugosa* lipase in the kinetic resolution of racemic methyl 2-aryloxypropionates in water and aqueous organic media. *Tetrahedron: Asymmetry*, 10(23), 4599–4605.

¹¹ Igarza, L., Soraci, A. (2007). Ácidos aril 2-propiónicos o profenos. *Medicas UIS*, 20, 31-45.

supramoléculas, formadas por interacciones no covalentes aditivas y cooperativas. Estas interacciones no covalentes incluyen una amplia gama de fuerzas atractivas y repulsivas que se caracterizan, esencialmente, por la naturaleza de las interacciones intermoleculares que mantienen unidos a sus componentes como son las fuerzas de van der Waals, enlaces de hidrógeno, enlaces de halógeno, interacciones π - π , fuerzas electrostáticas, efecto hidrofóbico y enlaces de coordinación.

Interacciones Ion-ion

Esta interacción, también llamada puente salino, es la que se establece entre iones de igual o distinta carga:

-Los iones con cargas de signo opuesto se atraen

-Los iones con cargas del mismo signo se repelen

La magnitud de la fuerza electrostática viene definida por la ley de Coulomb y es directamente proporcional a la magnitud de las cargas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que las separa (Figura 3).

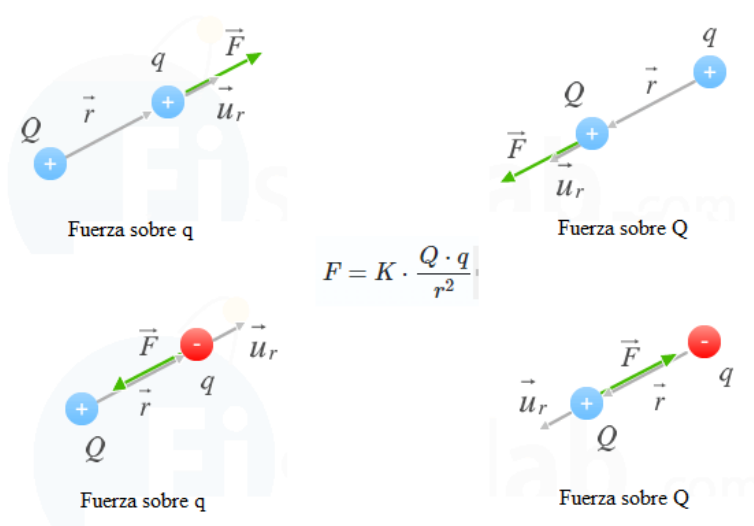


Figura 3. Ley de Coulomb.¹²

¹² Fernández, J. L. (2022). *Ley de Coulomb*. FisicaLab, <https://www.fisicalab.com/apartado/ley-de-coulomb>

El ejemplo tradicional de materiales unidos mediante interacciones ion-ion son las estructuras cristalinas de sales inorgánicas simples, en ellas, la atracción electrostática entre el catión y el anión a menudo se manifiesta en una red isotrópica (como el cloruro de sodio-NaCl), lo que refleja la naturaleza no direccional de las fuerzas iónicas. Sin embargo, la integración de cargas formales positivas y negativas en especies moleculares puede lograr el control direccional de la asociación supramolecular a través de interacciones ion-ion (como en los sistemas de inclusión).

Interacciones de van der Waals

Estas engloban colectivamente a las fuerzas de atracción entre las moléculas y surgen de la polarización de una nube de electrones por la proximidad de un núcleo adyacente, las moléculas consideradas "blandas" exhiben las interacciones más pronunciadas. Aunque son fuerzas de atracción débiles que se establecen entre moléculas eléctricamente neutras (tanto polares como no polares), son muy numerosas y desempeñan un papel fundamental en los procesos biológicos.¹³

Las fuerzas de van der Waals incluyen:

- Dipolo-dipolo (también llamadas fuerzas de Keesom), entre las que se incluyen los enlaces o puentes de hidrógeno.
- Dipolo-dipolo inducido (también llamadas fuerzas de Debye)
- Dipolo instantáneo-dipolo inducido (también llamadas fuerzas de dispersión o fuerzas de London).

Las interacciones de ion-ion y de van der Waals se encuentran en los extremos en términos de fuerza, siendo ambas no direccionales.

Ion-dipolo

Son fuerzas intermoleculares que se establecen entre un ion y una molécula polar, en donde el átomo más electronegativo atrae los electrones, originando un dipolo con polo negativo

¹³ Maharrov, A., Mahmudov, K., Kopylovich, & M., Pombeiro. (2016). Interacciones no covalentes en la síntesis y el diseño de nuevos compuestos. New jersey: Sintesis.

hacia sí mismo y un polo positivo hacia el átomo menos electronegativo. La interacción ion-dipolo se establece cuando el catión es atraído electrostáticamente por el polo negativo, mientras que el anión es atraído hacia el polo positivo.

El ejemplo clásico de estas interacciones es la disolución de NaCl en agua (Figura 4) en la que debido a las atracciones entre los iones Na^+ y Cl^- y los correspondientes polos con carga opuesta de la molécula de agua (polo negativo en torno al oxígeno, y un polo positivo en torno al átomo de hidrógeno) se logra la solvatación total de los iones venciendo las fuerzas que los mantienen unidos en estado sólido.¹⁴

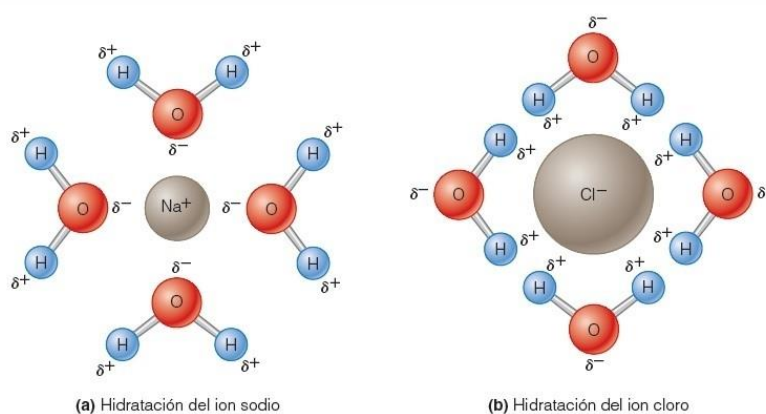


Figura 4. Disolución de NaCl en agua.¹⁵

En moléculas como el dióxido de carbono (CO_2) o el tetracloruro de carbono (CCl_4), se observa, que a pesar de las diferencias de electronegatividad entre los átomos de oxígeno-carbono (CO_2), y de cloro-carbono (CCl_4), el momento dipolar es cero. Esto sucede porque son moléculas simétricas, y los vectores de los momentos dipolares parciales de cada enlace covalente se anulan entre sí. Sin embargo, moléculas con momento dipolar igual a cero, pueden tener dipolos transitorios si son sometidas a un campo eléctrico. Si esto sucede, se observarán interacciones ión-dipolo inducido, la magnitud de esta interacción depende de la susceptibilidad y capacidad de la molécula para formar un dipolo, esta característica se denomina polarizabilidad.

Dipolo-dipolo

¹⁴ González-Velasco, J. (2022). Estructura del agua y solvatación iónica Estructura del agua. Electroquímica Iónica. Volumen 1. Editorial Círculo Rojo

¹⁵ Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Como se mencionó anteriormente, una molécula forma un dipolo cuando existe una distribución asimétrica de la densidad electrónica. De esta forma, las atracciones electrostáticas entre dos dipolos de carga contraria de diferentes moléculas, se denominan interacciones dipolo-dipolo.

Cuando dos dipolos se acercan, se produce una atracción entre el polo positivo de una de ellas y el negativo de la otra. Esta fuerza de atracción es más intensa cuanto mayor sea la diferencia de electronegatividad entre los átomos enlazados de cada molécula.

También es posible observar interacciones entre un dipolo permanente y un dipolo inducido, así como observar interacciones dipolo-dipolo entre dos partes de la misma molécula siempre y cuando esta sea lo suficientemente grande. Las interacciones dipolo-dipolo pueden influir en las propiedades físicas de los compuestos, por ejemplo, en un líquido, las moléculas están muy cercanas entre sí, unidas por fuerzas intermoleculares, como las interacciones dipolo-dipolo. Cuanto mayor es la fuerza intermolecular que las une, mayor será el punto de ebullición del líquido, dado que se necesitará más energía para romper dichos enlaces.

Esto es lo que sucede con las moléculas de agua, que están unidas por un tipo especial y muy interesante de interacción dipolo, el enlace o puente de hidrógeno. En el enlace de hidrógeno del agua, el dipolo positivo del hidrógeno interacciona con los pares libres de electrones del átomo de oxígeno. Estos enlaces dan una mayor cohesión a las moléculas y explica el motivo por el cual el punto de ebullición del agua es mucho más alto del esperado para su peso molecular.¹⁴

Enlaces de hidrógeno

Es un tipo de enlace dipolo-dipolo muy particular, que vale la pena mencionar detalladamente debido a sus características especiales. Es una interacción dipolo-dipolo que vincula el polo positivo de una molécula con el polo negativo de otra y se produce a partir de la atracción entre un átomo de hidrógeno y un átomo muy electronegativo, generalmente oxígeno, flúor o nitrógeno.

Un enlace de hidrógeno está constituido por el átomo DONADOR del hidrógeno (aquel al que está unido covalentemente el hidrógeno) y el ACCEPTOR, que es al átomo al cual se va a enlazar el hidrógeno (generalmente O, N o F).

Un donador de enlace de hidrógeno es el compuesto químico que contiene átomos de hidrógeno unidos covalentemente a un átomo de oxígeno o nitrógeno, el enlace está muy polarizado debido a la elevada electronegatividad (de acuerdo la escala de Pauling¹⁶) del oxígeno y nitrógeno, así como la pobre electronegatividad del hidrógeno. Por ejemplo, el agua tiene dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de oxígeno directamente a través de enlaces químicos covalentes, por lo tanto, puede formar enlaces de hidrógeno con otras moléculas, mientras que, a pesar de que aldehídos y cetonas contienen átomos de hidrógeno, estos hidrógenos no están unidos directamente a los átomos de oxígeno, por lo que no son buenos donadores de enlaces de hidrógeno.

El aceptor de hidrógeno es un átomo electronegativo (oxígeno, nitrógeno o flúor) que puede contar con uno o varios pares de electrones libres, es en este orbital ocupado por electrones solitarios donde se va a unir el hidrógeno.

Estos orbitales tienen una alta densidad de carga negativa, y por consiguiente se pueden unir a la carga positiva del hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno pueden tener diferentes longitudes, fuerzas y geometrías (Tabla 2). Un enlace de hidrógeno fuerte puede parecerse a un enlace covalente con respecto a la energía requerida para romper la interacción, mientras que la energía de un hidrógeno débil vínculo estará más cerca de una fuerza de van der Waals.

Tabla 2. Propiedades de las interacciones de enlace de hidrógeno¹⁷ (A – H= Enlace de donador de hidrógeno, B= Enlace de aceptor de hidrógeno).

	Fuerte	Moderado	Débil
Interacción A-H---B	Mayormente covalente	Mayormente electrostático	Electrostático
Energía de enlace (kJ mol⁻¹)	60-120	16-60	Menor a 12
Longitudes de enlace (Å)			
H---B	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
A---B	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Ángulos de enlace (°)	175-180	130-180	120-150

¹⁶ Salas-Banuet, G., Ramírez-Vieyra, J., & Noguez-Amaya, E. (2011). La incomprendida electronegatividad. Educ. quím., 22 (1), 38-44.

¹⁷ Jeffery, G. A., (1997). An Introduction to Hydrogen Bonding, Oxford University Press, Oxford, UK.

Interacciones $\pi - \pi$

Son interacciones atractivas no covalentes entre anillos aromáticos, debido a que contienen enlaces π (aunque los efectos debido a la presencia de un orbital π son sólo una fuente de tales interacciones, y en muchos casos no parece ser el contribuyente dominante). Estas interacciones juegan un papel en la determinación del ensamblaje de moléculas biológicas, siendo el mayor ejemplo, la secuencia de la estructura del ADN.

Algunos estudios teóricos y experimentales han proporcionado una comprensión de la naturaleza de las interacciones $\pi - \pi$, estableciendo mediante estudios computacionales que los anillos aromáticos tienden a adoptar orientaciones generalmente basadas en geometrías de borde a cara y cara a cara. El dímero de benceno es el sistema prototípico para el estudio de las interacciones π , se reconocen al menos tres posibles estructuras para el dímero de benceno; sándwich (cara-cara), conformación T (borde-cara) y estructura paralela desplazada (Figura 5).

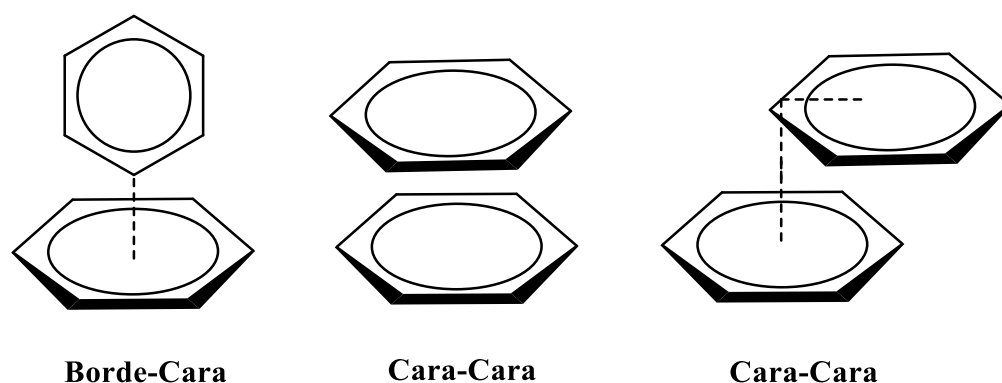


Figura 5. Geometría de estructuras del dímero de benceno.¹⁸

Por lo anterior, podemos observar que las interacciones supramoleculares se utilizan para construir conjuntos de moléculas y/o iones que exhiben propiedades y funciones específicas. Sus magnitudes varían desde débiles o moderadas en los enlaces de Van der Waals o de hidrógeno, hasta fuertes en muchos enlaces de coordinación (Tabla 3). Una comprensión

¹⁸ Varshey, D. B., Sander, J. R. G., Friščić, T., & MacGillivray. (2012). *Supramolecular Interactions, Supramolecular Chemistry (From Molecules to Nanomaterials)*. John Wiley & Sons, Ltd.

detallada de los orígenes y alcances, así como la interacción, de tales interacciones es un objetivo importante de los investigadores de todo el mundo.

Tabla 3. Fuerzas intermoleculares¹⁹

Interacción	Naturaleza	Carácter	Direccionalidad	Energía (kJ mol ⁻¹)	Ejemplo
Iónica	Entre iones o grupos cargados	Atracción repulsión (1)	No direccional	100-350	NaCl
Ion Dipolo	Entre electrones o moléculas polares	Atracción repulsión (2)	Ligeramente direccional	50-200	NaCl/H ₂ O
Dipolo-Dipolo	Electrostáticas	Atracción repulsión (2)	Ligeramente direccional	4-120	HCl
Enlace de hidrógeno	Dipolo-Dipolo	Atracción	Direccional	4-120	H ₂ O
Ion Dipolo inducido	Entre cationes e hidrocarburos insaturados	Atracción	Ligeramente direccional	0-80	[Fe(C ₅ H ₅) ₂]
Fuerzas de dispersión de London	Dipolo-Dipolo inducido	Atracción	Ligeramente direccional	9	CO ₂ / H ₂ O
	Dipolo instantáneo-Dipolo inducido			0-50	H ₂
Enlaces de Halógeno	Dipolo-Dipolo	Atracción	Direccional	10-50	Complejos azufre-yodo
Interacciones $\pi - \pi$	Anillos aromáticos	Atracción repulsión	Direccional	2-50	C ₆ H ₆

(1) Su naturaleza depende de la carga. (2) Su naturaleza depende de la orientación del dipolo.

2.2 Ingeniería de cristales

El tema del estado sólido supramolecular tiene sus raíces en la correlación entre 'supermoléculas y moléculas' observada por Jean-Marie Lehn²⁰ que establece que "las moléculas y el enlace intermolecular son para las supermoléculas lo mismo que los átomos y el enlace covalente son para las moléculas". Este concepto se ha extendido al estado cristalino al apreciar un "cristal como una entidad supramolecular" y un "cristal como la supermolécula por excelencia". Estos conceptos significan que, si las moléculas se construyen conectando átomos con enlaces covalentes, se forman supermoléculas/cristales

¹⁹ Steed, J. W. & Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular Chemistry*. (2nd ed.) Chichester, Reino Unido. John Wiley & Sons.

²⁰ Lehn, J. M. (2002). Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 4763-4768.

conectando moléculas con interacciones intermoleculares. En ingeniería de cristales, las interacciones intermoleculares específicas que describen la organización espacial molecular se denominan *sintones supramoleculares* y se definen como la unidad estructural que expresa idealmente los aspectos internos de una estructura cristalina, es decir, los bloques de construcción responsables de que una estructura cristalina exista (Figura 7)²¹.

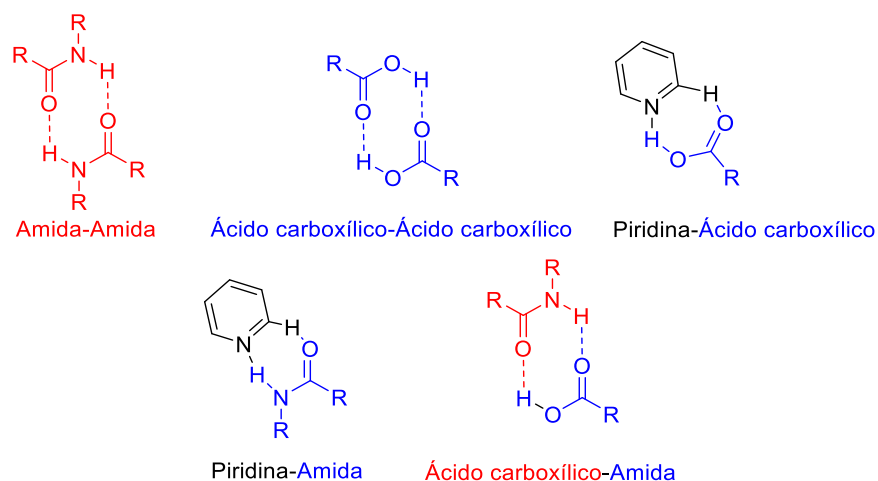


Figura 6. Principales tipos de sintones supramoleculares²¹

Por lo tanto, la identificación de un cristal como supermolécula se puede considerar como un '*cambio de paradigma*' en la química de estado sólido supramolecular, ya que mostró que algunas propiedades fundamentales, tan simples como el punto de fusión, de un compuesto no están controladas por la estructura molecular, pero si por la estructura cristalina. Por ejemplo, los polimorfos cristalinos exhiben diferentes propiedades fisicoquímicas, a saber: punto de fusión, compresibilidad, solubilidad, estabilidad, biodisponibilidad, etc., debido a las diferencias en la organización supramolecular. En conclusión, podemos decir que la ingeniería de cristales parte del análisis y la interpretación de las interacciones intermoleculares que establecen y permiten el empaquetamiento de los cristales con la

²¹ Saucedo-Balderas M., Zúñiga-Lemus O., Ortégón- Reyna D., & González-González J. (2014). Cocristales farmacéuticos: conceptos generales. *Anales de la real academia nacional de farmacia*. 80, 265-273.

finalidad de que a través de este conocimiento sea posible el diseño de nuevos cristales multicomponente con propiedades físicas y químicas determinadas.

En el diseño de estructuras supramoleculares existe un proceso novedoso que ha ganado gran importancia en la industria farmacéutica llamado “*cocrystalización*” un fenómeno supramolecular de agregación de dos o más entidades químicas diferentes en una red cristalina a través de interacciones no covalentes, este enfoque químico se dirige al diseño y desarrollo de una variedad de nuevos sólidos cristalinos multicomponentes de materiales existentes.

De esta forma, un material molecular (orgánico) puede combinarse con otros materiales adecuados en un estudio de cocrystalización para dar lugar a diferentes productos con múltiples utilidades (Figura 6).

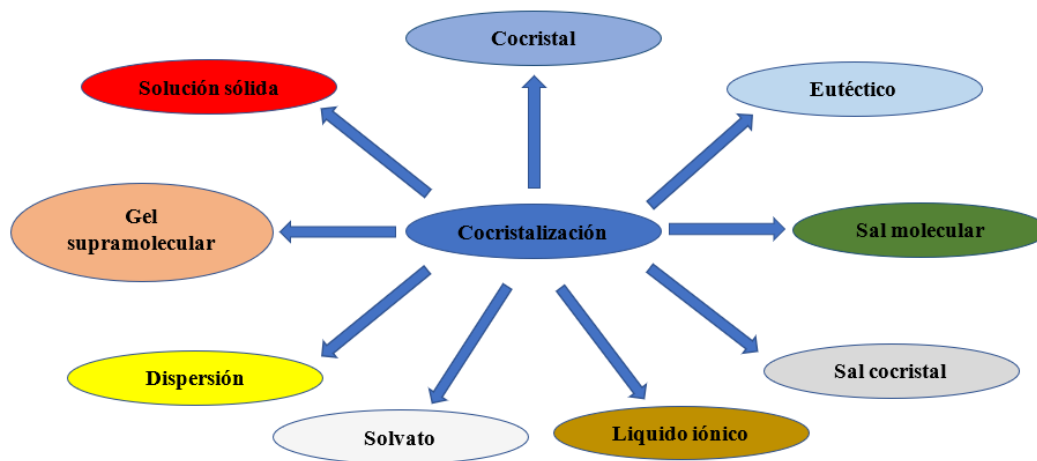


Figura 7. Aductos obtenidos a partir de la cocrystalización.

2.3 Polimorfismo

Se define con frecuencia como la capacidad de una sustancia para existir como dos o más formas cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. En algunos casos, un experimento de cristalización produce dos o más polimorfos dentro del mismo lote de cristales conocido como polimorfismo concomitante, lo

que hace que controlar la formación de un polimorfo específico sea un desafío en la ingeniería de cristales. Se dice que las sustancias que existen en un estado sólido no cristalino son amorfas, por lo tanto, la identidad de la composición química implica que todas las fases cristalinas y amorfas (sólido no cristalino) de una especie dada tienen el mismo comportamiento químico en solución o en estado gaseoso. Sin embargo, sus características físicas (solubilidad, dureza, compresibilidad, densidad, punto de fusión, etc.), y su reactividad y biodisponibilidad pueden ser diferentes en estado sólido, lo que a su vez tiene un impacto en su eficacia terapéutica.²²

La existencia de múltiples estructuras cristalinas polimórficas de una sustancia, hace a menudo que estos sólidos exhiban una gran variedad de propiedades físicas. Debido a las diferencias en las dimensiones, la forma, la simetría, la capacidad (número de moléculas) y los espacios vacíos de sus celdas unitarias, cada polimorfo de una sustancia dada tiene propiedades físicas especiales derivadas de las diferencias en el empaquetamiento molecular. Dichas propiedades incluyen volumen molecular, volumen molar (es decir, volumen molecular multiplicado por el número de Avogadro), densidad, índice de refracción a lo largo de un eje de cristal dado, conductividad térmica, conductividad eléctrica e higrscopicidad.²³

Desde un punto de vista científico, los experimentos que producen simultáneamente cristales de diferentes estructuras polimórficas ofrecen potencialmente información estructural y termodinámica que no está disponible cuando solo cristaliza una fase. Además, desde una perspectiva comercial, las condiciones del proceso que resultan en la cristalización concomitante deben evitarse enérgicamente, ya que conducen a materiales variables que no cumplen con las especificaciones prescritas.

¿Por qué los polimorfos cristalizan concomitantemente?

La cristalización es un proceso notable que involucra aproximadamente 10^{20} moléculas o iones en una matriz esencialmente ordenada, y da como resultado la misma estructura o un número limitado de estructuras (en el caso del polimorfismo) cada vez que se realiza. Hay

²² Streek, J. van de & Motherwell, S. (2005). Searching the Cambridge Structural Database for polymorph. *Acta crystallographica*. B61, 504–510.

²³ Brittain H. G. (1999). *Theory and Principles of Polymorphic Systems*. In Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1-23). New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc.

excepciones, pero son estas características del proceso de cristalización las que lo hacen tan atractivo como una técnica de purificación. Como lo han aprendido generaciones de químicos, es posible definir experimentalmente para cualquier sustancia el solvente, la temperatura, la velocidad de evaporación o enfriamiento, y otras condiciones bajo las cuales cristalizará un material. Esto se ha denominado el dominio de ocurrencia, el cual existe para cualquier sustancia, pero rara vez, se conoce completamente su contenido. El contenido del dominio de ocurrencia no es necesariamente único para cada polimorfo, existen regiones en las que hay superposición de dominios y se puede esperar que dos o más polimorfos se cristalicen en condiciones esencialmente idénticas.²⁴

La prevalencia del polimorfismo en el estado sólido orgánico es un factor por determinar de potencial importancia para la industria farmacéutica. McCrone afirmó que "cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas, y que, en general, el número de formas conocidas para un compuesto en particular es proporcional al tiempo y dinero gastado en la investigación de ese compuesto",²⁵ lo que sugiere que cuanto más se investiga una molécula para el polimorfismo, se encontrarán más casos de polimorfismo.²⁶

Durante los últimos años, se han realizado diversos intentos para la cuantificación de la proporción de moléculas orgánicas que exhiben polimorfismo y que están registradas en las bases de datos. Aunque resulta difícil llegar a una estadística precisa debido a las variaciones significativas en la prevalencia del polimorfismo en función del tipo de cristal, se puede observar que este fenómeno continúa en aumento en el área de polimorfos cocrystalinos, mientras que el fenómeno relacionado con el polimorfismo en solvatos e hidratos sigue siendo relativamente menos frecuente.²⁷

Para obtener estadísticas significativas del polimorfismo en la base de datos estructurales de Cambridge (**CSD** por sus siglas en ingles), es importante definir conjuntos de datos

²⁴ Jones, A. G. (2002). *Design of Crystallization Process Systems*. Crystallization process systems. Butterworth-Heinemann, Oxford, UK. 261- 268

²⁵ McCrone, W. C. (1995). *Polymorphism; In Physics and chemistry of the organic solid state* Vol. II; Fox, D. J., Labes, M. M., Weissberger, A., eds. Wiley Interscience: New York. 726- 767.

²⁶ Hulme, A. T. (2006) Combined Experimental and computational studies of the polymorphism of small organic Molecules (Ph'D Thesis) University College London, London, United Kingdom.

²⁷ Kersten, K., Kaur, R., & Matzger, A. (2018). Survey and analysis of crystal polymorphism in organic structures. *IUCrJ*, 5(2), 124–129.

monomórficos adecuados como base para la comparación. El hecho de que un compuesto dado solo tenga una estructura cristalina única registrada en la CSD dice muy poco sobre su tendencia a exhibir polimorfismo. Por lo tanto, como advertencia general, debe recordarse que cualquier análisis estadístico basado en la CSD se relaciona solo con las estructuras cristalinas informadas. Muchos compuestos en la CSD se han estudiado solo una vez cristalográficamente y, a menudo, la determinación de la estructura cristalina ha sido un medio para la validación de la estructura molecular.²⁷

Una comprensión de cómo las moléculas se reconocen e interactúan entre sí y los factores que determinan los arreglos moleculares diferenciales en la red cristalina que conduce a diferentes propiedades es crucial para las aplicaciones deseadas y esto forma la ingeniería moderna del cristal.

2.4 La cocrystalización

Es el fenómeno supramolecular de la agregación de dos o más entidades químicas diferentes en una red cristalina a través de interacciones no covalentes. Abarca el estudio de la manifestación de sólidos cristalinos de múltiples componentes, así como su diseño. La comunidad química y la literatura sugieren cocristales con referencia a productos de cocrystalización y sólidos cristalinos de múltiples componentes.

Durante la última década, los cocristales se han vuelto muy populares como una posible alternativa de productos farmacéuticos sólidos. Sin embargo, aunque el término se ha difundido ampliamente desde principios de 1990, no hay consenso de la academia, la industria y los organismos reguladores sobre qué significa exactamente un cocrystal y qué lo constituye. En el 2003 Gautam Desiraju redactó una controversial carta²⁸ en la que además de mostrar su preferencia para llamarlo simplemente “complejo molecular” se pronunció a favor de que se definiera al cocrystal como “un sistema multicomponente unido mediante interacciones no covalentes” provocando instantáneamente la respuesta de Jack Dunitz²⁹ quien a pesar de mencionar los pros de esta definición, resaltó su limitación y ambigüedad

²⁸ Desiraju, G. R. (2003). Crystal and co-crystal. *CrystEngComm*, 5(82), 466-467.

²⁹ Dunitz, J. D. (2003). Crystal and co-crystal: a second opinion. *CrystEngComm*, 5(91), 506-506.

debido a que esta definición podía incluir complejos moleculares, solvatos, compuestos de inclusión, clatratos y posiblemente algunos otros tipos de cristales multicomponente.

Dos años más tarde, Christer Aakeröy no discutió el concepto, pero propuso tres reglas para solucionar la ambigüedad;³⁰

1. “Solo los compuestos contruidos a partir de especies moleculares neutras discretas se considerarán cocristales. En consecuencia, se excluyen todos los sólidos que contienen iones, incluidos los complejos iónicos de metales de transición”.
2. “Solo se incluirán los cocristales elaborados a partir de reactivos que sean sólidos en condiciones ambientales. Por lo tanto, se excluyen todos los hidratos y otros solvatos que, en principio, eliminan compuestos que normalmente se clasifican como clatratos o compuestos de inclusión (donde el huésped es un disolvente o una molécula de gas)”.
3. “Un cocrystal es un material cristalino estructuralmente homogéneo que contiene dos o más componentes neutros que están presentes en cantidades estequiométricamente definidas”.

Desgraciadamente estas reglas no funcionan en todos los casos y Andrew Bond las desafió en el 2007³¹ aludiendo a la importancia de esclarecer el segundo punto de Aakeröy, desechando la sugerencia de diferenciar cristales multicomponente si los reactivos son líquidos o sólidos a temperatura ambiente.

Por otro lado, los cocristales se han respaldado en la medida en que se han ocultado los siguientes hechos: (1) los cocristales son solo uno de los resultados putativos de la cocrystalización, y (2) su aplicación va más allá de los productos farmacéuticos. Los solvatos, soluciones sólidas, eutécticos, sales, líquidos iónicos, dispersiones sólidas, geles supramoleculares, etc. se encuentran entre los múltiples productos de la cocrystalización.³² La manifestación de estos aductos supramoleculares no covalentes cristalinos está controlada por la naturaleza inherente del sistema (los componentes involucrados) además del entorno (temperatura, disolvente, pH, etc.); en efecto es un resultado termodinámico. Cada uno de

³⁰ Aakeröy, C. B., & Salmon, D. J. (2005). Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. *CrystEngComm*, 7(72), 439-448.

³¹ Bond, A. D. (2007). What is a co-crystal? *CrystEngComm*, 9(9), 833-834.

estos aductos, incluidos los cocristales, son únicos, exhiben propiedades fisicoquímicas variadas y son susceptibles de diseñar y, por lo tanto, tienen, y potencialmente encuentran, múltiples aplicaciones en diversos campos como la síntesis y separación orgánica, química verde, almacenamiento de energía, celdas solares, electrónica, materiales luminiscentes e inteligentes, además de los productos farmacéuticos.³²

Los múltiples aportes que el uso de cocristales ha dado a la industria farmacéutica, se ha traducido en un amplio desarrollo en el diseño y control del proceso de cristalización dando lugar a la aparición de técnicas cristalizadoras nuevas e innovadoras que permiten un funcionamiento continuo y un rendimiento mejorado.³³

La importancia de los cocristales radica en las enormes ventajas que ofrecen los cocristales farmacéuticos como alternativa a la modificación química del IFA, así como a las formas polimórficas, solvatadas, amorfas y salinas establecidas que tienen limitaciones en su utilidad. Por medio de la cocrystalización, se pueden obtener cocristales para fármacos no ionizables, que tienen nula o poca posibilidad de formación de sales. Por si fuera poco, el número de coformadores a utilizar es muy extenso, por lo que el diseño de cocristales puede ofrecer una enorme diversidad en propiedades como la solubilidad y estabilidad de productos farmacéuticos.³⁴ Un ejemplo es el fármaco ionizable piroxicam, que tiene más de 50 coformadores registrados con propiedades únicas para cada cocrystal.³⁵

Técnicas de cocrystalización

Toda técnica capaz de combinar dos o más moléculas (huésped y coformador) a través de interacciones no covalentes en un proceso de cristalización puede considerarse una técnica de cocrystalización. Las rutas de cocrystalización pueden clasificarse en términos generales como de estado sólido o basadas en soluciones mientras que las características finales del cristal, como la pureza, el tamaño de partícula, la distribución del tamaño, y la morfología

³² Cherukuvada, S., Kaur, R., & Guru Row, T. N. (2016). Co-crystallization and small molecule crystal form diversity: from pharmaceutical to materials applications. *CrystEngComm*, 18(44), 8528–8555.

³³ Gao, Z., Rohani, S., Gong, J., & Wang, J. (2017). Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry. *Engineering*, 3(3), 343–353.

³⁴ Good, D. J., & Rodríguez-Hornedo, N. (2009). *Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals*. *Crystal Growth & Design*, 9(5), 2252–2264.

³⁵ Childs, S. L., & Hardcastle, K. I. (2007) Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids. *Cryst. Growth Des.* 2007, 7 (7), 1291– 1304.

están influenciadas por el método de cristalización, y por lo tanto su selección es de suma importancia.³⁶

Deben tenerse en cuenta varios aspectos al elegir el método de cocrystalización. Por ejemplo, labilidad de IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo) y el coformador, solubilidad, estabilidad, susceptibilidad a formar polimorfos, solvatos o amorfos son algunos de los aspectos a considerar. Los métodos de cristalización pueden clasificarse como métodos termodinámicos o cinéticos dependiendo de la fuerza motriz.³⁷ Los métodos cinéticos implican condiciones de no equilibrio, dependiendo de la energía del sistema y de la duración de la reacción. Estos métodos dan origen principalmente a formas de cocrystal metaestables, que tienen mayor energía libre de Gibbs en comparación con las formas estables. La molienda, la sonicación en suspensión, el secado por pulverización y la tecnología de fluido supercrítico son algunos métodos clasificados como métodos cinéticos.³⁶ Para los métodos termodinámicos, las reacciones ocurren en condiciones de equilibrio y, por lo general, tardan mucho tiempo en completarse.³⁸ Algunos ejemplos son la evaporación lenta del disolvente y la cristalización de la masa fundida. Otra posible clasificación es la cocrystalización con disolvente o sin disolvente.³⁸

Cocrystalización basada en disolvente

Los métodos basados en disolventes son los más comunes y conocidos en particular para aplicaciones de laboratorio (a escala), debido a su simplicidad, posibilidad de monitoreo del proceso y control de las propiedades finales del producto, por ejemplo, cambiando el disolvente y/o la temperatura. Sin embargo, estos métodos generalmente no son escalables y usan grandes cantidades de disolventes inflamables.

La selección del disolvente es un paso central en estos métodos y debe hacerse con cuidado y de manera racional. El disolvente puede influir en las características del cocrystal, como la

³⁶ Rodrigues, M., Baptista, B., Lopes-Almeida, J., & Sarraguça-Cruz, M. (2018). Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. *International Journal of Pharmaceutics*, 547(1-2), 404–420.

³⁷ Garcia-Ruiz, J. M. (2007). Crystallization techniques for small molecules compounds: a review. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*. 63(a1), s68–s68.

³⁸ Childs, S. L., Rodríguez-Hornedo, N., Reddy, L. S., Jayasankar, A., Maheshwari, C., McCausland, L., Shipplett, R., & Stahly, B. C. (2008). Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. *CrystEngComm*, 10(7), 856–864.

pureza, el tamaño y la forma de los cristales, la forma polimórfica y la presencia de solvatos.³⁶ Existen diversos reportes sobre la importancia de la selección de disolvente en este tipo de métodos con base en la solubilidad de huésped y coformador. Las características físicas del disolvente se correlacionan directamente con el tamaño de cristal, el rendimiento, la morfología, la pureza y procesabilidad del producto.³⁶

Tabla 4. Principales ventajas y desventajas de los métodos de cocrystalización basados en disolvente.^{39,40}

Técnica de Cocrystalización	Principales ventajas	Principales desventajas
Evaporación de disolvente	Metodología y simple Equipo sencillo Eficacia en la detección y escala de laboratorio	Formación de cristales de compuestos individuales Dañino para el medio ambiente Formación de solvatos Dificultad para escalar
Reacción o precipitación	Prevención de cristales de compuestos individuales	Peligroso para el medio ambiente Formación de solvatos Difícil de escalar
Enfriamiento	Fácilmente escalable	Dañino para el medio ambiente Bajos rendimientos Varios pasos
Adición de antidisolvente	Cocrystal de alta pureza Alto control de las propiedades de los cocrystal (uso de disolventes diferentes y mixtos) Realizado a temperatura ambiente	Varios requisitos sobre los disolventes (ambos disolventes deben ser miscibles, el cocrystal debe tener una solubilidad más baja en la mezcla de disolventes) Dañino para el medio ambiente Dificultad para escalar
Slurry	Metodología y simple Equipo sencillo Prevención de cristales de compuestos individuales Eficacia en la detección y la escala de laboratorio	Dañino para el medio ambiente (pequeñas cantidades de disolvente) Dificultad para escalar
- Ultrasonido asistido	- Eficacia en la detección y la escala de laboratorio -Cocrystal de alta pureza	-Difícil de escalar
- Tecnología de fluido supercrítico	- Versatilidad en el rol de SCF - Proceso de un solo paso - Evita la formación de solvatos / hidratos (técnica CSS, utilizando CO ₂ líquido)	-Dañino para el medio ambiente -Varios requisitos sobre disolventes -Formación de cristales de compuestos individuales
-Secado en frío	- Proceso de un solo paso -Proceso continuo -Fácilmente escalable	-Dañino para el medio ambiente

³⁹ Pawar N., Saha, A., Nandan, N., & Parambil, J. (2021). Solution Cocrystallization: A Scalable Approach for Cocrystal Production. *Crystals*,303, (11), 1-18.

⁴⁰ Kumar, S., Prakash, O.Amresh, G., & Singh, S. (2019). Solvent-free Methods for Co-crystal Synthesis: A Review. *Current Organic Synthesis*. 16, 1-13.

	-Prevención de cristales de compuestos individuales	
-Electrospray	-Eficacia en la detección -Proceso en un solo paso -Cocristales de alta pureza -Altos rendimientos	-Uso de disolventes orgánicos (bajas cantidades)
-Secado por pulverización	-Proceso en un solo paso -Proceso continuo -Fácilmente escalable -Prevención de cristales de compuestos individuales	-Dañino para el medio ambiente
-Difusión de vapor	Empleo de baja energía, en comparación con los métodos mecano químicos	-Dañino para el medio ambiente
-Homogenización a alta presión	-Proceso en un solo paso -Fácilmente escalable -Prevención de formación de solvatos	-Dañino para el medio ambiente
-Granulación de alto cizallamiento	-Facilidad de procesamiento	-Proceso complejo -No es apropiado para medicamentos térmicamente lábiles -Formación de solvatos -Número limitado de estudios

Cocrystalización libre de disolvente

Si la cocrystalización basada en solución no es exitosa por alguna razón, se pueden usar métodos sin disolventes, como el tratamiento térmico y molienda en estado sólido.

La cristalización por molienda o reacción mecanoquímica, está mediada por mecanismos tales como la formación de la fase amorfa, la difusión de vapor y la fusión eutéctica. Cada uno de estos mecanismos conduce a una mayor movilidad molecular de los coformadores, cuando el mecanismo es la difusión de vapor, se puede formar un cocrystal en las superficies incluso sin moler si la presión de vapor del coformador es alta. Por supuesto, el contacto más íntimo entre coformadores por molienda mejora la velocidad de reacción.⁴⁰

El tratamiento mecánico puede conducir a la amorfización de muchos cristales orgánicos. Si la fase amorfa media la reacción, la presencia de una pequeña cantidad de disolvente residual acelera la velocidad de formación de cocristales al aumentar la movilidad molecular de la fase. En un proceso denominado molienda asistida por líquido (LAG, liquid assisted grinding por sus siglas en ingles), se agrega algo de disolvente a la mezcla de polvo durante la

molienda y aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto, el LAG es significativamente más efectivo en la generación de nuevos cocristales que la molienda pura.⁴¹

LAG es se diferencia de los métodos simples de disolvente residual en que el disolvente líquido está presente en el sistema para formar una solución con las partículas de coformador.⁴¹

Tabla 5. Principales ventajas y desventajas de los métodos de cocrystalización libre de disolvente^{39, 40}

Técnica de Cocrystalización	Principales ventajas	Principales desventajas
Molienda en seco	Técnica verde Evita la formación de solvatos	Dificultad para escalar Problemas de eficiencia (Sobre todo en molienda manual)
Molienda asistida por líquido (LAG)	Mayor eficiencia y control de las propiedades del cocrystal (principalmente en comparación con la molienda en seco)	Peligroso para el medio ambiente Formación de solvatos Difícil de escalar
Molienda asistida por polímero	Evita la formación de solvatos Proceso de un solo paso (solo si los polímeros son biocompatibles)	Impurezas (Si los polímeros no son biocompatibles)
Extrusión de fusión en caliente	Técnica verde Proceso de un solo paso Proceso continuo Fácilmente escalable Cocristales de alta pureza Evita la formación de solvatos	No apropiada para moléculas termolábiles. Método complejo (Parámetros de equilibrio deben ser encontrados)
Asistido por matriz	Técnica verde Fácilmente escalable Producción y formulación de cocristales Evita la formación de solvatos	Limitado número de estudios
Fusión y otros métodos térmicos.	Técnica verde Evita la formación de solvatos	No apropiado para moléculas termolábiles Baja mezcla
Pulverización en frío	Técnica verde Fácilmente escalable Proceso continuo Prohíbe la formación de solvatos	No apropiado para moléculas termolábiles
Asistido por microondas	Técnica verde Evita la formación de solvatos No utiliza fuerzas de corte como los métodos habituales sin disolventes.	Limitado número de experimentos

⁴¹ Sun, C. C. (2012). Cocrystallization for successful drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(2). 201-213.

El cribado en la cocrystalización es esencial, ya que permite probar una amplia gama de coformadores (Tabla 6), relaciones y disolventes, para definir los sistemas coformador-IFA que forman los aductos supramoleculares. Los métodos de detección deben ser lo más simple posible, eficientes, rápidos y generalmente, permiten obtener pequeñas cantidades de producto final en esta fase.

Tabla 6. Principales coformadores disponibles comercialmente⁴²

1,10-Fenantrolina	Ácido ferúlico	Ácido salicílico
2-Aminopiridina	Ácido fumárico	Acridina
4,4-Bipiridil	Ácido gálico	Benzoquinona
4-Aminobenzamida	Ácido glutárico	Betaína
4-Cianopiridina	Ácido hipúrico	Cafeína
Ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico	Ácido málico	Carbamazepina
Ácido 4-aminosalicílico	Ácido malónico	DABCO
Ácido 4-hidroxibenzoico	Ácido mandélico	Fenazina
Ácido antranílico	Ácido nicotínico	Isoniazida
Ácido ascórbico	Ácido oxálico	Isonicotinamida
Ácido benzoico	Ácido p-aminobenzoico	Isoquinolina
Ácido cinámico	Ácido succínico	L-prolina
Ácido cítrico	Ácido tartárico	Metenamina

2.4.1 Cocrystalización estereoselectiva

Fármacos y quiralidad.

En la síntesis de compuestos químicos y elaboración de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), la quiralidad es un aspecto de vital importancia. Cuando un compuesto ópticamente activo tiene el efecto previsto, su enantiómero podría estar inactivo o, en el peor de los casos, tener un efecto adverso e incluso llegar a la toxicidad. Históricamente es sencillo citar muchos ejemplos, siendo el más trascendente la talidomida.⁴³

Debido a ello, se ha incrementado la comercialización de fármacos enantioméricamente puros, resolviendo la complejidad de su farmacodinamia y eliminando la respuesta biológica del enantiómero no deseado. La síntesis de fármacos enantiopuros puede realizarse a través de la síntesis asimétrica o a partir de la resolución de una mezcla racémica. Este último

⁴² Indumathi, S., & Sameer, D. (2018). Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. *Pharmaceutics*, 10, 108, 1-74.

⁴³ Mwamwitwa, K.W, Kaibere, R. M., Fimbo, A. M., Sabitii, W., Ntinginya, N. E., Mmbaga, B. T., Shewiyo, D. H., Shearer, M. C., Smith, A. D., & Kaale, E. A. (2020). A retrospective cross-sectional study to determine chirality status of registered medicines in Tanzania. *Scientific Reports*, 10, 17834.

método, suele ser preferido por razones económicas, debido a que los materiales enantiopuros suelen ser más caros y la síntesis puede implicar una gran cantidad de etapas.

En el desarrollo de la química supramolecular se han establecido dos estrategias para la resolución quiral a través de la cocrystalización.

La primera consiste en la generación de una matriz huésped a partir de un compuesto quiral con cavidades para la inclusión selectiva de solo un enantiómero de la molécula objetivo.⁴⁴

El segundo apunta a la formación de una verdadera red cristalina de dos componentes, en la que un coformador enantiopuro como el ácido *L*-málico, el ácido *L*-mandélico, el ácido *L*-láctico, el ácido *L*-tartárico, etc., coexiste con el analito. Para esta opción, son posibles 3 escenarios:⁴⁵

(a) El coformador enantiopuro forma un cocrystal solo con un enantiómero del objetivo (cocrystal enantioespecífico).

(b) El coformador enantiopuro forma cocristales con cada enantiómero dando un par de cocristales diastereoméricos.

(c) El Coformador enantiopuro forma cocristales con el racemato.

3. Antecedentes

Los antiinflamatorios no esteroideos mejor conocidos como AINE son uno de los grupos de fármacos con mayor prescripción a nivel mundial. En el 2005, de Abajo y colaboradores⁴⁶ publicaron un estudio sobre el consumo de AINE en España, en su análisis, utilizaron datos de la base ALHAQUEM del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre el número de envases que las oficinas de farmacia facturo al Sistema Nacional de Salud, concluyendo que el

⁴⁴ Arad-Yellin, R.; Green, B. S.; Knossow, M.; Tsoucaris, G. (1984). *Enantiomeric Selectivity of Host Lattices in Inclusion Compounds*; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D., Eds.; Academic Press: New York.

⁴⁵ Grothe, E., Meekes, H., & de Gelder, R. (2020). Chirality and stereoisomerism of organic multicomponent crystals in the CSD. *CrystEngComm*, 22, 7380-7388

⁴⁶ De Abajo, F. J., García del Pozo, J., & del Pino, A. (2005). Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. *Atención Primaria*, 36(8), 424-433.

consumo se duplico (de 24 a 46 dosis/1000 habitantes/día) y su costo se triplico (de 117 millones de euros pasó a 329 millones de euros) de 1990 al 2003.

Hasta el año 2018, es interesante observar que de los 10 medicamentos más recetados en el mundo (la mayoría incluidos en la lista de medicamentos básicos emitida por la OMS tabla 7); - al menos 7 tienen un centro estereogénico (*), 4 son ácidos carboxílicos (***) y finalmente 2 pertenecen a la familia AINE (***).⁴⁷

Tabla 7. *Medicamentos más recetados en el 2018^{OMS}*

Simvastatina*
Aspirina***
Levotiroxina**
Ramipril**
Omeprazol*
Amlodipino
Paracetamol***
Atorvastatina**
Salbutamol*
Lansoprazol*

La importancia de los AINE es más que evidente, han sido objeto de estudio en experimentos de cocrystalización debido a que los cocrisales ofrecen oportunidades similares a las de la obtención de polimorfos. Los cocrisales se catalogan como sustancias nuevas, se pueden crear para cualquier IFA determinado, lo que puede mejorar sus características fisicoquímicas, pero con la enorme ventaja de que el cocrystal de un IFA determinado comparte la misma utilidad terapéutica patentable que el IFA de partida.⁴⁸

Aunque la primera patente de cocrisales se remonta a 1937,⁴⁹ la enorme investigación sobre cocrisales en las últimas décadas se debe a que, en comparación con las sales farmacéuticas los cocrisales tienen la ventaja de no comprometer la integridad del IFA y que teóricamente

⁴⁷ Organización Mundial de la Salud. (2009). *Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS*. https://www.who.int/topics/essential_medicines/es/

⁴⁸ U.S. Food and Drug Administration. (Febrero 2018). *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals*. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/regulatory-classification-pharmaceutical-co-crystals>.

⁴⁹ F. Hoffmann-La Roche. (1937) *Verfahren zur Darstellung von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin*. Switzerland, Swiss Patent CH 187826.

todos los tipos de moléculas pueden formar cocristales (IFAs ionizables y no ionizables), aunque puedan tener una capacidad limitada o nula para formar sales.⁵⁰

Actualmente es posible encontrar cocristales farmacéuticos en la formulación de medicamentos (Tabla 8) patentados y comercializados a nivel mundial por las diferentes farmacéuticas.

Tabla 8. Cocristales farmacéuticos⁵¹	
Año	Cocrystal
2009	La FDA aprobó la formulación de cocristales de escitalopram ⁵² indicado para el tratamiento de trastornos depresivos mayores y de ansiedad, comercializado bajo la marca Lexapro®. Se desarrolló una formulación de cocristales conformados por aripiprazol y ácido fumárico ⁵³ , indicado para el tratamiento de la esquizofrenia, disponible comercialmente bajo la marca Abilify®.
2012	Thar Pharmaceutical patentó la formulación de cocristales formados por Meloxicam ⁵⁴ y ácidos carboxílicos, con propiedades antiinflamatorias.
2014	Astellas Pharma y Kotobuki Pharmaceutical desarrollaron una formulación de cocristales de Ipragliflozin y L-prolina ⁵⁵ indicado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, comercializado bajo el nombre de Suglat®.
2015	Novartis lanza al mercado una formulación de cocristales multifármaco compuestos por sacubitril y valsartán ⁵⁶ , indicado para reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca crónica y cardiovascular bajo el nombre de Entresto®.
2018	Takeda Pharmaceuticals desarrolló una nueva formulación de cocristales compuestos por TAK-020 [(5-(1-[(3S)-1-(prop-2-enil)pirrolidin-3-il]oxi}isoquinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona)] y ácido gentísico ⁵⁷ desarrollada para el tratamiento de la artritis reumatoide. El cocrystal ha completado los ensayos clínicos de fase I.

⁵⁰ Miroshnyk, I., Mirza, S. (2010). Capturing The Advantages Of Co-Crystals. *Pharmaceutical Technology Europe*. 22(7). 1-4.

⁵¹ Bandaru, R. K., Rekha, S. R., Kenguva, G., Gorain, B., Alhakamy, N. A., Prashant, K., & Dandela, R. (2021). Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. *Front. Pharmacol.* 12, 1-16.

⁵² Harrison, W. T. A., Yathirajan, H. S., Bindya, S., Anilkumar, H. G., & Devaraju. (2007). Escitalopram oxalate: co-existence of oxalate dianions and oxalic acid molecules in the same crystal. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 63(2), o129–o131.

⁵³ Devarakonda S. N., Vyas K., Bommarreddy S. R., Padi P. R. & Raghupathy B. (2009) *Aripiprazole co-crystals*. United States patent application US 2009/0054455A1.

⁵⁴ Hanna, M., Shan, N., Cheney, M. L., Weyna, D. R. (2008). *In vivo studies of crystalline forms of meloxicam*. United States patent application US Patent 8124603.

⁵⁵ Poole, R. M., & Dungo, R. T. (2014). Ipragliflozin: First Global Approval. *Drugs*, 74(5), 611–617.

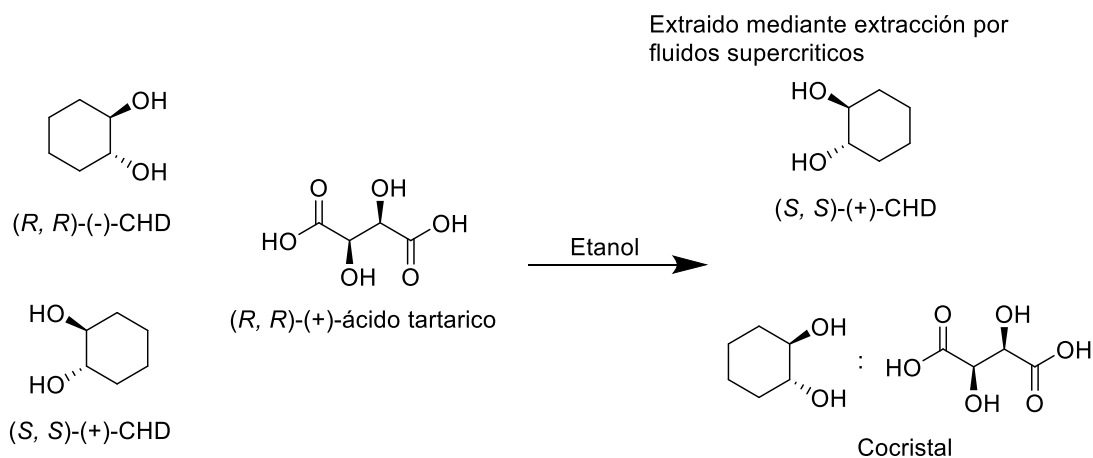
⁵⁶ Fala L. (2015). Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor FDA Approved for Patients with Heart Failure. *American Health & Drug Benefits*, 8(6), 330-334.

⁵⁷ Chavan, R. B., Thipparaboina, R., Yadav, B., & Shastri, N. R. (2018). Continuous manufacturing of co-crystals: challenges and prospects. *Drug Delivery and Translational Research*. 8, 1726-1739.

Los cocristales farmacológicos se comercializan en el mundo y son un área de investigación prometedora, en la resolución de mezclas racémicas que de fármacos no son iónicos, sólidos y/o no cristalizan fácilmente.

En la mayoría de los profenos la proporción de potencia *S*:*R* está a favor del enantiómero (*S*) en una relación de 100 a 1 y su efecto farmacológico es atribuido a su capacidad para inhibir la sintetasa endoperóxido de prostaglandinas COX, evitando la síntesis de Prostaglandinas (PGs), Prostaciclina (PGI) y Tromboxano (TX). La inhibición de la síntesis de PGs mediada por COX1 es altamente estereoselectiva. Los profenos se absorben por difusión pasiva a través de membranas, sin estereoselectividad y comparten una serie de características farmacocinéticas, buena absorción, fuerte unión a proteínas plasmáticas (95-99%), pequeño volumen de distribución (0.1-0.3 L/kg), metabolismo mediante procesos de hidroxilación y/o tioesterificación con CoA (Coenzima A), glucuroconjugación y/o sulfoconjugación.¹¹

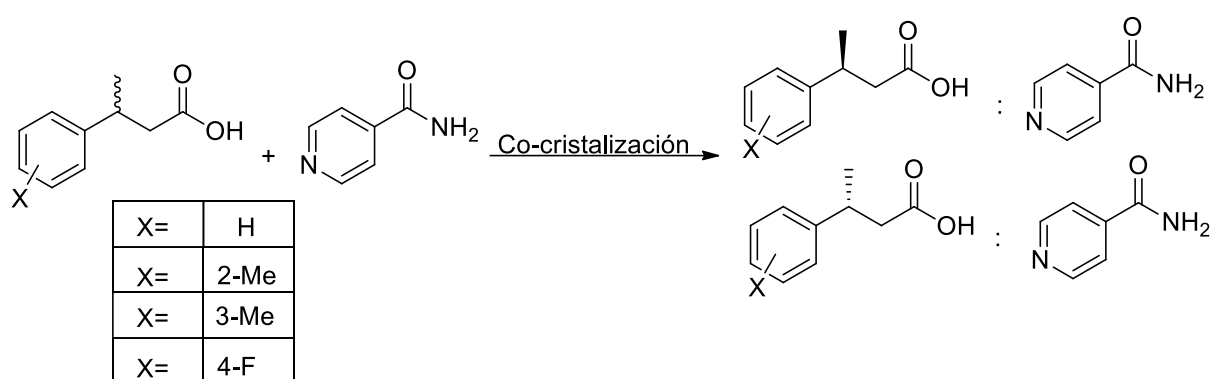
En el 2010 Thorey y colaboradores⁵⁸ realizaron la resolución de ($\pm$)-*trans*-1,2-ciclohexanodiol (CHD), un componente muy utilizado en la industria farmacéutica, para ello emplearon la cocrystalización estereoselectiva con ácido tartárico (Esquema 1).



Esquema 1. Resolución de ($\pm$)-*trans*-1,2-ciclohexanodiol (CHD) con ácido *R*-tartárico.⁵⁸

⁵⁸ Thorey, P., Bombicz, P., Szilágyi, I. M., Molnár, P., Bánsághi, G., Székely, E., Simándi, B., Párkányi, L., Pokol, G. & Madarász, J. (2010). Co-crystal of (*R*, *R*)-1,2-cyclohexanediol with (*R,R*)-tartaric acid, a key structure in resolution of the ($\pm$)-*trans*-diol by supercritical extraction, and the related ternary phase system. *Thermochimica Acta*, 497(1-2), 129–136.

Aunque lograron realizar con éxito la resolución utilizando el método de cocrystalización estereoselectiva, su método requirió la extracción por fluidos supercríticos para la obtención de cristales, una técnica con muchas limitaciones y elevados costos. En el año siguiente, se realizó el primer gran aporte a la cocrystalización de compuestos quirales, en el 2011 Lawrence y colaboradores,⁵⁹ utilizaron esta técnica para lograr la elucidación de la estereoquímica absoluta para una serie de compuestos derivados de ácidos 3-arilbutanoicos (Esquema 2).



Esquema 2. Co-cristalización de los derivados del ácido 3-arilbutanóico con isonicotinamida.⁵⁹

En su trabajo, estos derivados son cocrystalizados con la isonicotinamida en presencia de acetonitrilo produciendo monocristales que fueron analizados mediante difracción de rayos X. De esta manera demostraron por primera vez que la aplicación de la metodología de cocrystalización puede ser utilizada con éxito para la determinación de la estereoquímica absoluta de compuestos que son aceites o líquidos viscosos en condiciones ambientales.

La elección del coformador es un proceso que se puede abordar desde diferentes perspectivas y en cada una de ellas se debe analizar la ionización de reactivos con la subsecuente obtención de sales. En el 2012 Cruz-Cabeza⁶⁰ realizó un análisis de cristales multicomponente depositados en la CSD. En su trabajo se predijo el valor de pKa para 6465 complejos

⁵⁹ Eccles, K. S., Deasy, R. E., Fábán, L., Maguire, A. R., & Lawrence, S. E. (2011). The Use of Co-crystals for the Determination of Absolute Stereochemistry: An Alternative to Salt Formation. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(4), 1159–1162.

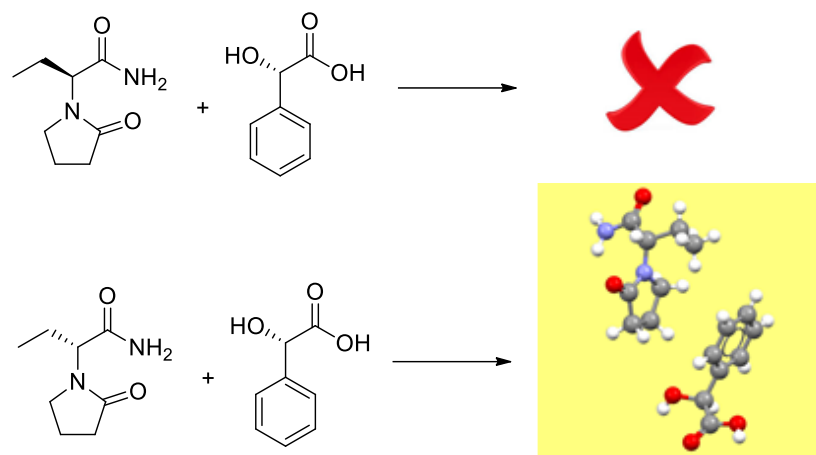
⁶⁰ Cruz-Cabeza, A. J. (2012). Acid–base crystalline complexes and the pKa rule. *CrystEngComm*, 14(20), 6362–6365.

cristalinos que contienen pares ácido-base ionizados y no ionizados y se calcularon las diferencias entre los valores de pKa. Estableciendo una relación lineal entre ΔpK_a y la probabilidad de transferencia de protones entre pares ácido-base para complejos cristalinos con ΔpK_a entre -1 y 4. La regla de pKa fue validada y cuantificada fortaleciendo observaciones previas de la regla pKa en la literatura que estaban basadas en conjuntos de datos mucho más pequeños de estructuras cristalinas. Hoy en día el análisis y regla de pKa es un factor indispensable en el diseño e ingeniería de cocristales.

En el 2012 Springuel y Leyssens⁶¹ utilizaron la (R,S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida para someterla a un estudio de cocrystalización enantioespecífica. Este compuesto presenta dos formas polimórficas, siendo la forma I la más estable. Solo el enantiómero (S) muestra actividad farmacológica y se comercializa con el nombre de levetiracetam, un anticonvulsivo utilizado para tratar la epilepsia. Este compuesto se sintetiza de forma racémica y es separado mediante cromatografía quiral debido a que no existen sales viables para el enantiómero (S).

En su trabajo, demostraron que levetiracetam cocrystaliza eficazmente con ácido (S)-mandélico o ácido (S)-tartárico, lo que lleva en ambos casos a un cocrystal 1:1, pero no forma cocristales con el ácido (R)-mandélico o el ácido (R)-tartárico, lo que implica que, a diferencia de las sales, no se puede obtener un par diastereoisomérico de cocristales. Esta cocrystalización enantioespecífica en solución ha sido verificada termodinámicamente, mediante la construcción de diagramas de fase ternarios a diferentes temperaturas. Los resultados respaldan una innovadora técnica de resolución a través de la cocrystalización y una alta eficiencia, ya que el 70% del enantiómero (S) podría separarse de la mezcla racémica en un solo paso de cocrystalización (Esquema 3).

⁶¹ Springuel, G., & Leyssens, T. (2012). Innovative Chiral Resolution Using Enantiospecific Co-Crystallization in Solution. *Crystal Growth & Design*, 12(7), 3374–3378.

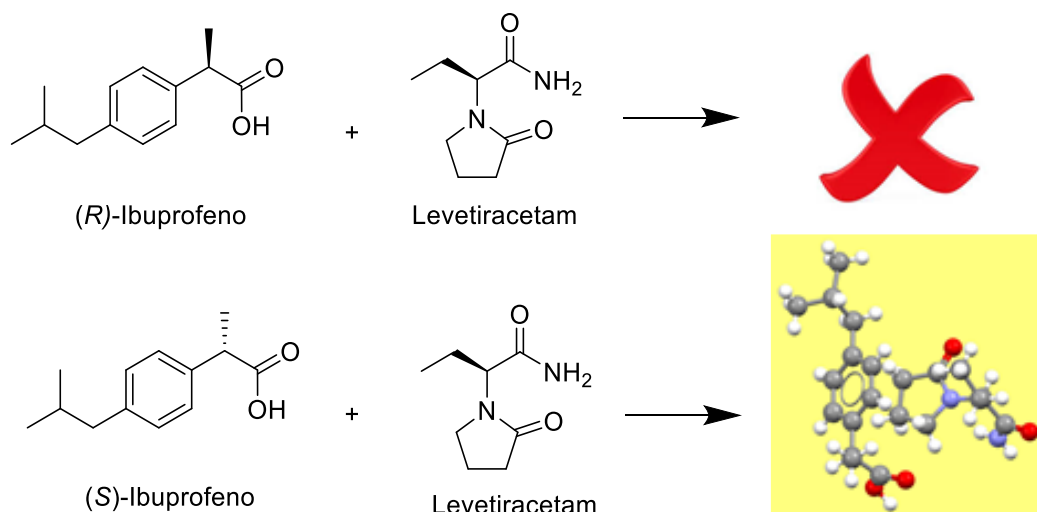


Esquema 3. Formación de un cocrystal de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida con ácido mandélico.

En el 2017, este mismo fármaco fue utilizado como coformador por Harmsen y colaboradores,⁶² en la resolución del fármaco ibuprofeno a través del proceso de cocrystalización enantioselectiva. Como se mencionó anteriormente, este tipo de fármacos son administrados como racematos, aunque solo el (S)-ibuprofeno presenta actividad farmacológica inhibiendo la ciclooxigenasa, suprimiendo el dolor y la inflamación, mientras que el enantiómero (R) es inactivo.

Como resultado del proceso, obtuvieron cocristales enantioespecificos de (S)-ibuprofeno con levetiracetam mientras que el enantiómero (R) no formo cocristales (Esquema 4) y su metodología, no solo aporta la resolución de (RS) -ibuprofeno con levetiracetam, si no que aporta un proceso para una formulación de doble fármaco. Un cocrystal de este tipo tiene un enorme potencial en términos de propiedades farmacocinéticas, ya que reduce la dosis necesaria hasta 11 veces y permite combinar los efectos beneficiosos de dos fármacos distintos.

⁶² Harmsen, B., & Leyssens, T. (2017). Dual-Drug Chiral Resolution: Enantiospecific Cocrystallization of (S)-Ibuprofen Using Levetiracetam. *Crystal Growth & Design*, 18(1), 441–448.

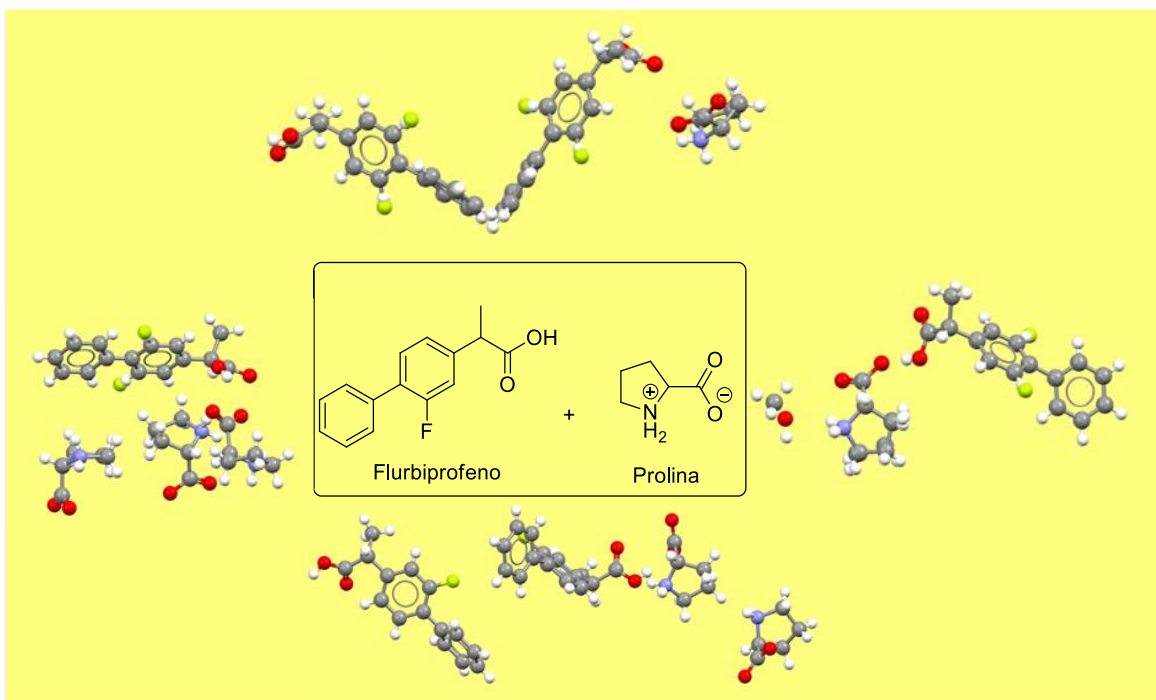


Esquema 4. Cocrystalización de (S)-ibuprofeno con levetiracetam.⁶²

Este grupo de investigación demostró la importancia y la capacidad de la cocrystalización como una técnica innovadora para la resolución enantiomérica; sin embargo, la falta de control estequiométrico y las dificultades en la producción a gran escala se identificaron como dos de los principales retos a la captación comercial de cocrystal farmacéuticos.

La selección de un coformador farmacéutico no es un tema sencillo, entre los diversos factores a tomar en cuenta debe ser seguro e inerte. En el 2018, Tumanova y colaboradores⁶³ decidieron utilizar el aminoácido esencial prolina (ampliamente discutido en diversas aplicaciones de cocrystalización) para la obtención de 18 cocrystal con flurbiprofeno enantiopuro y flurbiprofeno racémico (Esquema 5).

⁶³ Tumanova, N., Tumanov, N., Robeyns, K., Fischer, F., Fusaro, L., Morelle, F., Ban, V., Hautier, G., Filinchuk, Y., Wouters, J., Leyssens, T. & Emmerling, F. (2018). Opening Pandora's Box: Chirality, Polymorphism, and Stoichiometric Diversity in Flurbiprofen/Proline Cocrystals. *Crystal Growth & Design*, 18(2), 954–961.



Esquema 5. Obtención de cocristales a partir de flurbiprofeno y prolina.⁶³

Las 18 nuevas estructuras cristalinas fueron obtenidas a través de la técnica de molienda asistida por líquido, la cual demostró ser muy eficaz para realizar una mayor cantidad de experimentos en menor tiempo.

Por otro lado, se hará mención del ácido gálico (AG), un compuesto fenólico estudiado ampliamente debido a sus posibles aplicaciones farmacológicas entre las que se le atribuye ser un excelente agente antioxidante, anticancerígeno, antiinflamatorio, antibacteriano, antifúngico, antidiabético e inhibidor de la tirosinasa.⁶⁴

Aunque el AG no es un compuesto quiral, químicamente es un ácido carboxílico que estructuralmente está constituido por un anillo aromático, 4 donadores y 5 aceptores de enlaces de hidrógeno. Esta molécula, aparece en una gran cantidad de cocristales con características muy similares depositados en la CSD, entre estos cocristales podemos encontrar cocristales farmacéuticos multicomponente con 11 fármacos diferentes que incluyen a la cafeína y teobromina.

⁶⁴ Choubey, S., Goyal, S., Varughese, L. R., & Kumar, V. (2018). Probing Gallic Acid for Its Broad Spectrum Applications. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 18. 1283-1293

Continuando con la cocrystalización de ácidos carboxílicos se decidió evaluar la capacidad de metilxantinas como cafeína, teofilina, teobromina y de nucleobases como guanina y citosina. Estas moléculas tienen en su estructura un promedio de 3 aceptores de enlaces de hidrógeno, sin embargo, tienen un número muy diverso de donadores de hidrógeno desde 4 para guanina hasta 0 para cafeína por lo que la técnica y condiciones de cocrystalización son determinantes para lograr la complementariedad molecular y la obtención de aductos multicomponente estables y cristalinos.

Los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua y las nucleobases presentes en la estructura del ADN, son sin duda el modelo supramolecular por excelencia y a menudo, se utiliza como modelo para el análisis de fármacos en estado sólido.

En el 2017, Koch y colaboradores⁶⁵ realizaron un análisis sobre las interacciones supramoleculares entre adenina y timina para poder establecer los posibles coformadores a utilizar. En su trabajo hicieron interaccionar a la timina con 9 compuestos diferentes en un proceso de cocrystalización, mediante el cual, lograron obtener 4 cristales multicomponente diferentes sin antecedentes en el CSD (Figuras 8 y 9).

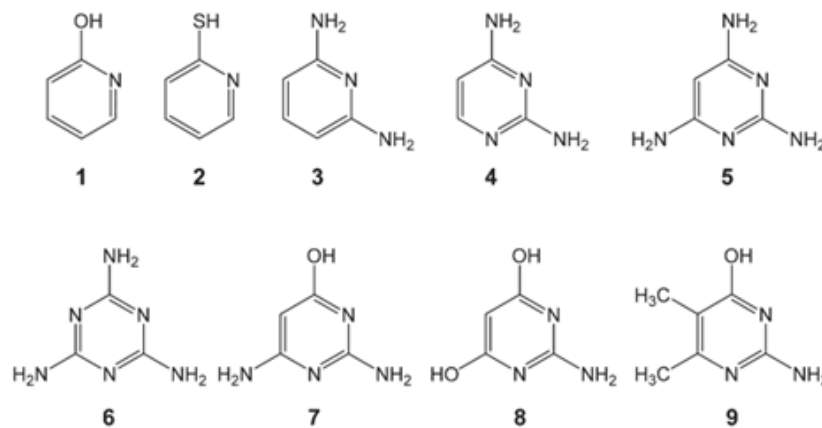


Figura 8. Coformadores utilizados por Koch y colaboradores para la obtención de cocrystal de timina.

⁶⁵ Koch, E. S., McKenna, K. A., Kim, H. J.; Young, V. G. & Swift, J. A. (2017). *Thymine cocrystals based on DNA-inspired binding motifs. CrystEngComm*, 19 (37), 5679-5685.

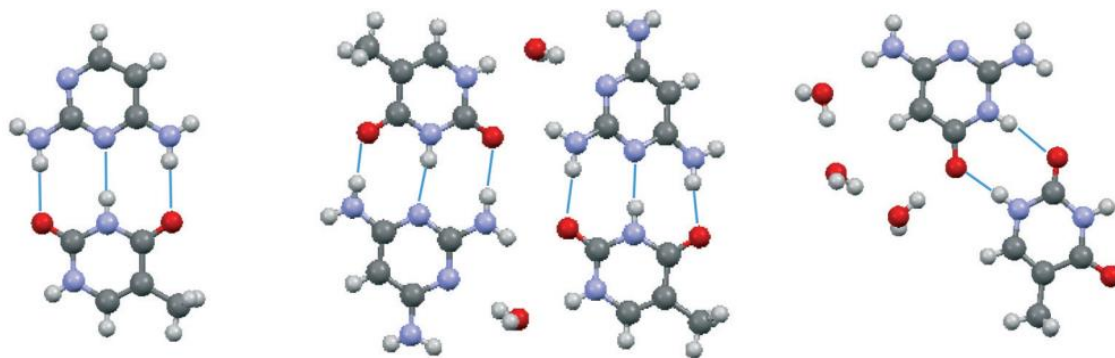


Figura 9. Enlaces de hidrógeno encontrados en los estudios de cocristales de timina por Koch y colaboradores.⁶⁵

En ese mismo año, Nangia y colaboradores⁶⁶ utilizaron la nucleobase citosina como coformador del fármaco Epalrestat (figura 10), un agente utilizado en el tratamiento de la neuropatía diabética. En una serie de experimentos y mediante diversos procesos de cocrystalización obtuvieron 5 cristales multicomponente (figura 11) con características fisicoquímicas y composiciones diferentes (I sal, II sal/solvato de etanol, II sal/solvato de 1-propanol, IV sal cocrystal, V sal hidrato) resaltando la versatilidad de la cocrystalización y la capacidad de la citosina para actuar como coformador de cocristales en condiciones específicas.

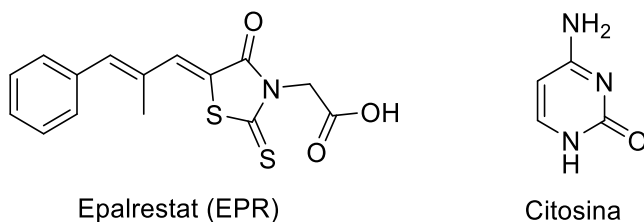


Figura 10. Estructura química de Epalrestat y citosina.

⁶⁶ Nangia, A. & Swapna, B. (2017). Epalrestat-Cytosine Cocrystal and Salt Structures: Attempt to Control E,Z --> Z,Z Isomerization. *Crystal Growth & Design*, 17(6), 3350–3360.

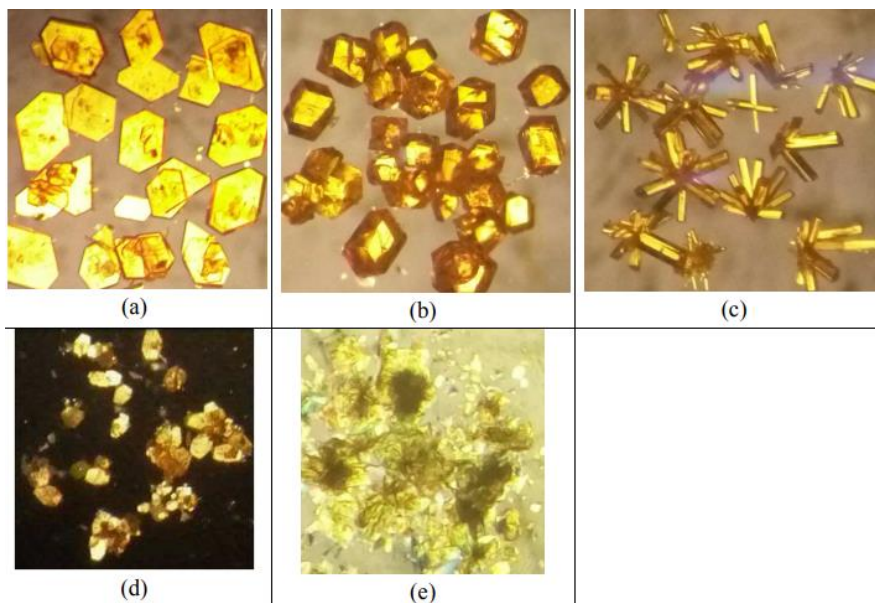


Figura 11. Fotografías de los cristales multicomponente obtenidos en diferentes combinaciones entre citosina y Epalrestat.⁶⁶

La cafeína es una de las xantinas más estudiadas en la formación de cocristales debido a su actividad farmacológica como estimulante del sistema nervioso central y el bajo costo económico de adquisición. En el 2013 Bučar y colaboradores⁶⁷ reportaron una estrategia para la síntesis del cocrystal farmacéutico de cafeína y ácido benzoico (figura 12). En su trabajo utilizaron métodos de predicción de estructuras cristalinas de última generación para evaluar la posible existencia de una forma termodinámicamente estable, identificar los factores apropiados para la cocrystalización y disminuir el número de experimentos en el cribado de cocristales enfocándose a la utilidad de los cálculos de predicción de la estructura cristalina para la formación de cocristales.

⁶⁷ Bučar, D. K., Day, Gr. M., Halasz, I., Zhang, G. G. Z.; Sander, J. R. G., Reid, D. G., MacGillivray, L. R., Duer, M. J., & Jones, W. (2013). The curious case of (caffeine)·(benzoic acid): how heteronuclear seeding allowed the formation of an elusive cocrystal. *Chemical Science*, 4(12), 4417-4425.

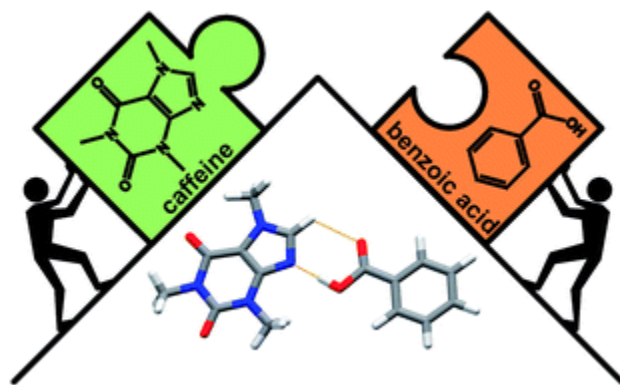


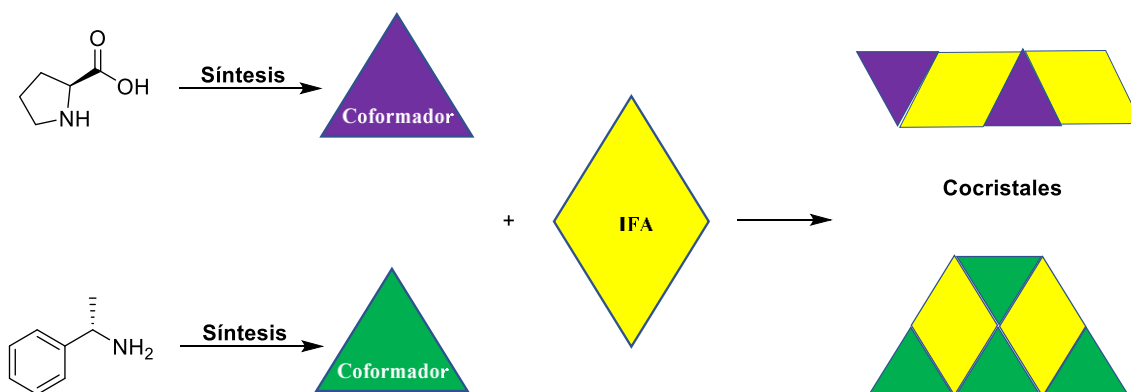
Figura 12. Heterosintón establecido para la interacción cafeína-acido benzoico.⁶⁷

Los antecedentes aquí descritos establecen un claro panorama sobre la capacidad que tienen las metilxantinas y nucleobases para actuar como coformadores de cocrystalos por lo que fueron utilizadas en la cocrystalización de ácido gálico.

4. Objetivos

Objetivo general

Una serie de problemas a estudiar y resolver con compuestos farmacéuticamente activos con grupos ácidos carboxílicos son: el requerimiento de un solo enantiómero, la solubilidad, la estabilidad, etc. Debido a esto, el objetivo general planteado en este proyecto es realizar un análisis completo del comportamiento de este tipo de compuestos con coformadores quirales (derivados de (*S*)- α -metilbencilamina y *L*-prolina), metilxantinas y nucleobases para la posible formación de sales y/o cocrystalos.



Objetivos particulares

- Sintetizar una serie de coformadores quirales derivados de (S)- α -metilbencilamina y L-prolina con el fin de explorar la posibilidad de resolución enantiomérica
- Estudiar y analizar la posible formación de cristales multicomponentes de ácidos 2-arilpropionicos (Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno), ácido gálico y otros ácidos carboxílicos.
- Realizar pruebas de cocrystalización empleando diferentes técnicas de cristalización.
- Estudiar la capacidad de nucleobases en procesos de cocrystalización para la obtención de cristales multicomponente con potencial aplicación farmacológica.

5. Metodología para el diseño de cocristales

Diversos grupos de investigación han desarrollado diferentes métodos para la obtención de cocristales considerando una gran cantidad de factores que van desde enfoques teóricos como cálculos computacionales y diagramas de fases, hasta métodos basados en el cribado experimental. En el presente trabajo, realizamos un diseño de cristal multicomponente con fundamento en el conocimiento experimental conformado por a) Ingeniería sintónica, b) Modelos basados en pKa, c) Propensión a la formación de puentes de hidrógeno y c) Técnicas de cristalización (Figura 13).

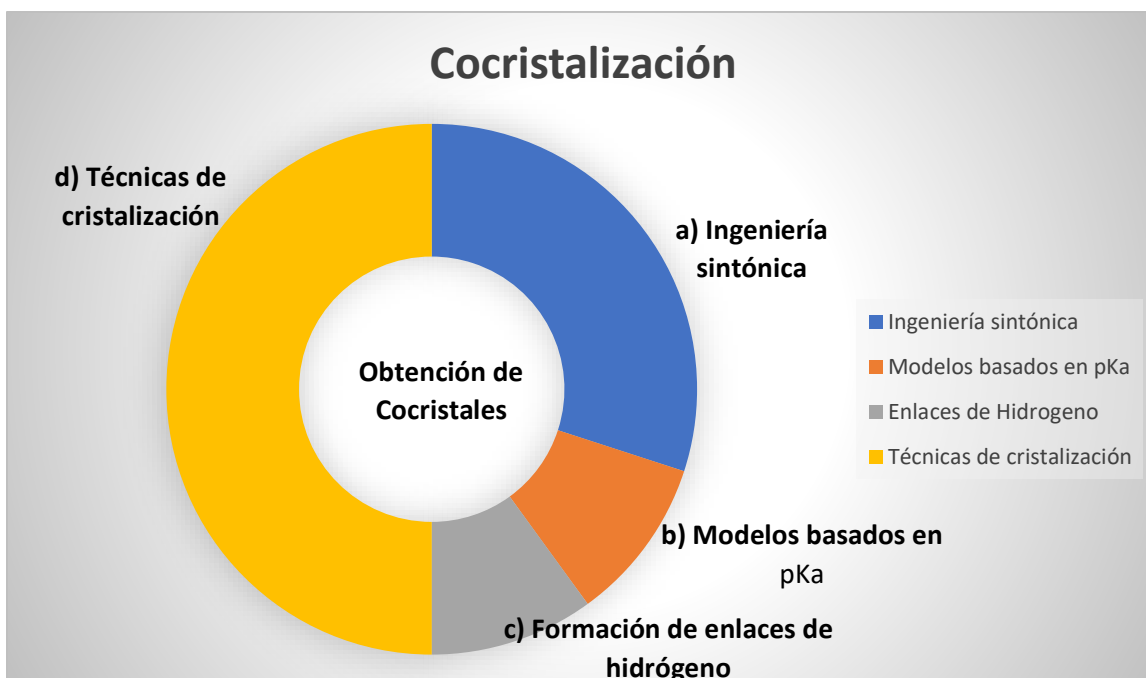


Figura 13. Diagrama para la obtención de cocristales.⁶⁸

5.1. Ingeniería de sintón

Dentro de la química supramolecular se ha comprobado que las interacciones cooperativas moleculares determinan el comportamiento estructural. Una de las estrategias más utilizadas para abordar estas interacciones es la *Ingeniería de sintón*.⁶⁴ Esta práctica implica la identificación de unidades estructurales dentro de supermoléculas que pueden articularse y/o ensamblarse para formar interacciones intermoleculares mediante procedimientos sintéticos. En la parte práctica, una vez que se ha elegido la molécula o IFA de interés a cocrystalizar, se procede con la identificación de sus propiedades estructurales haciendo énfasis en los grupos funcionales que lo componen, la cantidad de donadores/aceptores de hidrógeno, la presencia de átomos de halógeno, así como la presencia de anillos aromáticos y polaridades dentro de la molécula. De estas posibles interacciones de molécula, el enlace de hidrógeno es el más frecuente cuando se consideran moléculas orgánicas, debido a su fuerza y propiedades direccionales. Ejemplos de sintones que aparecen

⁶⁸ Karagianni, A., Malamatar, M., Kachrimanis, K. (2018). Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics*, 10(18), 1-30.

con frecuencia en la obtención de cristales multicomponente incluyen dímeros de ácido carboxílico, ácido-piridina, fenol-piridina, fenol-ácido carboxílico, etc.⁶⁹

5.2. Modelos basados en pKa

En el diseño de cristales moleculares, los componentes se pueden seleccionar en función de la regla de pKa que se promulga de la siguiente manera:

$$\Delta pK_a = [pK_a (\text{base } H^+) - pK_a (\text{ácido})]$$

Esta regla ha sido analizada y discutida por varios autores^{60, 65} y se ha establecido que valores menores a cero conducen generalmente a la formación de un cocrystal, mientras que, si la reacción de un ácido con una base forma una sal por transferencia de protones, el valor ΔpK_a será mayor que 3. Sin embargo, la predicción sobre la formación de un cocrystal o una sal basada en el parámetro pKa ya no es posible cuando ΔpK_a está entre 0 y 3.

5.3. Propensión a la formación de enlaces de hidrógeno

Para un entendimiento sobre la obtención y formación de cocristales, Gavezzotti⁷⁰ y colaboradores realizaron un análisis sobre los datos depositados en la base de datos estructurales de Cambridge (CSD), sus interpretaciones nos permiten descifrar las interacciones supramoleculares que sustentan la estructura de cocristales. Es impresionante encontrar que el 86% de los cocristales reportados, están unidos mediante enlaces de hidrógeno. Todas las estructuras depositadas incluyen al menos un enlace de hidrógeno entre los componentes, algunas de ellas también incluyen enlaces de hidrógeno entre las moléculas de uno de los componentes y con poca frecuencia aparecen cocristales con interacciones entre todos los componentes. Para aquellos cocristales que no cuentan con enlaces de hidrógeno, sus interacciones se basan casi exclusivamente en el apilamiento $\pi \cdots \pi$ entre los componentes.⁶⁶

⁶⁹ Bhogala, B. R., Basavoju, S., & Nangia, A. (2005). Tape and layer structures in cocrystals of some di- and tricarboxylic acids with 4,4'-bipyridines and isonicotinamide. From binary to ternary cocrystals. *CrystEngComm*, 7(90), 551-562.

⁷⁰ Gavezzotti, A., Colombo, V., & Lo Presti, L. (2016). *Facts and Factors in the Formation and Stability of Binary Crystals*. *Crystal Growth & Design*, 16(10), 6095-6104.

Los aceptores de enlaces de hidrógeno que se encuentran con mayor frecuencia son los oxígenos de carbonilo y los nitrógenos aromáticos, mientras que los donadores de enlaces de hidrógeno se pueden clasificar en orden de frecuencia decreciente en el siguiente orden:⁶⁶



Finalmente, el análisis estadístico de la CSD sugiere que los patrones de enlaces de hidrógeno también denominados “sintones supramoleculares”, tienen una mayor probabilidad estadística de aparecer en la forma de heterosintones supramoleculares entre carboxilato y piridina, seguidos de ácido carboxílico-nitrógeno aromático, ácido carboxílico-amida y alcohol-piridina en comparación con homosintones supramoleculares.⁶⁶

5.4. Técnicas de cristalización

Finalmente, después de realizar los cálculos y consideraciones necesarias para seleccionar los componentes del cocrystal, se procede al cribado experimental de acuerdo con las propiedades físicas de los componentes, seleccionando el método (seco o con asistencia de solvente) que no comprometa la integridad de materias primas y favorezca la interacción por la inducción de energía de activación necesaria para la formación del aducto deseado.

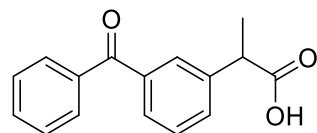
Este paso es el más importante y el de mayor duración puesto que todas las consideraciones teóricas funcionan como una aproximación que estadísticamente aumenta la tasa de éxito experimental, sin embargo, todo se reduce en una serie de prueba, error y mejora para obtener los aductos deseados.

6. Resultados y discusión

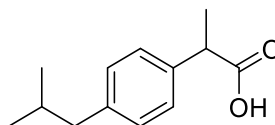
6.1 Resultados y discusión sección 1. Derivados de (S)- α -metilbenciamina y L-prolina

6.1.1 Ingeniería de sintón

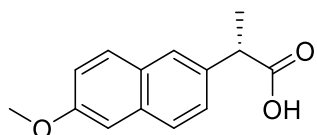
El primer paso para diseñar un coformador enantioselectivo de ácidos pertenecientes a la familia “AINE” fue realizar un análisis de la estructura de estos ácidos.



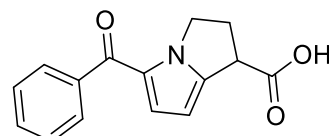
Ketoprofeno



Ibuprofeno



Naproxeno



Ketorolaco

Figura 14. AINEs seleccionados para su estudio en procesos de cocrystalización

La familia “profeno” tiene en su esqueleto molecular 1 donador de enlaces de hidrógeno (OH) y al menos 2 aceptores de enlaces de hidrógeno, cuentan con anillos aromáticos que podrían establecer interacciones π (tabla 9) y evidentemente un centro asimétrico en posición alfa a la función ácido carboxílico.

Tabla 9. Propiedades de IFAs a cocrystalizar.

Compuesto	Donadores	Aceptores	Anillos aromáticos	pKa
Ibuprofeno	1	2	1	4.85
Ketoprofeno	1	3	2	3.88
Naproxeno	1	3	2	4.19
ketorolaco	1	3	2	3.84

Valores obtenidos de www.chemicalize.com

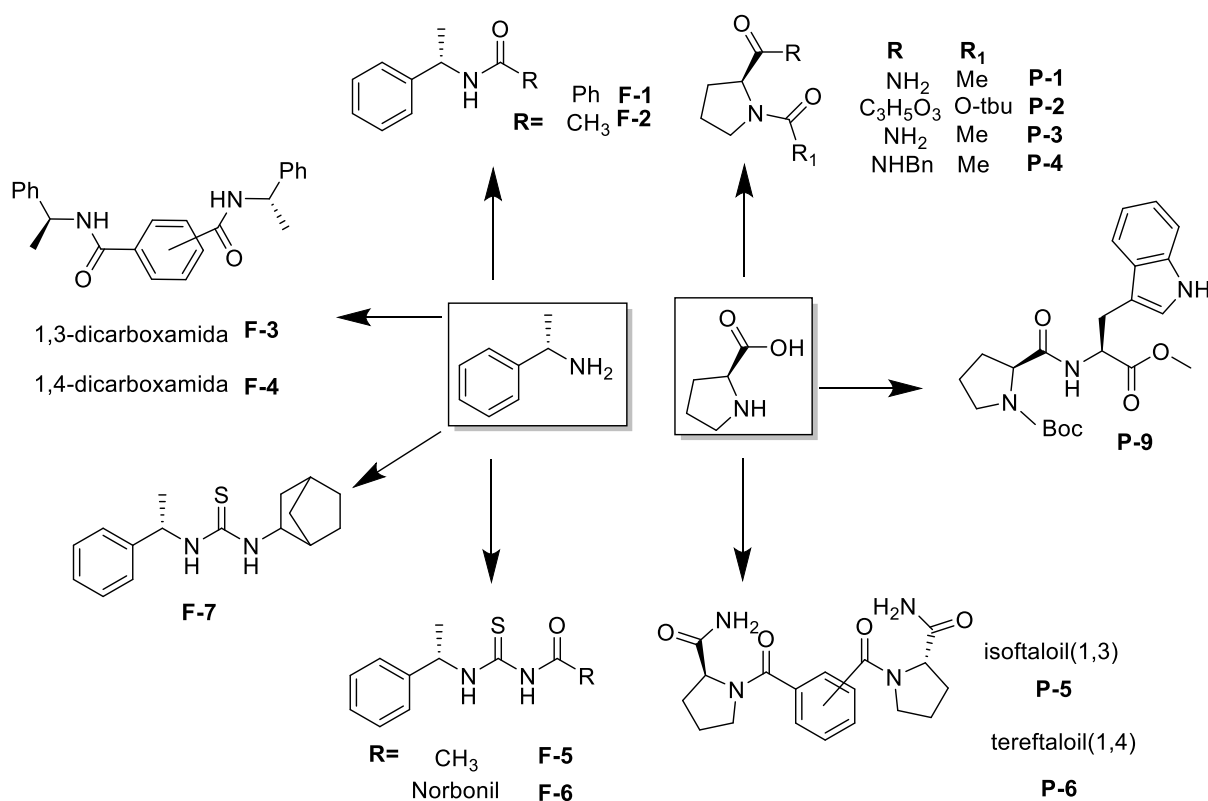
Como se describió en el marco teórico, la base de datos estructurales de Cambridge (CSD)⁷¹ cuenta con múltiples cocrystal depositados de ácidos carboxílicos con heterosintones supramoleculares basados en las interacciones ácido-nitrógeno aromático y ácido-amida. Además, se ha determinado que los cocrystal multicomponente reportados hasta este momento de miembros de la familia “profen” están basados en amidas y aminoácidos.⁷¹

En este trabajo, se decidió sintetizar una serie de potenciales coformadores a partir de (S)- α -metilbencilamina y L-prolina porque son compuestos quirales, económicos y accesibles, además estos reactivos tienen las siguientes ventajas:

⁷¹ Cambridge Structural Database (CSD, version 2021 1.0)

- (S)- α -metilbencilamina es un reactivo seguro, no toxico con una gran facilidad de manipulación, las reacciones necesarias para convertirlo en amida son cortas, además cuenta con un anillo aromático que podría presentar interacciones π con el esqueleto profénico.
- L-prolina también es segura, no toxica y de sencilla manipulación, pero además es un aminoácido esencial, las funciones amino y acido son de mucha utilidad, ofreciendo la oportunidad de modificar una o ambas sin comprometer el centro estereogénico, sin olvidar que ha sido ampliamente utilizada en la formación de cocristales.

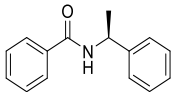
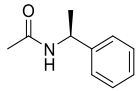
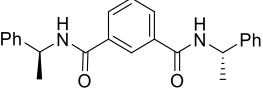
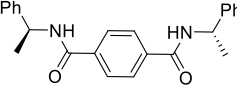
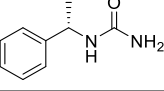
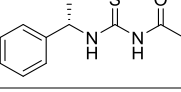
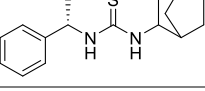
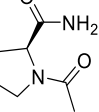
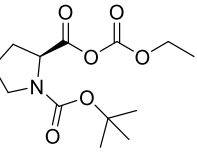
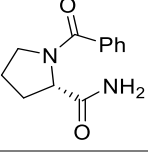
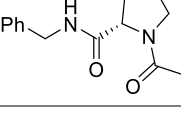
Los compuestos propuestos a sintetizar se muestran en el esquema 6.



Esquema 6. Coformadores derivados de (S)- α -metilbencilamina y L-prolina propuestos para la cocrystalización de profenos.

Del esquema 6 se puede observar la obtención factible de los compuestos de interés a través de modificaciones pertinentes, sin embargo, en el método de la ingeniería sintónica, resulta indispensable elaborar un compendio sobre las propiedades estructurales de cada una de las

moléculas propuestas para su posterior evaluación como coformadores en experimentos de cocrystalización (Tabla 10).

Tabla 10. Propiedades de coformadores propuestos.				
Compuesto	Donadores	Aceptores	Anillos aromáticos	pKa
F-1 	1	1	2	15.08 -1.05
F-2 	1	1	1	15.91 -1.68
F-3 	2	2	3	14.18 -0.83
F-4 	2	2	3	14.38 -0.89
F-5 	2	1	1	15.43
F-6 	2	2	1	9.87
F-7 	2	1	1	14.08
P-1 	1	2	0	15.99 -1.75
P-2 	0	3	0	--
P-3 	1	2	1	15.75 -1.45
P-4 	1	2	1	14.53 -1.75

P-5		2	4	1	14.93 -1.21
P-6		2	4	1	14.97 -1.27
P-7		2	3	3	12.23
A-1		1	1	1	12.44

Valores obtenidos de www.chemicalize.com

Todos los compuestos propuestos presentan al menos 1 aceptor de hidrógeno y a excepción de **P-1** y **P-2** (que no tiene donadores de hidrógeno), todos cuentan con anillos aromáticos en su estructura por lo que, en un principio, estas moléculas podrían interaccionar con éxito mediante enlaces de hidrógeno o interacciones π con la estructura de los fármacos propuestos. Con base en observaciones, se procedió con la síntesis de los compuestos de la tabla 10 mientras que el valor de pKa así como donadores/aceptores se discutirán más adelante.

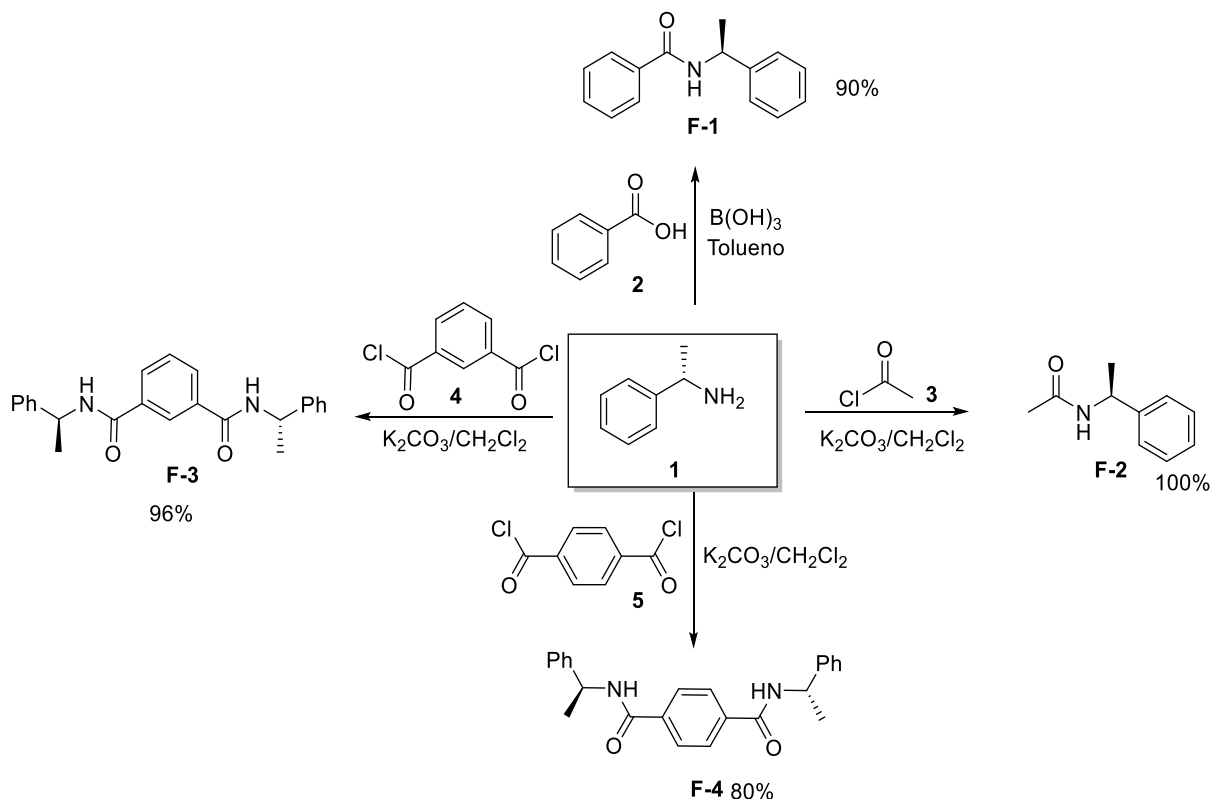
6.1.1.1. Síntesis de derivados de (S)- α -metilbencilamina.

La síntesis de compuestos quirales a partir de (S)- α -metilbencilamina se realizó con éxito siguiendo diferentes metodologías, los rasgos más relevantes se presentan a continuación.

Síntesis de amidas

Con base en los antecedentes mencionados, la primera serie de compuestos debía presentar el heterosintón ácido-amida, con esta finalidad y siguiendo la metodología reportada por

Tang⁷² se utilizó ácido bórico como catalizador en la condensación de la amina **1** con el ácido benzoico **2** en tolueno accediendo al compuesto **F-1** en un rendimiento del 90%.



Esquema 7. Síntesis de coformadores derivados (S)- α -metilbencilamina.

Los compuestos **F-2**, **F-3** y **F-4** fueron sintetizados siguiendo el procedimiento reportado por Zein⁷³ condensando una serie de cloruros de ácido con la amina de interés **1** a temperatura ambiente en presencia de una base, accediendo a los productos deseados en rendimientos del 80 al 100% (Esquema 7).

Todas las estructuras obtenidas fueron sólidas y caracterizadas mediante resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, espectroscopia de infrarrojo, punto de fusión y actividad óptica. La caracterización de **F-1** y **F-2** coincidió con lo reportado mientras que **F-3** y **F-4**

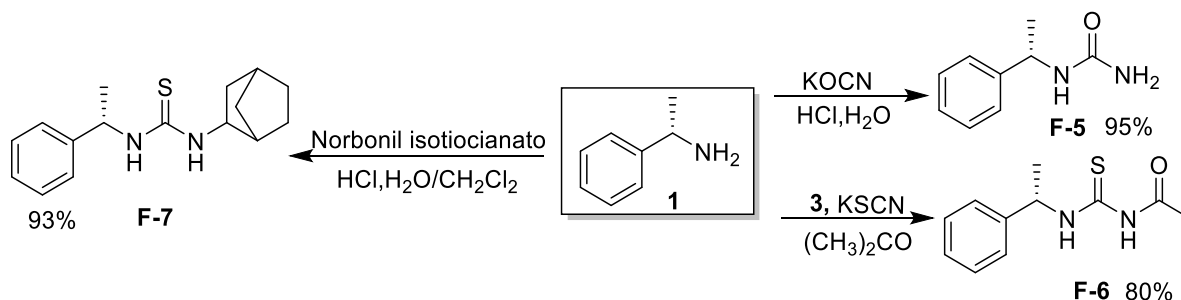
⁷² Tang, P. (2005). Discussion addendum for: Boric acid catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines: n-Benzyl-4-phenylbutyramide. *Organic Syntheses*, 81, 262-272.

⁷³ Zein, A. L., Dakhil, O. O., Dawe, L. N., & Georghiou, P. E. (2010). Enantioselective syntheses and X-ray structures of (S)- and (R)-N-norlaudanidine: trace opium constituents. *Tetrahedron Letters*, 51(1), 177–180.

son moléculas nuevas sin reportes en la literatura. Cabe destacar que el bajo rendimiento de la molécula **F-4** se debe a problemas de solubilidad, lo que dificulta la separación final de los residuos generados en la reacción sintética.

Síntesis de ureas

La siguiente serie de compuestos derivados de (S)- α metilbencilamina fueron planeados con diferencias estructurales a las amidas con la característica de presentar un heterosínton supramolecular estable. Algo interesante sobre los datos en la tabla 10 de la estructura **F-7** es que, aunque el átomo de azufre no es un buen aceptor de enlaces de hidrógeno, existen reportes sobre cocristales de tioureas⁷⁴ en los que el azufre puede realizar esta función. Así que después de utilizar las metodologías reportadas por Lim⁷⁵ y Saeed⁷⁶ fueron sintetizados los compuestos **F-5**, **F-6** y **F-7** a partir de la amina **1** en buenos rendimientos químicos (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de ureas y tioureas a partir de (S)- α .metilbencilamina..

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, espectroscopia de infrarrojo, punto de fusión y actividad óptica. El

⁷⁴ Kole, G. K., & Kumar, M. (2018). Patterns of hydrogen bonding involving thiourea in the series of thiourea-trans -1,2-bispyridyl ethylene cocrystals – A comparative study. *Journal of Molecular Structure*, 1163, 18–21.

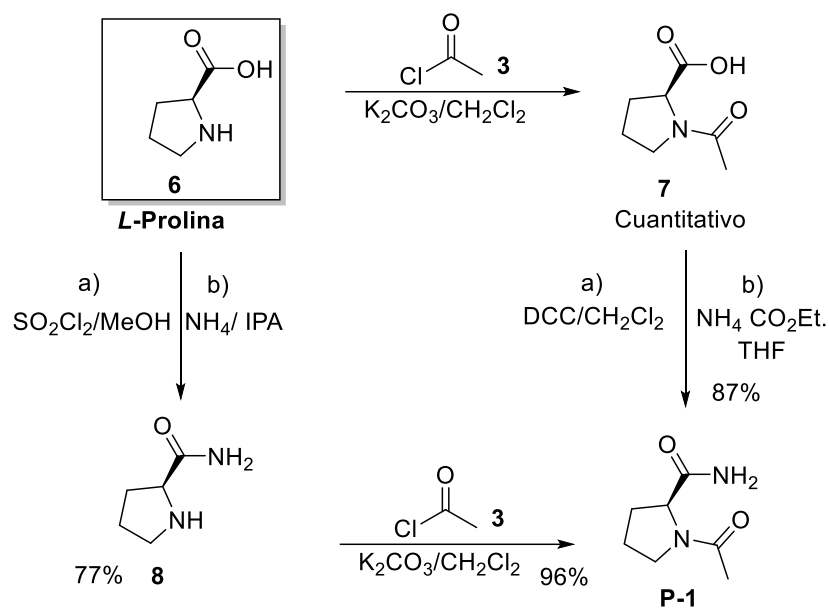
⁷⁵ Lim, J., Kelley, E. H., Methot, J. L., Zhou, H., Petrocchi, A., Chen, H., Hill, S., Hinton, M., Hruza, A., Jung, O., Maclean, J., Mansueto M., Naumov, G., Philippar, U., Raut, S., Spaccciapoli, P., Sun, D., Siliphaivanh, P. (2016). Discovery of 1-(1H-Pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)urea Inhibitors of Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) for the Treatment of Cancers. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(13), 6501–6511.

⁷⁶ Saeed, A., Shakil Shah, M., Ali Larik, F., Ullah Khan, S., Ali Channar, P., Flörke, U., & Iqbal, J. (2017). Synthesis, computational studies and biological evaluation of new 1-acetyl-3-aryl thiourea derivatives as potent cholinesterase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 26(8), 1635–1646.

coformador **F-7** es una estructura nueva, desafortunadamente se obtuvo como un aceite incoloro, lo que dificultó su empleo en experimentos de cocrystalización.

6.1.1.2. Síntesis de derivados de *L*-prolina.

De forma análoga, se realizó la síntesis de moléculas a partir del aminoácido *L*-prolina comenzando con la protección del grupo amino de este aminoácido transformándolo en pirrolidin-2-carboxamida. Este proceso se realizó utilizando dos metodologías diferentes obteniendo el compuesto deseado en buenos rendimientos químicos (Esquema 9).

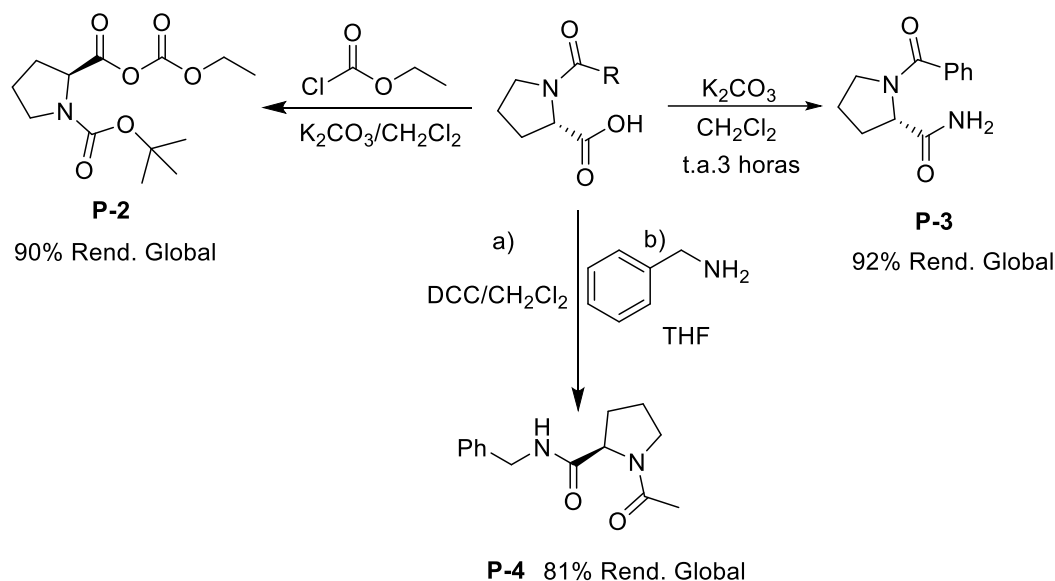


Esquema 9. Síntesis de pirrolidin-2-carboxamida.

La obtención del compuesto **8** se efectuó siguiendo la metodología reportada por Song⁷⁷ que consistió en dos etapas con un rendimiento del 77%, este compuesto fue tratado con el cloruro de acetilo **3** en presencia de carbonato de potasio y diclorometano para acceder al compuesto **P-1** en un excelente rendimiento, sin embargo fue interesante encontrar que al seguir la

⁷⁷ Song, S-Q., Yang, H-L. & Shi, L-X. (2008). Improved synthesis of *L*-prolinamide. *Journal of Hebei University of Science and Technology*. 29(4), 325-327.

metodología reportada por Thorat⁷⁸ también fue posible acceder al compuesto **P-1** en condiciones mucho más suaves y ecológicas por lo que se decidió emplear esta metodología junto con algunas modificaciones⁷⁹ para acceder a los compuestos derivados de prolina **P-2**, **P-3** y **P-4**. (Esquema 10)



Esquema 10. Síntesis de coformadores derivados de prolina.

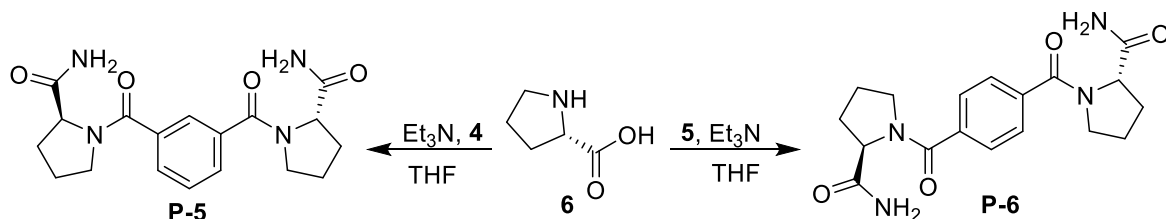
Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear de los núcleos de ^1H y ^{13}C , espectroscopia de infrarrojo y actividad óptica. No se encontraron reportes anteriores de los compuestos **P-2** y **P-4**.

A partir de los cloruros de ácido isoftálico y tereftálico utilizados en la síntesis de derivados de (S)- α -metilbencilamina, se pueden de condensar 2 moléculas de los reactivos nitrogenados para formar compuestos simétricos con el doble de átomos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno.

⁷⁸ Thorat, P. B., Goswami, S. V., Khade, B. C., & Bhusare, S. R. (2012). Organocatalyzed Baylis–Hillman reaction: an enantioselective approach. *Tetrahedron: Asymmetry*, 23(17), 1320-1325.

⁷⁹ Viswanadham, B., Mahomed, A. S., Friedrich, H. B., & Singh, S. (2016). Efficient and expeditious chemoselective BOC protection of amines in catalyst and solvent-free media. *Research on Chemical Intermediates*, 43(3), 1355–1363.

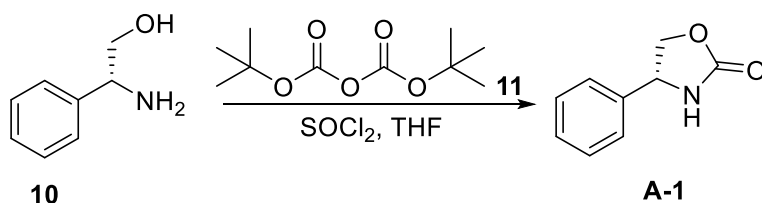
Con esta finalidad, se hizo reaccionar la *L*-Prolina con los cloruros **4** y **5** accediendo a los compuestos **P-5** y **P-6** (Esquema 11).



Esquema 11. Derivados de *L*-Prolina a partir de los cloruros de ácido isoftálico **4** y tereftálico **5**.

6.1.1.3. Síntesis de compuestos alternos

Después de escuchar algunas sugerencias por parte del comité tutorial, sobre las ventajas de contar con una mayor diversidad estructural en los compuestos propuestos como coformadores, se decidió sintetizar una molécula con quiralidad opuesta a las obtenidas hasta el momento y que además tuviera una mayor rigidez estructural, para ello se utilizó el (*R*)-fenilglicinol **10** como materia de partida y después de emplear la metodología reportada por Bégis y colaboradores⁸⁰ se accedió al compuesto **A-1** en un rendimiento del 86% como un sólido blanco (Esquema 12).



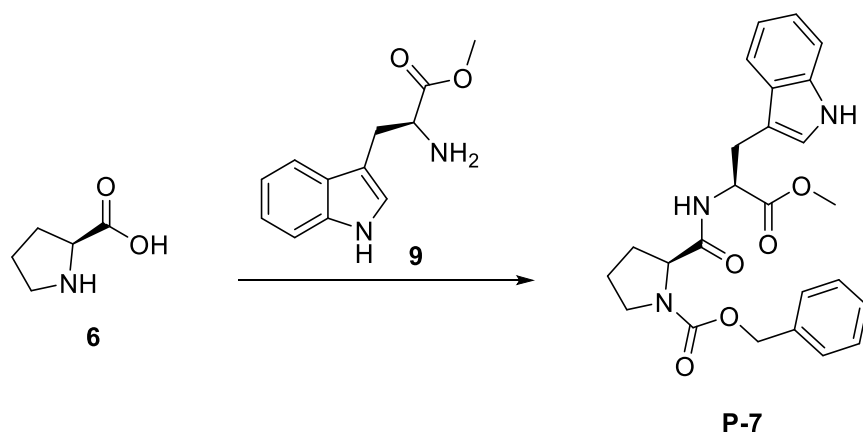
Esquema 12. Síntesis del compuesto **A-1**.

Como se puede apreciar en el esquema 12, el compuesto **A-1** presenta una mayor rigidez estructural en comparación con los compuestos derivados de (*S*)- α -metilbencilamina y

⁸⁰ Bégis, G., Cladingboel, D. E., Jerome, L., Motherwell, W. B., & Sheppard, T. D. (2009). Asymmetric Synthesis of Aminocyclopropanes and N-Cyclopropylamino Alcohols Through Direct Amidocyclopropanation of Alkenes Using Chiral Organozinc Carbenoids. *European Journal of Organic Chemistry*, 2009(10), 1532–1548.

resulta interesante evaluar su comportamiento en procesos de cocrystalización. El compuesto fue caracterizado mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectroscopía de infrarrojo, punto de fusión y actividad óptica coincidiendo con lo reportado en la literatura.

Continuando con la diversidad estructural y en búsqueda de compuestos a partir de aminoácidos, se utilizó a la *L*-Prolina y el aminoácido aromático *L*-triptófano con la finalidad de formar estructuras quirales asimétricas con propensión a la formación de enlaces de hidrógeno. La primera etapa de síntesis con base en la metodología reportada por Kukla y colaboradores⁸¹ consistió en la protección del grupo amino, obteniendo la *Z*-*L*-prolina para su posterior condensación con el éster metílico **9** accediendo al compuesto **P-7** en un rendimiento del 80% (Esquema 13).



Esquema 13. Obtención de compuesto **P-7**.

6.1.2. Modelos basados en pKa

En esta etapa, se realizó el cálculo del parámetro ΔpKa , un proceso útil en la predicción de la formación de cocrystalos o compuestos iónicos. Se utilizaron los valores de pKa de los coformadores propuestos (Tabla 10) y el pKa de cada uno de los fármacos 2-arilbutanoicos elegidos (Tabla 9). Después de utilizar la formula $\Delta\text{pKa} = [\text{pKa}(\text{base H}^+) - \text{pKa}(\text{ácido})]$ se obtuvieron los siguientes resultados.

⁸¹ Kukla, M. J., Breslin, H. J., & Bowden, C. R. (1985). Synthesis, characterization, and anorectic testing of the four stereoisomers of cyclo(histidylproline). *Journal of Medicinal Chemistry*, 28(11), 1745–1747.

Tabla 11. Valores de pKa y ΔpKa					
Compuesto	pKa Ácido conjugado	pKa Ibuprofeno 4.85	pKa Ketoprofeno 3.88	pKa Naproxeno 4.19	pKa Ketorolaco 3.84
		Interacción, ΔpKa			
F1	-1.05	-5.9	-4.93	-5.24	-4.89
F2	-1.68	-6.53	-5.56	-5.87	-5.52
F3	-0.83	-5.68	-4.71	-5.02	-4.67
F4	-0.89	-5.74	-4.77	-5.08	-4.73
F5	NA	---	---	---	---
F6	NA	---	---	---	---
F7	NA	---	---	---	---
P1	-1.75	-6.6	-5.63	-5.94	-5.59
P2	NA	---	---	---	---
P3	-1.75	-6.6	-5.63	-5.94	-5.59
P4	-1.45	-6.3	-5.33	-5.64	-5.29
P5	-1.25	-6.1	-5.13	-5.44	-5.09
P6	-1.21	-6.06	-5.09	-5.4	-5.05
P7	NA	---	---	---	---
A-1	NA	---	---	---	---

pKa: Calculado y obtenido en www.chemicalize.com

N.A: No aplica (no existe un valor de ácido conjugado para esta especie).

Todos los resultados obtenidos se encuentran en un rango de -4.7 a -6.6. Estos valores nos predicen una interacción del tipo neutra favoreciendo la obtención de cocristales y no de compuestos iónicos.

Aunque este resultado parecía evidente debido a que ninguna de nuestras moléculas sintetizadas son aminas ni cuentan con un nitrógeno con propiedades básicas que pudieran protonarse y formar un ácido conjugado estable, resulta interesante encontrar que tanto las ureas como los compuestos **P-2**, **P-7** y **A-1**, no cuentan con un átomo con electrones disponibles para captar hidrógenos de forma covalente, por este motivo, no existe un valor para pKa de ácido conjugado y la ecuación ΔpKa no es aplicable a este tipo de moléculas.

La regla del pKa nos permite conocer la fuerza de la interacción de hidrógeno, entre mayor sea el valor ΔpKa , mayor será la probabilidad de que el aceptor de hidrógeno establezca un enlace covalente con el hidrógeno del átomo donador. Por otro lado, valores negativos menores a cero, indican una interacción débil favoreciendo la formación de enlaces de hidrógeno intermolecular. Teóricamente, si la interacción es demasiado débil, el contacto intermolecular estará desfavorecido y las fuerzas intramoleculares dominarían el sistema impidiendo la obtención de cocristales. Afortunadamente el valor más negativo presentado

en la tabla 11 es de -6.6 y en la CSD existen múltiples cocristales reportados⁸² con $\Delta pK_a = -8.2$ de tal manera que nuestros coformadores cumplen con la regla del pKa.

Pruebas con ácidos carboxílicos

La recolección, extracción, purificación y caracterización de los fármacos no fue inmediata por lo que decidimos comenzar los experimentos de cocrystalización utilizando ácidos carboxílicos de nuestro almacén de reactivos que contaran con similitudes estructurales o simplemente fueran atractivos en la evaluación de nuestros coformadores sintetizados. Los ácidos carboxílicos y fármacos adicionados en esta investigación se ilustran en la tabla 12.

Tabla 12. Propiedades de analitos adicionados.				
Compuesto	Donadores	Aceptores	Anillos aromáticos	pKa
Ácido 3-fenilbutirico	1	2	1	4.79
Ácido mandélico	2	3	1	3.57 3.75
Ácido tartárico	4	6	0	2.72 4.79
Ácido 3,4-dimetoxifenilacetico	1	4	1	3.86
Ácido 3-indolacetico	2	2	2	4.66
Ácido 2-piridilacetico	1	3	1	3.35 4.67
Omeprazol	1	5	3	9.29 1.42 4.77
Meloxicam	2	6	2	4.47 7.84 0.47
Pentoxifilina	0	4	2	-1.16
Metformina	4	5	0	12.3 -1.55
Carbamazepina	2	3	2	15.96
Bezafibrato	2	4	2	3.83 -0.84
Miconazol	0	2	3	6.48
Levodopa	4	5	1	1.65 9.06

Los cálculos sobre la regla del pKa arrojan valores menores a -2 debido a la naturaleza de los coformadores propuestos y sintetizados por lo que no se discuten más en este capítulo.

⁸² Childs, S. L., Stahly, G. P., & Park, A. (2007). The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State. *Molecular Pharmaceutics*, 4(3), 323–338.

Después de hacer los cálculos correspondientes, en todos los casos se obtuvieron valores ΔpK_a menores a -2 pronosticando la posible obtención de cocristales y se decidió comenzar los experimentos de cocrystalización con la finalidad de tener una primera aproximación a la cocrystalización y evaluar la capacidad de formar cocristales de los compuestos sintetizados.

6.1.3. Enlaces de hidrógeno

Se realizó una búsqueda de los datos depositados en la base de datos estructurales de Cambridge (CSD)⁸³ hasta la actualización de noviembre 2020, encontrando cocristales de Ibuprofeno con 7 moléculas diferentes; de estas moléculas, 4 son amidas y el resto son análogos de la piridina. Para el Ketoprofeno se encontró un solo reporte de cocrystal, el coformador utilizado es la carbamazepina Tabla 13.

El fármaco con más cocristales depositados es el Naproxeno, al cocrystalizar con 13 moléculas diferentes, destacando 4 análogos de la piridina, 4 aminoácidos y 2 amidas. Resulta importante mencionar que no se encontraron reportes de cocristales con el fármaco Ketorolaco.

Tabla 13. Cocristales de AINEs en la CSD			
Ibuprofeno	Ketoprofeno	Naproxeno	
4, 4'-Bipiridina	Carbamazepina	4,4'-Azopiridina	Alanina
Benzamida		1,3-Bis(4-piridil)propano	Triptófano
Acetaminofen		1,2-Bis(4-piridil)eteno	Tirosina
4,4'-Eteno-1,2-diildipiridina		Nicotinamida	4,4'-bipiridina
(S)-2-(2-Oxopirrolidin-1-il)butanamida		N-Octil-D-(-)-glucamina	Piperazina
Nicotinamida		Isonicotinamida	1,2,4,5-Tetracianobenzeno
2-Aminopirimidina		Prolina	

El análisis de los cristales formados con las moléculas incrustadas en la tabla 13, permitió observar que el 100% de la formación de cocristales de estos AINEs está basada en enlaces de hidrógeno, el análisis estadístico en la CSD sugiere que los patrones de enlaces de hidrógeno son heterosintones supramoleculares de ácido carboxílico-piridina, ácido

⁸³ Cambridge Structural Database (CSD, version 2020 .0)

carboxílico-amida y ácido carboxílico-amina. El 67% de los coformadores utilizados tienen al menos 2 hidrógenos donadores para enlaces de hidrógeno mientras que el 90% de los coformadores tienen al menos dos aceptores de hidrógeno. Finalmente, solo el naproxeno tiene cocristales con compuestos quirales, pero en ningún caso existe una diferenciación estereoisomérica.

Los datos mencionados anteriormente indican que los coformadores propuestos para este estudio, deben contar preferentemente con al menos 2 donadores de hidrógeno (o 2 hidrógenos en el átomo donador de hidrógeno) y 2 aceptores de hidrógeno.

Contrastando esta información con los datos de la tabla 10 sobre el número de aceptores y donadores de los coformadores sintetizados podemos observar que algunos de ellos no cumplen con estos criterios, 14 cumplen con la característica del donador, 12 con el número de aceptores y solo 9 cumplen con ambos requisitos (Tabla 14).

Tabla 14. Coformadores que cumplen con los requisitos aceptor-donador				
Donadores		Aceptores		Ambos criterios
F-3	P-3	F-3	P-6	F-3
F-4	P-5	F-4	P-7	F-4
F-5	P-6	P-1		P-1
F-6	P-7	P-2		P-5
F-7		P-3		P-6
F-8		P-4		P-7
P-1		P-5		

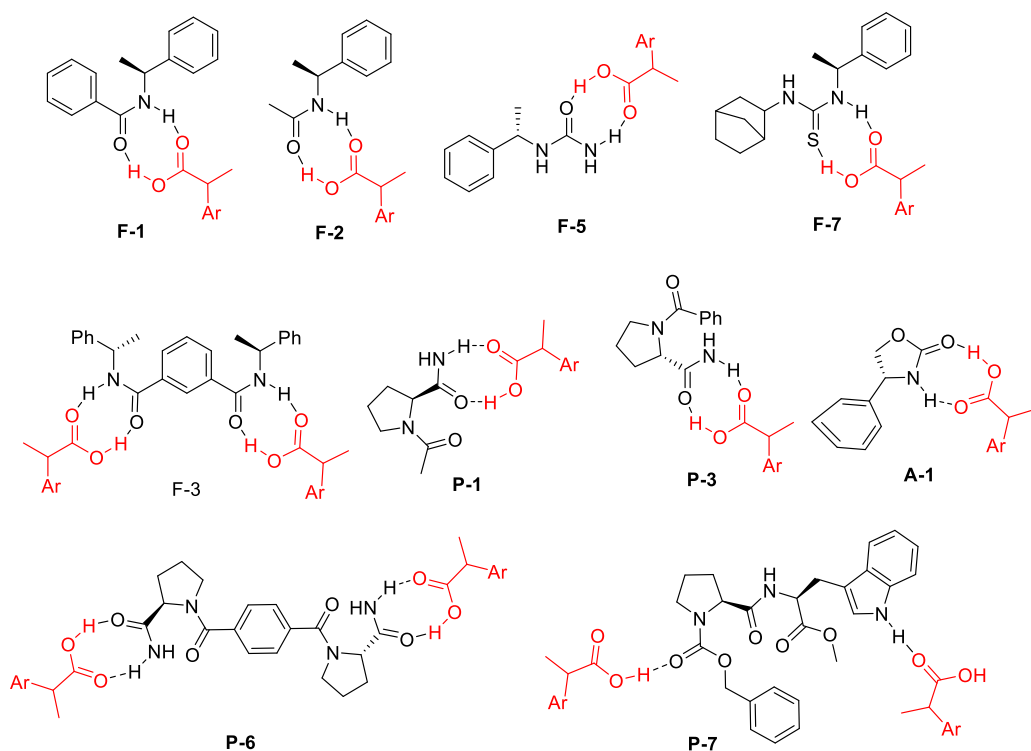


Figura 15. Heterosintónes propuestos para la cocrystalización de derivados de S-α-metilbencil amina y L-prolina con ácidos 2-arylpropionicos.

En la figura 15 se ilustra una propuesta de las interacciones y heterosintones entre los coformadores sintetizados y los ácidos 2-arylpropanóicos, la metodología planteada en este trabajo es la que mejor se adapta al equipo, instalaciones y recursos con los que cuenta nuestro laboratorio, por tal motivo, aunque utilizamos diversas técnicas de cristalización, la evaporación de disolvente en la etapa final fue imprescindible en la obtención de un cristal adecuado para su caracterización por difracción de rayos X de monocristal. De esta manera, realizamos pruebas de corystalización con todos nuestros coformadores propuestos, pero enfatizamos en los experimentos con los 9 compuestos que cumplen con los requisitos de aceptor/donador como se ilustra en la tabla 14.

6.1.4. Técnicas de cristalización

Esta etapa fue la más importante y de mayor duración debido a que durante esta fase enfrentamos la teoría con la experimentación. Las pruebas de cristalización y obtención de cocrystalales podían demorar un tiempo considerable, los resultados se obtuvieron en periodos

de uno hasta seis meses y no se tenía la certeza de que el sólido obtenido presentara la calidad adecuada para su correcta caracterización.

Tomando en cuenta las características físicas de los componentes implicados (solubilidad, estado de agregación, temperatura de descomposición) fue necesario elegir cuidadosamente el método y la energía de activación que se utilizaría para buscar la formación de cocristales. Otro aspecto por considerar es que trabajamos con agentes farmacéuticos y en el campo de la industria farmacéutica se limita el uso de ciertos disolventes para cristalizar que garanticen la no toxicidad en los nuevos compuestos obtenidos Figura 16.

Guía para la selección de disolvente. ⁸⁴					
Pocos problemas		Algunos problemas			Problemas mayores
Clorados	Antes de usar solventes clorados, ¿has considerado TBME, acetato de isopropilo, acetato de etilo, 2-metil THF o dimetil carbonato?				Diclorometano Tetracloruro de carbono Cloroformo 1,2-Dicloroetano
	Opción más verde	Agua			
Alcoholes	1-Butanol 2-Butanol	Etanol t-Butanol	Metanol	1-Propanol 2-Propanol	2-Metoxyetanol
Ésteres	Acetato de t-butilo Acetato de isopropilo Acetato de propilo Dimetil carbonato	Acetato de etilo Acetato de metilo			
Cetonas		Metil isobutil cetona Acetona			Etil Metil cetona
Aromáticos		p-Xileno Tolueno			Benceno
Hidrocarburos		Isooctano Ciclohexano Heptano			Bencina 2-Metilpentano Hexano
Éteres		t-Butil metil eter 2-metil THF Ciclopentil metil eter			1,4-Dioxano 1,2-Dimetoxietano THF Dietil eter Diisopropil eter
Apróticos dipolares		Dimetil sulfoxido			Dimetil formamida N-metil pirrolidona N-metil formamida Dimetil acetamida Acetonitrilo

Figura 16. Guía de selección de disolvente.

Después de realizar pruebas de solubilidad con los disolventes incluidos en la guía para la selección de disolvente, encontramos que la mayoría de los coformadores son solubles en

⁸⁴ Henderson, R. K., Jiménez-González, C., Constable, D. J. C., Alston, S. R., Inglis, G. G. A., Fisher, G., Sherwood, J., Binks, S. P., & Curzons, A. D. (2011). Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry*, 13(4), 854-862.

propanol, metanol, etanol, acetato de etilo y THF mientras que el coformador **F-4** solo es soluble en dimetilsulfoxido.

Las técnicas de cocrystalización utilizadas en este trabajo durante los experimentos de cocrystalización fueron:

- a) Molienda en seco.
- b) Molienda asistida por disolvente.
- c) Evaporación de disolvente por enfriamiento lento de disolución saturada caliente.
- d) Por evaporación libre de disolvente a temperatura constante, en general a temperatura ambiente.
- e) Slurry

Los ácidos carboxílicos y fármacos elegidos se hicieron interaccionar con cada uno de nuestros coformadores utilizando estas técnicas de cristalización, la metodología se resume a continuación;

6.1.4.1. Molienda

En un mortero de ágata se colocaron 30 mg de una mezcla estequiométrica de coformador y el correspondiente ácido, se aplicó molienda mecánica manual durante 25 minutos, después de ese lapso, la mezcla resultante se analizó mediante espectroscopia infrarroja comparando el espectro obtenido con el de las materias primas.

6.1.4.2. Molienda asistida por disolvente

En un mortero de ágata se colocaron 30 mg de una mezcla estequiométrica de coformador y ácido, se aplicó molienda mecánica manual durante 2 minutos, se agregaron 0.40 ml de disolvente y se continuo con la molienda agregando 0.40 ml más de disolvente cada 6 minutos, este procedimiento se repitió hasta completar 40 minutos. Después de este lapso, la mezcla resultante se analizó mediante espectroscopia infrarroja comparando el espectro obtenido con el de las materias primas.

6.1.4.3 Slurry

En un vial provisto de barra magnética se pesaron el coformador y el respectivo ácido. Con asistencia de 0.15 ml de disolvente (metanol, acetona, agua, etanol, etc.) se colocó en agitación hasta formar una masa, se tapó el vial y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Después de este lapso, se retiró la agitación y se dejó el vial abierto dejando evaporar el disolvente por completo hasta obtener un polvo, el cual se analizó mediante espectroscopia infrarroja comparando el espectro obtenido con el de la materia prima.

6.1.4.4. Evaporación de disolvente

El proceso de cristalización consiste en separar un soluto de una solución mediante la formación de cristales en el seno de la solución. Este fenómeno de formación de pequeños cristales se llama nucleación y a la formación capa por capa del cristal se le llama crecimiento.⁸⁵ La cristalización por evaporación de disolvente consiste en que al llevarse a cabo dicha evaporación se consigue la formación de pequeños núcleos cristalinos de los sólidos disueltos en el medio cuando se alcanza el límite de solubilidad. De esta forma, se hicieron algunas variaciones en las condiciones experimentales de cristalización que se describen a continuación.

6.1.4.5 Evaporación de disolvente por tratamiento térmico

En un vial provisto de barra magnética se colocaron 10 mg de una mezcla estequiométrica de coformador y ácido, se agregaron 5 ml de disolvente (Tabla 15), se encendió la agitación y se calentó hasta punto de ebullición, enseguida se apagó el calentamiento, se filtró el líquido a otro vial limpio y se dejó evaporar a temperatura ambiente.

Tabla 15. *Disolventes utilizados en la evaporación de disolvente por enfriamiento lento*

Entrada	Coformador (eq)	Disolvente	Cantidad (ml)
1	0.5	Acetonitrilo	5
2	0.5	Acetona	5
3	0.5	Hexano	5
4	0.5	AcOEt	5
5	0.5	MeOH	5

⁸⁵ Erdemir, D., Lee, A. Y., & Myerson, A. S. (2009). Nucleation of Crystals from Solution: Classical and Two-Step Models. *Accounts of Chemical Research*, 42(5), 621–629.

6	0.5	H ₂ O	5
7	0.5	EtOH	5
8	0.5	THF	5
9	0.5	Tolueno	5
10	0.5	Propanol	5
11	1	Acetonitrilo	5
12	1	Acetona	5
13	1	Hexano	5
14	1	AcOEt	5
15	1	MeOH	5
16	1	H ₂ O	5
17	1	EtOH	5
18	1	THF	5
19	1	Tolueno	5
20	1	Propanol	5

6.1.4.6. Evaporación lenta de disolvente

Método 1: en un vial provisto de barra magnética se colocaron 10 mg de una mezcla estequiométrica de coformador y el ácido, con la finalidad de generar una supersaturación del sistema y favorecer la cristalización⁸⁶, se agregaron 10 ml de una mezcla de disolventes buscando la supersaturación por antidisolvente (tabla 16), se encendió la agitación y se mantuvo hasta obtener una solución transparente, se filtró el líquido a otro vial limpio y se dejó evaporar a temperatura ambiente.

Tabla 17. *Disolventes utilizados en la evaporación lenta de disolvente*

Entrada	Coformador (eq)	Disolvente	Cantidad (ml)
1	0.5	Acetonitrilo/Hexano	7/3
2	0.5	Acetonitrilo/Acetona	7/3
3	0.5	Hexano/AcOEt	8/2
4	0.5	Hexano/AcOEt	8/2
5	0.5	MeOH/H ₂ O	9/1
6	0.5	MeOH/H ₂ O	8/2
7	0.5	MeOH/HCl	9/1
8	0.5	MeOH/NaOH	9/1
9	0.5	EtOH/H ₂ O	9/1
10	0.5	EtOH/H ₂ O	8/2
11	0.5	EtOH/HCl	9/1
12	0.5	EtOH/NaOH	9/1
13	0.5	THF/MeOH	7/3
14	0.5	THF/MeOH	5/5

⁸⁶ Miller, J. M., & Rodríguez-Hornedo N. (2007). Solvent Systems for Crystallization and Polymorph Selection. (Solvent Systems and Their Selection in Pharmaceuticals and Biopharmaceutics). *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*, USA, Springer. 53-109.

15	0.5	Tolueno/EtOH	7/3
16	0.5	Tolueno/EtOH	5/5
17	0.5	Propanol/AcOEt	5/5
18	1	Acetonitrilo/Hexano	7/3
19	1	Acetonitrilo/Acetona	7/3
20	1	Hexano/AcOEt	8/2
21	1	Hexano/AcOEt	8/2
22	1	MeOH/H ₂ O	9/1
23	1	Acetonitrilo/Hexano	8/2
24	1	Acetonitrilo/Acetona	9/1
25	1	Hexano/AcOEt	9/1
26	1	Hexano/AcOEt	9/1
27	1	MeOH/H ₂ O	8/2
28	1	MeOH/H ₂ O	9/1
29	1	MeOH/HCl	9/1
30	1	MeOH/NaOH	7/3
31	1	EtOH/H ₂ O	5/5
32	1	EtOH/H ₂ O	7/3
33	1	EtOH/HCl	5/5
34	1	EtOH/NaOH	5/5

De acuerdo con los reportes de Takata⁸⁷ existe una mayor probabilidad de al menos 80% de obtener cocristales de forma general cuando la muestra se somete a un tratamiento mecánico antes de la cristalización por evaporación del disolvente, por tal motivo, se decidió utilizar la técnica de slurry como método previo y realizar la técnica de cristalización por evaporación lenta de disolvente como paso final desarrollando el siguiente método.

Método 2: en un vial provisto de barra magnética se colocaron 10 mg de los polvos obtenidos del método slurry, se colocaron en viales con disolventes seleccionados (tabla 17) y se mantuvo en agitación hasta disolverse por completo, posteriormente se filtró en un vial limpio y seco con una pipeta Pasteur y algodón, se colocó la tapa sin cerrar por completo dejando evaporar a temperatura ambiente hasta obtener sólidos cristalinos.

Tabla 17. *Disolventes utilizados en el método combinado slurry-evaporación.*

Entrada	Disolvente	Cantidad (ml)
1	Metanol	10
2	Propanol	10
3	Etanol	10
4	Acetona	10
5	MeOH/THF	7/3
6	EtOH/Tolueno	7/3

⁸⁷ Takata, N., Shiraki, K., Takano, R., Hayashi, Y., & Terada, K. (2008). Cocrystal Screening of Stanolone and Mestanolone Using Slurry Crystallization. *Crystal Growth & Design*, 8(8), 3032–3037.

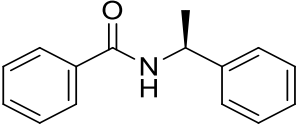
7	Acetona/MeOH	5/5
8	EtOH/DMSO	9/1
9	MeOH/H ₂ O	9/1
10	EtOH/H ₂ O	9/1

6.1.5. Resultados de cocrystalización

6.1.5.1 Cocrystalización de ácidos carboxílicos

Se realizaron experimentos de cocrystalización por triplicado de todos los coformadores sintetizados con cada uno de los ácidos sin actividad farmacológica seleccionados (tabla 12). Después de analizar los espectros de infrarrojo de las mezclas obtenidas mediante molienda, molienda asistida y slurry, no se observaron cambios significativos en el desplazamiento de las bandas de estiramiento características del grupo carbonilo de ácido carboxílico y amídico que indicaran la obtención de un nuevo compuesto, por este motivo, los espectros de IR no se describen.

En los experimentos realizados mediante evaporación de disolvente por tratamiento térmico se obtuvieron como resultado mezclas viscosas y solo en las diferentes pruebas con el compuesto **F-1** se obtuvieron cristales en forma de agujas delgadas, sin embargo, al analizarlas, estas pertenecían a la amida de partida, sin interacción alguna con los ácidos tratados, se identificó una celda cristalina sin reporte previo en la CSD.

	F-1a	Z=2 Z'=1
	a 5.0472(4) Å	α 90°
	b 9.3118(7) Å	β 99.708(8)°
	c 13.9581(15) Å	γ 90°
	Volumen= 646.62 Å ³	R factor (%)= 4.29
	Grupo espacial= P 2 ₁	Disolvente: acetonitrilo

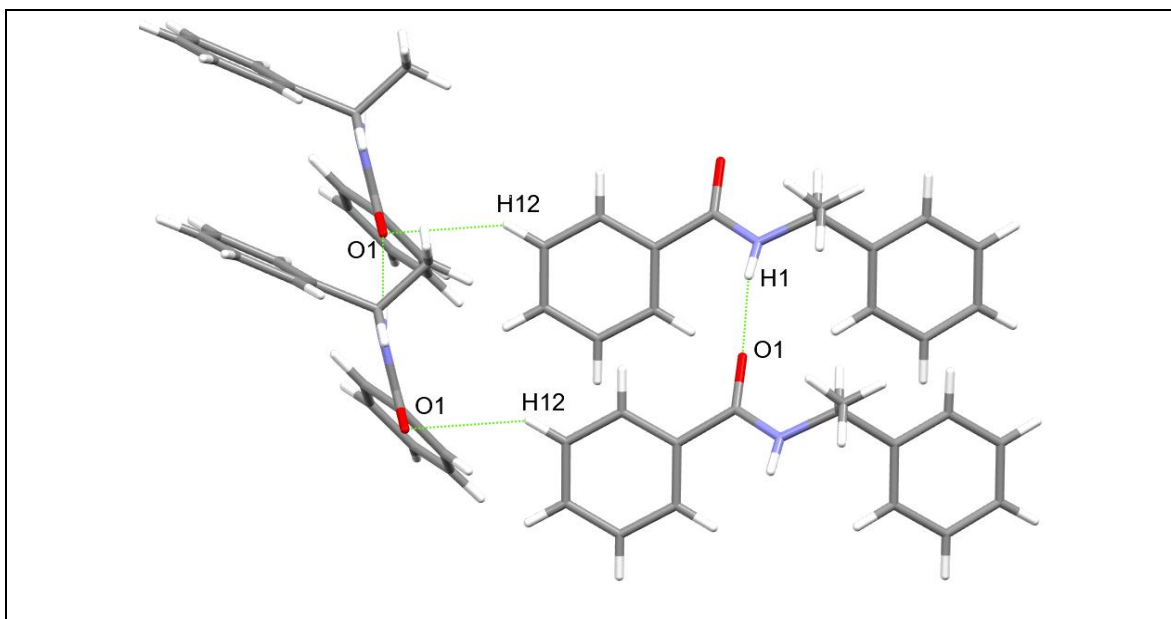


Figura 17. Fragmento de la estructura cristalina **F-1a**

El cristal **F-1a** se obtuvo mediante la evaporación de acetonitrilo, el análisis estructural permitió conocer que cristalizó en un sistema monoclinico y grupo espacial $P2_1$. La celda unidad se encuentra compuesta por 2 moléculas. Se puede observar que las moléculas se encuentran unidas mediante enlaces de hidrógeno (Figura 17) formando cadenas, el primer enlace formado entre la función amida ($N_1H_1 \cdots O_1$, 2.114 Å) y el segundo entre el hidrógeno 12 del anillo aromático y el oxígeno amídico ($C_{12}H_{12} \cdots O_1$, 2.690 Å).

Se obtuvieron resultados muy interesantes cuando se utilizó el segundo método de la técnica de evaporación lenta de disolvente. Como se describió anteriormente, cada experimento se realizó por triplicado y se dejó evaporar a temperatura ambiente y a 8 °C de 2 a 4 semanas encontrando una gran variedad de mezclas, desde sólidas cristalinas hasta mezclas viscosas como se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. Resultados de cocrystalización entre ácidos carboxílicos y los coformadores estudiados.		
Coformador	Resultado a temperatura ambiente	Resultado a temperatura 8 °C
P-1	Cristales mp coformador	Cristales mp coformador
P-2	Mezcla viscosa	
P-3	Solido sin difracción	
F-1	Cristales mp ^a coformador	Solido sin difracción
	Solido sin difracción	
F-2	Cristales mp coformador	Cristales mp coformador
	Solido sin difracción	

F-3	Cristales mp ^a coformador	Solidos sin difracción
F-4	Cristales mp ^a coformador	Solido sin difracción
	Solido sin difracción	
F-5	Mezcla viscosa	
F-6	Mezcla viscosa	
F-7	Mezcla viscosa	
A-4	Cristales mp ^a coformador	Solido sin difracción

mp: Materia prima ^a Sin reportes en la base de datos cristalográficos.

A pesar de obtener compuestos con características físicas diferentes a sus materias primas, en ningún experimento observamos un monocristal que indicara la obtención de un cocrystal, los monocristales obtenidos pertenecen a las estructuras cristalinas de los compuestos de partida, algunas de ellas sin reporte en la base de datos cristalográficos y se describen a continuación.

Se encontraron 2 estructuras polimórficas más para el compuesto **F-1**.

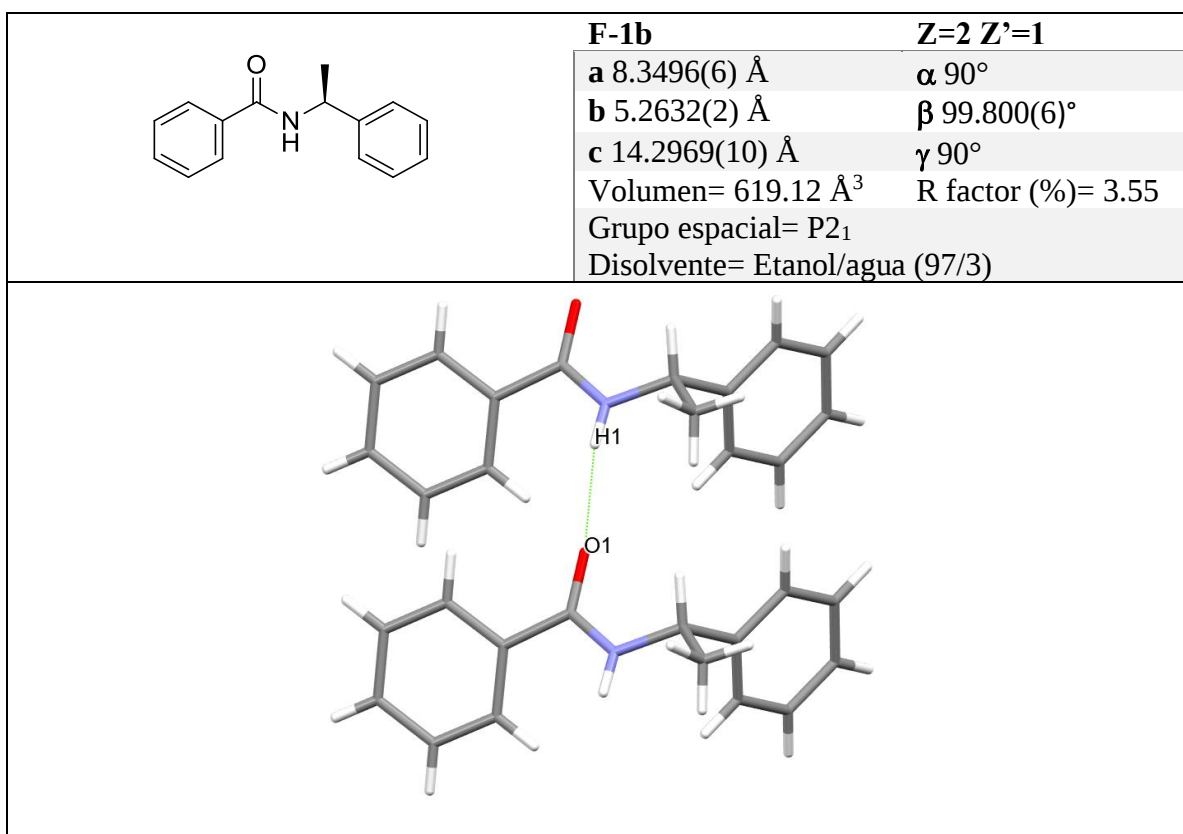


Figura 18. Fragmento de la estructura cristalina **F-1b**.

El polimorfo **F-1b** cristalizó de la evaporación lenta de una mezcla de etanol con gotas de agua, el análisis estructural permitió conocer que cristalizó en un sistema monoclinico y grupo espacial $P2_1$. La celda unidad se encuentra compuesta por 2 moléculas. Se puede observar que las moléculas se encuentran unidas mediante el enlace de hidrógeno (Figura 18) formado entre la función amida ($N_1H_1\cdots O_1$, 2.299 Å).

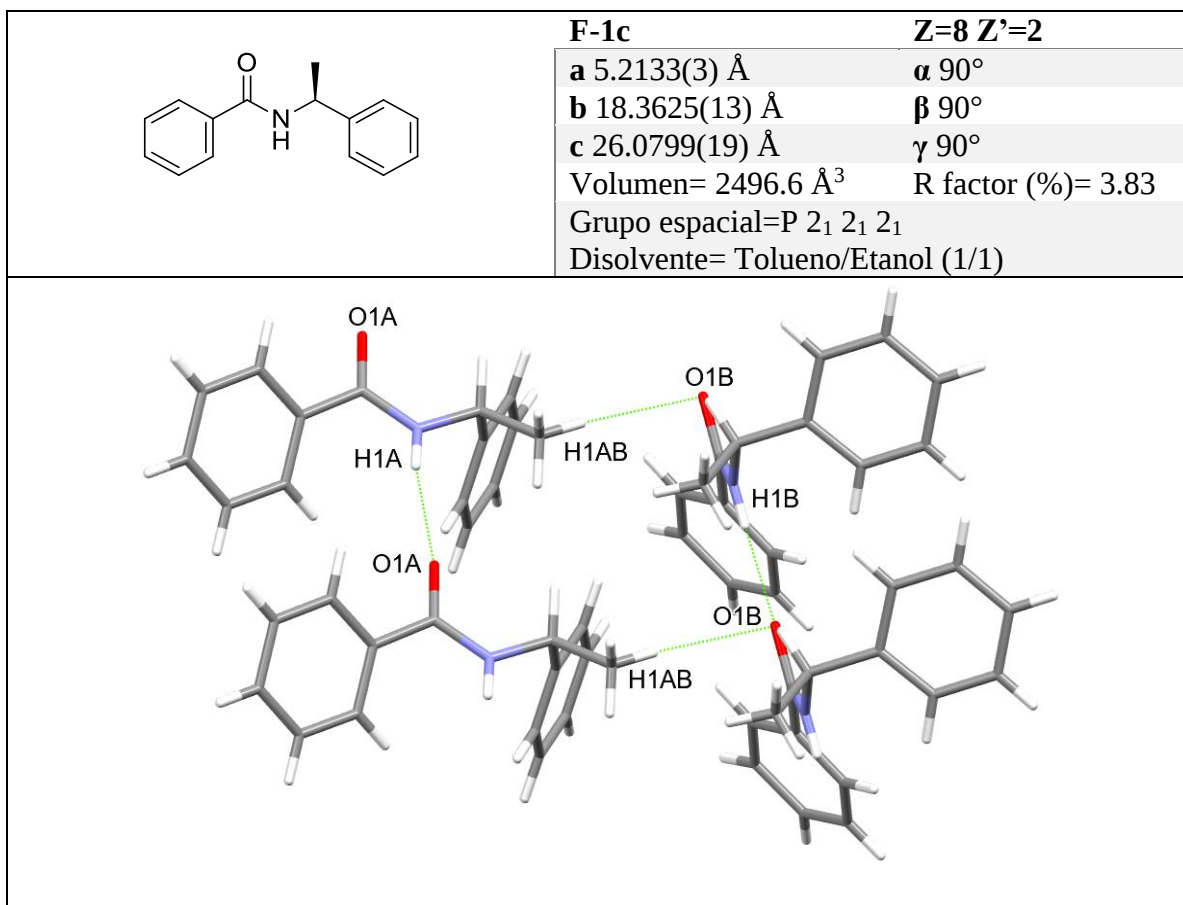


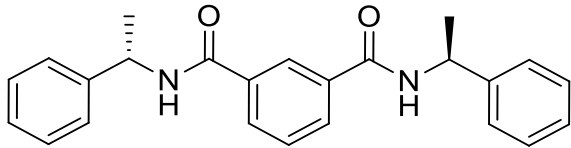
Figura 19. Fragmento de la estructura cristalina **F-1c**.

El polimorfo **F-1c** cristalizó de la evaporación lenta de una mezcla 1:1 tolueno:etanol (también fue observado en un sistema THF/MeOH a una temperatura de 8 °C), el análisis estructural permitió conocer que cristalizó en un sistema ortorrómbico y grupo espacial $P2_1 2_1 2_1$. La celda unidad se encuentra compuesta por 8 moléculas. Se puede observar que las moléculas se encuentran unidas mediante enlaces de hidrógeno (Figura 19), formando cadenas entre la función amida ($N_1H_{1A}\cdots O_{1A}$, 2.232 Å, $N_1H_{1B}\cdots O_{1B}$, 2.218 Å) y el hidrógeno 13 con el carbonilo de amida ($C_{13B}H_{13B}\cdots O_{1A}$, 2.547 Å).

Los polimorfos se obtuvieron a partir de una variedad de mezclas de solventes (acetonitrilo puro, etanol-agua, tolueno-etanol, THF-metanol), sin influir la presencia de los ácidos carboxílicos evaluados y también fue posible la obtención de los monocristales a partir del compuesto F-1 puro en los sistemas establecidos. Son tres polimorfos no solvatados, con grupos espaciales $P2_1$ y $P2_12_12_1$. La forma I se obtiene a partir de acetonitrilo, sin mezcla de otras formas, mientras que las formas II y III se obtienen simultáneamente mediante cristalizaciones simultáneas a partir de mezclas de disolventes a base de alcohol. Todas las formas comparten la misma estructura supramolecular, basada en motivos de cadena infinitos formados por enlaces de hidrógeno intermoleculares N-H-O, como es habitual en las amidas sin impedimento estérico.

Sin embargo, una modificación conformacional de la estructura molecular, relacionada con la rotación de los anillos de fenilo, altera el empaquetamiento de las cadenas en las estructuras cristalinas. La orientación del eje de la cadena es perpendicular y paralela al eje de inversión del grupo espacial $P2_1$ en las formas I y II, respectivamente. En cuanto a la forma III, la unidad asimétrica contiene dos moléculas independientes que forman cadenas paralelas en el grupo espacial $P2_12_12_1$, y la estructura cristalina combina características de las formas monoclínicas I y II.⁸⁸

De las cocrystalizaciones realizadas con los derivados **F-3** y **F-4** se obtuvieron sus estructuras cristalinas.

	F-3	Z=8 Z'=1
	a 9.5201(5) Å	α 90°
	b 9.5201(5) Å	β 90°
	c 48.701(4) Å	γ 90°
	Volumen= 4413.88 Å ³ R factor (%)= 4	
	Grupo espacial= P 4 ₃ 2 ₁ 2	
	Disolvente= Etanol	

⁸⁸ Flores-Manuel, F., Sosa-Ryvadeneyra, M. V., & Bern Bernés, S. (2020). One molecule, three crystal structures: conformational trimorphism of N-[(1S)-1-phenylethyl]-benzamide. *Acta Cryst.* E76, 1229–1233

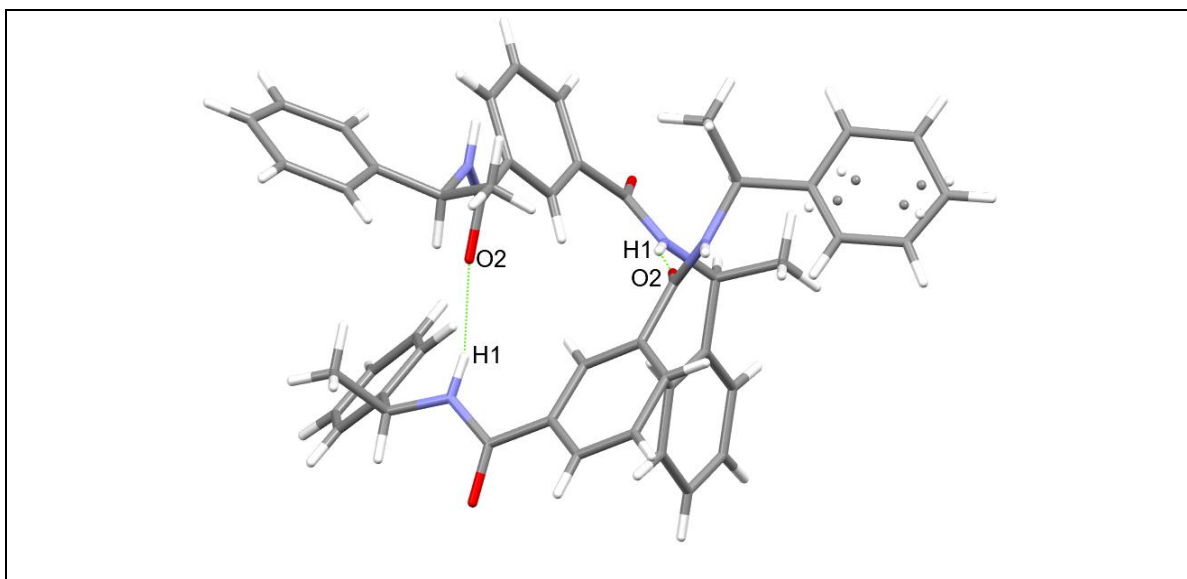


Figura 20. Fragmento de la estructura cristalina **F-3**.

Los cristales de la estructura **F-3** fueron de fácil obtención, encontrándolos en la mayoría de los experimentos como delgadas laminas transparentes en la evaporación lenta de cada una de las mezclas de disolventes descritos en la tabla 18 aunque con mejor tamaño en Etanol. El análisis estructural permitió conocer que cristalizó en un sistema tetragonal y grupo espacial $P 4_3 2_1 2$. La celda unidad se encuentra compuesta por 8 moléculas. Se puede observar que las moléculas se encuentran unidas formando cadenas mediante enlaces de hidrógeno (Figura 20) entre la función amida ($N_1H_1 \cdots O_2$, 1.97 Å).

	F-4	Z=2 Z'=1
	a 5.2729(12) Å	α 90°
	b 10.5530(17) Å	β 91.01(2)°
	c 17.888(5) Å	γ 90°
	Volumen= 995.222 Å ³	R factor (%)= 9.73
	Grupo espacial= $P 2_1$	
	Disolvente= Tolueno/Etanol (1/1)	

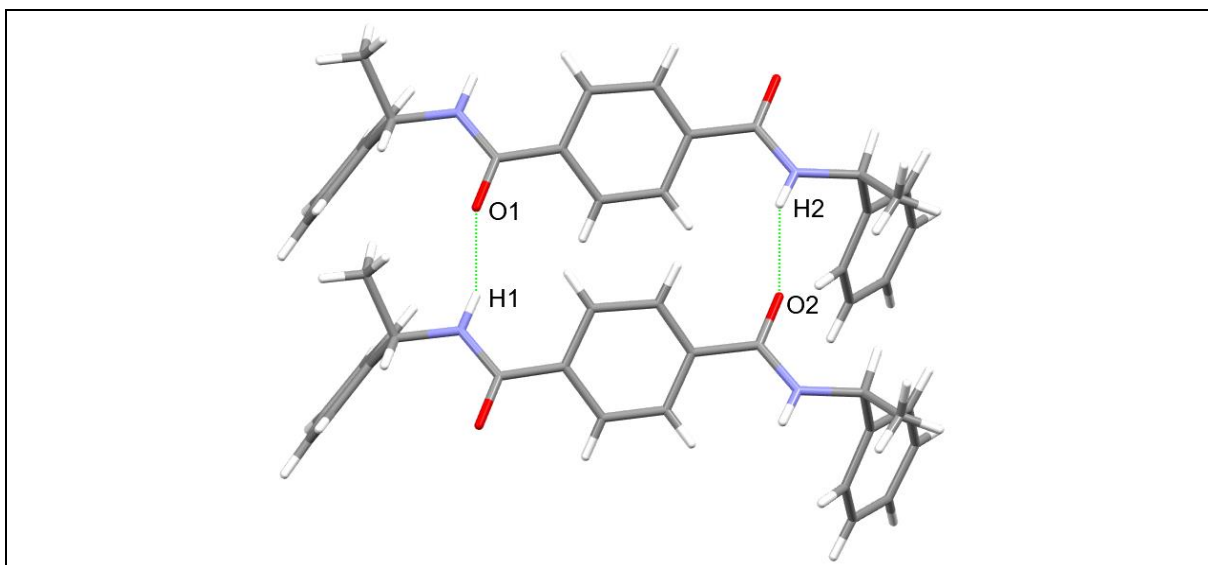


Figura 21. Fragmento de la estructura cristalina **F-4**

La estructura **F-4** cristalizó de la evaporación lenta de una mezcla 1:1 tolueno:etanol y unas gotas de DMSO (también fue posible obtenerlo en la mayoría de las mezclas de disolventes descritos en la tabla 18). El análisis estructural permitió conocer que cristalizó en un sistema monoclinico y grupo espacial $P2_1$. La celda unidad se encuentra compuesta por 2 moléculas. Se puede observar que las moléculas se encuentran unidas mediante enlaces de hidrógeno (Figura 21) formados entre la función amida ($N_1H_1 \cdots O_1$, 2.287 Å y $N_2H_2 \cdots O_2$, 2.260 Å).

Se decidió concluir los experimentos de cocrystalización de ácidos carboxílicos después de estos resultados tan interesantes pero que no satisfacen los objetivos de esta investigación y se continuo con los fármacos seleccionados (tabla 12).

6.1.5.2. Cocrystalización de fármacos con derivados de (*S*)- α -metilbencilamina y *L*-prolina

Se utilizó el segundo método de evaporación lenta de disolvente porque mediante este procedimiento se obtuvieron mejores cristales. Se llevaron a cabo los slurry de los fármacos ilustrados en la tabla 12 con los coformadores sintetizados (tabla 10), por cuestiones de tiempo, no se caracterizó el polvo resultante y se continuo con la cristalización por evaporación lenta de disolvente utilizando las mezclas de disolvente de la tabla 17 y los coformadores ilustrados en la tabla 10.

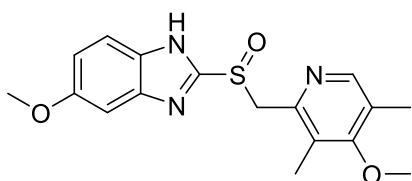
Tabla 19. *Cocrystalizaciones realizadas con AINEs y otros fármacos.*

Fármaco	Estereoquímica	Coformadores	Numero de Equivalentes
Ketoprofeno	Racemato	F-1	1:0.5
		F-3	
		F-4	
		P-1	
		F-5	
		P-1	
		P-7	
		A-1	
Ibuprofeno	Racemato	F-1	1:0.5
		F-3	
		F-4	
		P-1	
		F-5	
		P-1	
		P-7	
		A-1	
Naproxeno	Enantiómero S	F-2	1:1
		F-3	
		P-1	
Ketorolaco	Racemato	F-3	1:0.5
		P-1	
Omeprazol	Racemato	F-1	1:0.5
		F-2	
		F-3	
		F-4	
		F-5	
		F-6	
		F-7	
		P-1	
		P-2	
		P-3	
Meloxicam	Sin centros estereogénicos	P-4	1:1
		F-1	
		F-2	
		F-3	
		F-4	
		F-5	
		F-6	
		F-7	
		P-1	
		P-2	
		P-3	
		P-4	
		N-acetil-L-prolina	1:1
		L-prolina	
Bezafibrato	Sin centros estereogénicos	F-1	1:1
		F-3	
		P-1	
		F-5	
		F-7	
Pentoxifilina	Sin centros estereogénicos	A-1	1:1
		F-1	
		F-3	

		F-5 F-7 P-1 A-1	
		F-1 F-2 F-3 F-4 F-5 F-7 P-1 A-1	1:1
Carbamazepina	Sin centros estereogénicos		

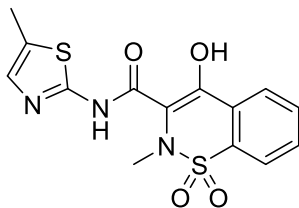
En la tabla 19 se ilustran los experimentos de cocrystalización realizados, la estereoquímica del fármaco, los coformadores involucrados y la relación estequiométrica utilizada que fue de 1:1 para fármacos sin quiralidad y 1:0.5 para los racematos con la finalidad de que el coformador interaccionara con uno de los enantiómeros presentes.

Omeprazol



El omeprazol es un agente inhibidor de la bomba de protones y fue el primer fármaco aislado y utilizado en esta investigación, por lo que se hizo interaccionar con todos los coformadores sintetizados. Se emplearon las técnicas de molienda, evaporación por enfriamiento y evaporación lenta de disolvente, observando en los mejores casos la obtención de cristales de la materia prima, en el resto de los experimentos se obtuvieron sólidos amorfos o incluso la degradación del omeprazol debido a que este fármaco es un compuesto susceptible a la oxidación y generando un color negro intenso. Por este motivo, los experimentos con esta molécula fueron pausados.

Meloxicam



En la primera serie de cocrystalizaciones con este fármaco se obtuvieron en todos los casos, cristales de meloxicam y en algunos casos cristales de los coformadores utilizados. Debido a la naturaleza del meloxicam para actuar como ácido o base dependiendo del pH, se adicionaron a los medios de disolución 0.15 ml de una solución 0.02 normal de ácido clorhídrico y una solución de hidróxido de sodio con la misma concentración en el mismo número de experimentos de evaporación de disolvente. Después de analizar los sólidos obtenidos, se encontró como resultado más relevante la obtención de la estructura cristalina del clorhidrato de meloxicam sin reporte en la CSD. Realizando una revisión exhaustiva en la base de datos cristalográficos sobre el meloxicam se hallaron reportes de cocrystal con diferentes ácidos como el acetilsalicílico, acetilendicarboxílico, 1-hidroxi-2-naftoico, glutárico, *L*-málico, salicílico, fumárico, tereftálico y benzoico, por lo que se pudo concluir que este fármaco no forma cocrystal con coformadores amidico, por este motivo no se realizaron más pruebas de cocrystalización.

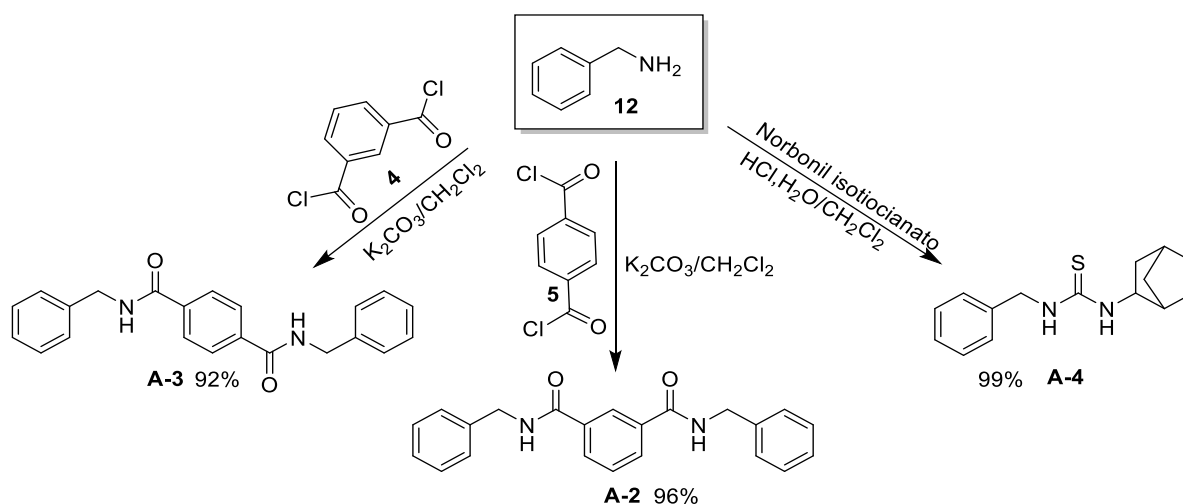
Ketoprofeno, Ibuprofeno, Carbamazepina y Bezafibrato

La obtención de estos fármacos llevo un poco más de tiempo y en la primera serie de experimentos realizados, encontramos que 10 mg de cada fármaco era demasiada cantidad para el tamaño de nuestros viales obteniendo solidos no cristalinos, por este motivo se diluyeron los viales a la mitad de concentración, obteniendo cristales después de la evaporación del disolvente, sin embargo, no todos los cristales pudieron ser analizados y/o solo se encontraron cristales de fármaco o coformador puros.

Naproxeno, Ketorolaco, Pentoxifilina y Miconazol

En todos los experimentos concluidos (tabla 20) con esta serie de fármacos se obtuvieron solidos amorfos sin difracción.

Las estructuras cristalinas, sólidos amorfos y sustancias viscosas obtenidas, permitieron reflexionar sobre las características de los coformadores propuestos. Los resultados obtenidos de los ensayos de cocrystalización, nos permitieron intuir que los sustituyentes de la (*S*)- α -metilbencilamina ejercen un impedimento estérico en la interacción intermolecular con el coformador impidiendo la formación de cocrystalos. En una primera aproximación para comprobar esta hipótesis, se realizaron experimentos de cristalización con moléculas derivadas de bencilamina, ya que estas son muy similares a las antes tratadas, pero no contienen el grupo metilo de la (*S*)- α -metilbencilamina



Esquema 14. Amidas derivadas de bencilamina.

Se llevaron a cabo pruebas de cocrystalización con la finalidad de observar la influencia y diferencia de la disposición espacial del grupo amídico de una molécula quiral y una molécula aquiral en experimentos de cocrystalización. Estos compuestos fueron obtenidos en rendimientos cuantitativos siguiendo las metodologías empleadas para sus análogos quirales. Se realizaron pruebas de cocrystalización con el ácido mandélico, ácido 3-fenilbutírico, ketoprofeno, omeprazol e ibuprofeno utilizando las mezclas de disolvente antes descritas, obteniendo en los experimentos con reactivos de ácido carboxílico las celdas cristalinas de nuestros coformadores, uno de ellos sin reportes en la CSD y se presenta a continuación.

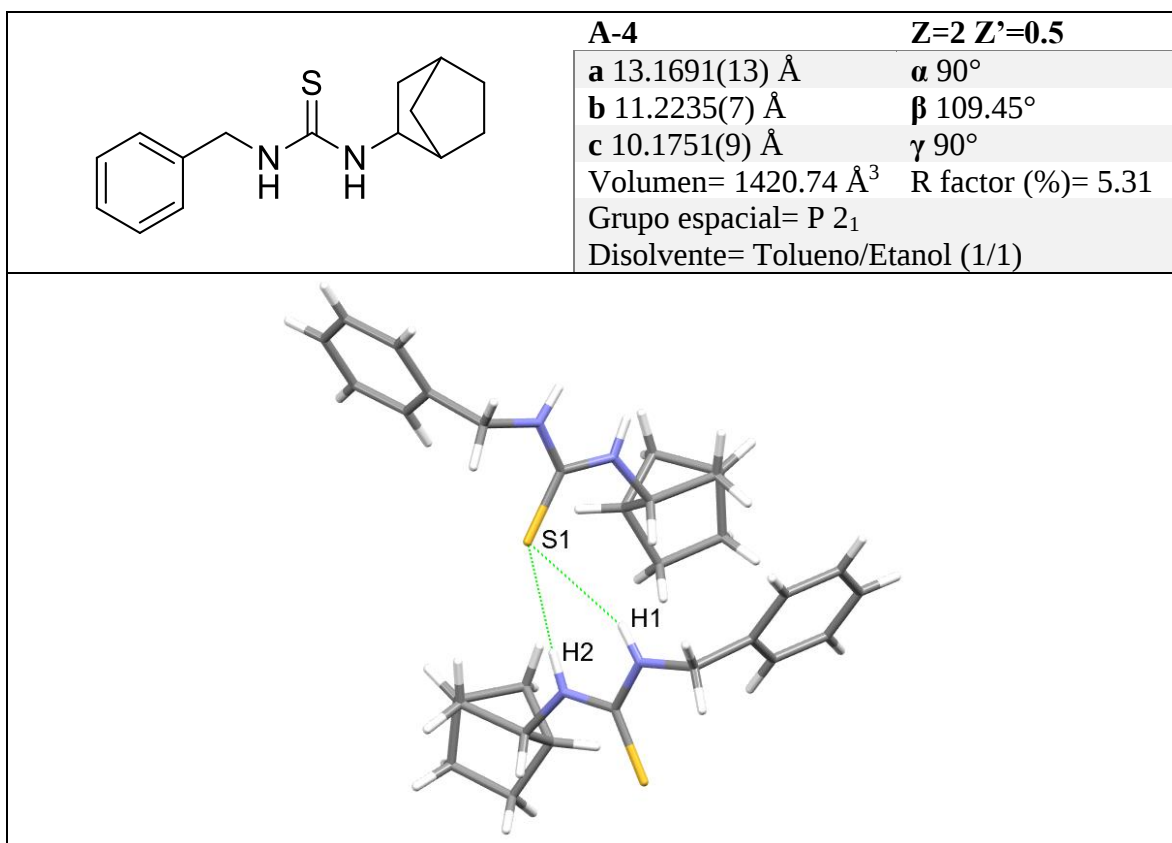


Figura 22. Fragmento de la estructura cristalina A-4.

La estructura **A-4** cristalizó de la evaporación lenta de una mezcla 1:1 tolueno: etanol (también fue posible obtenerlos en mezclas de acetonitrilo, acetona, THF y metanol). El análisis estructural permitió conocer que cristalizó en un sistema monoclinico y grupo espacial P2₁. La celda unidad se encuentra compuesta por 2 molécula. Se puede observar que las moléculas se encuentran unidas mediante un enlace de hidrógeno bifurcado (figura 22) entre el azufre y ambos hidrógenos de la función tiourea (N₁H₂---S₁, 2.759 Å y N₂H₂---S₂, 2.640 Å).

Una gran cantidad de los compuestos quirales obtenidos en esta tesis, presentan como principal interacción el sintón supramolecular formado por los grupos amida. El grupo de investigación de Cherukuvada³² realizó una revisión sobre la ingeniería de cocrisales en la que resaltan la importancia en la capacidad de un coformador para establecer más de una interacción relevante en un empaquetamiento cristalino a través de 2 sitios de acción que permitan la propagación de ensamblaje (Figura 23).

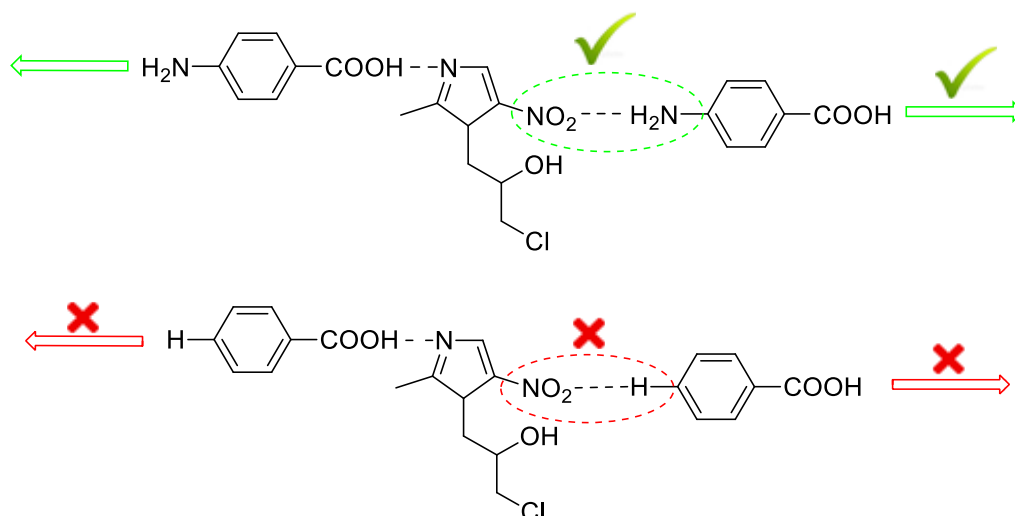


Figura 23. Diferencia entre las interacciones de ácido 4-aminobenzoico (arriba) y ácido benzoico (abajo) en la formación de enlaces de hidrógeno con la misma molécula en experimentos de cocrystalización.³²

Es evidente en la figura 23 que los enlaces de hidrógeno formados entre el grupo nitro del analito y el grupo amino de un ácido adyacente así como entre la función ácido carboxílico 4-aminobenzoico y el nitrógeno de pirrol del analito, deja en los extremos dos entidades que tienen la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno estables entre sí, permitiendo continuar con una cadena de interacciones que deriva en la formación de un cristal. Por otro lado, el enlace de hidrógeno entre el grupo nitro y el hidrógeno *para* del ácido benzoico no es una interacción fuerte y aunque el sinton ácido carboxílico-*N*-pirrol sigue presente, los extremos de esta interacción arrojan dos entidades que no forman interacciones importantes entre sí, por lo que este tipo de compuestos no pueden crecer y derivan en la formación de eutécticos.

Bajo este contexto, se propone que la naturaleza de la mayoría de las moléculas sintetizadas promueve la obtención de eutécticos, explicando la gran variedad de compuestos sólidos obtenidos en nuestros experimentos de cocrystalización que no presentan difracción pero que tienen un punto de fusión menor a las materias primas.

Los compuestos sintetizados que cumplen con 2 sitios de interacción intermolecular son **F-3**, **F-4**, **P-5**, **P-6**, y **P-7**. Este último compuesto se sintetizó en una cantidad pequeña que limitó el número de experimentos, aunado a esto, **F-4** demostró tener problemas de solubilidad, por lo que la experimentación se enfocó a los compuestos **F-3**, **P-5** y **P-6**. Cabe

señalar que se obtuvieron cristales cuya caracterización por difracción de rayos X aún está pendiente.

6.1.6. Limitaciones del método

La teoría de síntón funciona bien con moléculas simples, pero es más complicada con moléculas que tienen múltiples donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno. En el diseño y predicción de cocristales, se han realizado varios intentos para desarrollar nuevos modelos de predicción para optimizar la selección de coformadores como la complementariedad molecular⁸⁹, energía reticular⁹⁰, cálculos de propensión a enlaces de hidrógeno⁹¹, el parámetro de solubilidad de Hansen⁹², diagramas de fase ternarios⁹³ y hasta predicciones de exceso de entalpía en fase líquida,⁹⁴ pero hasta el momento, ningún modelo garantiza un éxito del 100%. Enfatizamos en que la metodología planteada y utilizada en este proyecto es la que mejor se adapta a nuestros recursos e instalaciones y sobre todo aclarar que no es un método lineal si no un ciclo de predicción-experimentación-evaluación y reconsideración.

6.1.7 Conclusiones

Se estableció una metodología para aumentar la probabilidad de obtención de cocristales y disminuir considerablemente el número de coformadores estudiados en el cribado experimental. Esta metodología puede ser el principio de un manual para proyectos futuros.

⁸⁹ Fábían, L. (2009). Cambridge Structural Database Analysis of Molecular Complementarity in Cocrystals. *Crystal Growth & Design*, 9(3), 1436–1443.

⁹⁰ Chan, H. C. S., Kendrick, J., Neumann, M. A., & Leusen, F. J. J. (2013). Towards ab initio screening of co-crystal formation through lattice energy calculations and crystal structure prediction of nicotinamide, isonicotinamide, picolinamide and paracetamol multi-component crystals. *CrystEngComm*, 15(19), 3799–3807.

⁹¹ Majumder, M., Buckton, G., Rawlinson-Malone, C. F., Williams, A. C., Spillman, M. J., Pidcock, E., & Shankland, K. (2013). Application of hydrogen-bond propensity calculations to an indomethacin–nicotinamide (1:1) co-crystal. *CrystEngComm*, 15(20), 4041–4044.

⁹² Mohammad, M. A., Alhalaweh, A., & Velaga, S. P. (2011). Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. *International Journal of Pharmaceutics*, 407(1-2), 63–71.

⁹³ Chiarella, R. A., Davey, R. J., & Peterson, M. L. (2007). Making Co-Crystals The Utility of Ternary Phase Diagrams. *Crystal Growth & Design*, 7(7), 1223–1226.

⁹⁴ Roca-Paixão, L., T. Correia, N. T., & Affouard, F. (2019). Affinity predictions computations and mechanosynthesis of carbamazepine based cocrystals. *CrystEngComm*. 21, 6991–7001.

Se realizó con éxito la síntesis de los compuestos planteados como potenciales coformadores, entre ellos, 6 estructuras cristalinas no están reportadas hasta el momento en la CSD.

A través de los experimentos de cristalización, fue posible obtener un total de 3 polimorfos del compuesto F-1 sin reporte en la base de datos a pesar de ser una molécula ampliamente utilizada.

Los experimentos no satisfactorios aportaron gran información sobre las posibles modificaciones a realizar y los cristales que no han sido analizados podrían contener los cocristales deseados.

6.2 Resultados y discusión sección 2. Cocrystalización de ácido gálico

6.2.1 Ingeniería de síntón

Siguiendo la metodología utilizada anteriormente para el diseño de cocristales, analizamos la estructura del ácido gálico y se realizó una búsqueda en la CSD entorno a cristales multicomponente que contienen AG encontrando un numero extenso de estructuras depositadas. Esto se puede atribuir al carácter ácido de Brønsted relativamente débil ($pK_a = 3.9$)⁹⁵ y al gran número de sitios donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno. Además, los tres grupos OH fenólicos pueden adoptar diferentes orientaciones, proporcionando al AG la propiedad de adaptarse fácilmente a diversos arreglos supramoleculares en entornos de estructuras cristalinas. Lo mismo debería ser cierto con respecto a las interacciones en otros entornos, por ejemplo, con biomoléculas (grandes). Por lo tanto, el análisis de las diversas conformaciones moleculares y entornos supramoleculares de AG en estructuras de estado sólido proporciona información valiosa sobre la química supramolecular de este compuesto, que es ciertamente compleja.

La Figura 24 muestra las conformaciones moleculares de AG que se identificaron en las estructuras cristalinas depositadas en la CSD, lo que revela diferentes opciones al considerar también el anión galato. Para AG, se muestran 7 opciones de rotámeros (planares) al variar la orientación mutua de los grupos OH y dos para los aniones galato simétricos.

⁹⁵ Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02 (© 1994-2017 ACD/Labs). SciFinder.

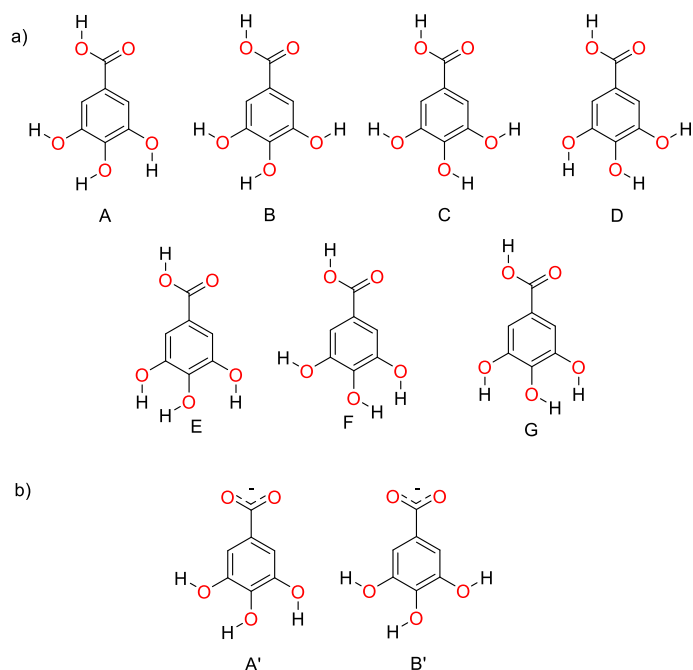


Figura 24. Posibles conformaciones moleculares para AG y el anión galato.

Entre la gran cantidad de cocristales depositados en la CSD que contienen AG, podemos encontrar cocristales farmacéuticos multicomponente con 22 fármacos diferentes que incluyen a la cafeína y a la teobromina tabla 20.

Tabla 20. Entradas de cocristales y otros compuestos multicomponente con ácido gálico (AG) en la CSD. ^[a]						
Coformador	Diolvent e	Relación C:AG:S	Tipo de compuesto	Conformación de AG o galato ^[b]	Numero de enlaces H (D/A) ^[c]	REFCODE
Compuestos con otro IFA						
Penciclovir	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	A	4/5	AJACOG
Piracetam	-	1:1	Cocrystal	C	1/2	AKISEU
Ribavirin	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	A	4/7	FOQREK
Milrinona	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	C	1/3	HARJIX
Piperazina	H ₂ O	1:2:2	Sal/hidrato	B'	2/2	HIRCAN
Ácido tranexámico	-	1:1	Cocrystal/Zwitterion	E	2/3	JIQGAU
Stanozolol/ Stanozolol H ⁺	CH ₃ CN H ₂ O	1:1:1:2:0. 5	Sal/Cocrystal	B'	2/2	JIWJAD
Cafeína	H ₂ O	1:1:0.5 3:1:6	Cocrystal/hidrato	A C	0/3	MUPNOB ZICGIE
Nicotinamida	H ₂ O	1:1:0.75	Cocrystal/hidrato	D	1/2	MUPPAP
Teobromina	H ₂ O	1:1:2	Cocrystal/hidrato	C	1/3	MUPPET
Isosorbida	-	2:1	Cocrystal	C	2/4	OBAFUW
Etenzamida	-	2:1	Cocrystal	D	1/2	ORIKIL
Nefiracetam	H ₂ O	2:1:0.5	Cocrystal	C	1/2	OYUZO A
Pirazinamida	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	A	1/3	REBXIH

Ácido nicotínico	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	C	1/3	RUWGUM
		1:1:1.5	Cocrystal/hidrato	D	1/3	RUWHAT RUWHAT01 RUWHAT02 RUWHAT03
Flucitosina	-	1:1	Cocrystal	A	2/3	SERROZ
Olanzapina	H ₂ O	1:1:2	Sal/hidrato	B'	1/4	SUKPOG
Adefovir dipivoxil	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	A	1/12	WUWCUO
Retigabina	-	1:1	Cocrystal	A	3/5	YETKOA
(S)-Oxiracetam	-	1:1	Cocrystal	C	2/3	ZEBXEL
rac-Oxiracetam	-	1:1	Cocrystal	C	2/3	ZEBXIP
Sitosterol	-	4:1	Cocrystal	C	1/1	ZUQJON
Compuestos con piridina o derivados						
4,4'-Etilendipiridina	H ₂ O	1:2:1.5	Sal/hidrato	B'	0/2	DUTJEI
4,4'-Bipiridina	H ₂ O	1:2:2	Sal/hidrato	A'	0/2	EHUGOE
Cloruro de piridinio	H ₂ O	1:1:0.33	Sal/Cocrystal/hidrato	B	1/0	HUSJIQ
Piridin-4-carbonitrilo	-	1:1	Cocrystal	C	0/2	LALVED
(E)-1,2-di(piridin-4-il)diazeno	MeOH	1.5:1:1	Cocrystal/solvato	A	0/4	LEFPUJ
4-(hidrazinil carbonil)piridina	H ₂ O	1:1:1	Sal/hidrato	A'	2/3	LODHIX LODHIX01
Isonicotinohidrazida	-	1:1	Cocrystal	D	2/3	LODHOD LODHOD01 LODHOD02 LODHOD03
Nitrato de 4-(dimetilamino)piridin-1-io	H ₂ O	1:1:1:1	Sal/Cocrystal/hidrato	B	1/3	QEGYOT
p-Nitropiridin-N-oxido	-	1:1	Cocrystal	D	0/3	RUWPEG
4-fenilpiridina	-	1:1	Sal	B'	0/1	TICZIQ
4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetilen)ciclohexiliden)metil)piridina	-	1:1	Sal	B'	0/3	TUZDUP
4-(5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1λ ⁵ -piridin-1-ol	-	1:1	Cocrystal	D	0/5	WAJXAI
4-hidroxipiridina	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	A	1/2	XUMHUL
2-hidroxipiridina	-	1:1	Cocrystal	A	1/1	XUMJUN
3-hidroxipiridina	-	1:1	Sal	A'	1/2	XUMKAU
Piridina	-	1:1	Cocrystal	D	0/1	YAHTUY
Aminoácidos						
L-Histidina	H ₂ O	1:1:2	Sal	B'	3/4	WOBQEM
Aminas						
Quinolin-8-amina	-	1:1	Cocrystal	A	1/1	AYIWEM
Cloruro de tetrametilamonio	H ₂ O	1:2:2	Sal/Cocrystal	C	0/1	HUSHIO
Hexamina	-	1:1	Cocrystal	A	0/4	XOKVEA
	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato			XOKVIE
Amidas						
6-fluoro-3-hidroxipirazina-2-carboxamida	H ₂ O	1:1:2	Cocrystal/hidrato	A	2/3	EYURUO
Isonicotinamida	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	C	1/2	MUPNUH
Acetamida	-	1:1	Cocrystal	A	1/1	PEFGEO PEFGEO01 PEFGEO02 PEFGEO03 PEFGIS
				B		
				C		
				D		
N-({3-[3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamide	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal/hidrato	D	1/5	QUGNIS QUGNIS01
Compuestos N-heterociclicos						

5-aminoquinoline	H ₂ O	1:1:2	Sal/hidrato	A'	1/2	AYIMUS
1-(2-hidroxietil)-5-metil-2-nitro-1H-imidazol	-	1:1	Sal	B'	1/4	BUWNIS
2,4-Diamino-5-(4-clorofenil)-6-etilpirimidina	MeOH	1:1:1	Sal/solvato	A'	2/3	DISGUK
Succinimida	1,4-Dioxano	0.5:1:1	Cocristal/Solvato	A	1/2	DUNCIA
	H ₂ O	1:1:1 1:1:0.5 2:1:0.5	Cocristal/hidrato	D		DUNCOG DUNCUM DUNDAT DUNDEX
	Acetona Acetato de etilo	1:1:0.5 1:1:0.33	Cocristal/Solvato Cocristal/Solvato	D		DUNDOH
	Tetrahidrofurano	1:1:0.5	Cocristal/Solvato	D		UGOVIX UGOVIX01
	-	2:1	Cocristal	C B		
Dicloruro de dicitlohexanocurbit[6]uril dioxonio	H ₂ O	2:2:9	Cocristal/hidrato	F	2/15	EPEXEF
2-amino-4,6-dimetoxipirimidina	H ₂ O	1:1:1	Sal/hidrato	A'	1/2	EZAREF
3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona	H ₂ O	1:1:1	Cocristal/hidrato	D	2/3	HUVFUB
	-	1:1	Cocristal	C		HUVGAI
Hidrocloreto de palmatina	MeOH	2:1:2	Sal/Cocristal/solvato	C	0/4	IBIWAV
Ácido pirazin-2-carboxílico	H ₂ O	1:1:1	Cocristal/hidrato	B	1/4	JOXBEB
2,2'-Biimidazol	H ₂ O	1:2:4	Sal/hidrato	B'	2/2	KOLVAJ
6-amino-9-[5-(((3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il-5-(3-carbamoilpiridinio))metoxi)(oxido)fosforil)oxi)(oxido)fosforil]oxi)metil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]-9H-purin-1-ilo	H ₂ O	1:2:5.15	Cocristal/zwiterion/hidrato	D	7/16	NAXHOL
4-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il)piperazina	H ₂ O	1:1:2.17	Sal/hidrato	B'	2/4	PUNMOD
1-{4-[4-({2-(2,4-diclorofenil)-2-[(1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxolan-4-il}metoxi)fenil]piperazin-1-il}etan-1-ona	-	1:1	Cocristal	C	0/7	RADXUT
Melamina	H ₂ O	2:1:2	Sal/Cocristal/hidrato	A'	3/3	ROJGON
(4-(2,3-diclorofenil)-1-{4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)oxi]butil}piperazin-1-ilo) 3,5-dihidroxi-4-oxidobenzoato	H ₂ O	2:2:1	Sal/Cocristal/hidrato	G	1/4	RUKQOG
2-amino-4,6-dimetilpirimidina	-	1:1	Sal	B'	1/2	SEVHUZ
1-metil-3,5-bis(piridin-3-	H ₂ O	1:1:1	Cocristal/hidrato	C	0/4	TUZFAX
						TUZFEB

ilmetilen)piperidin-4-ona	-	1:1	Cocrystal	A	0/4	
1-(5-anilino-1,2,4-tiadiazol-3-il)propan-2-ol	H ₂ O	1:1:2.5	Cocrystal/hidrato	D	2/3	ULIVIX
1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decano	H ₂ O	1:1:0.5	Cocrystal/hidrato	D	0/4	UMIPIR
2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etan-1-ol	-	1:1	Cocrystal	D	1/1	VOKYEC
				B		VOKYEC01
1-{5-[(3-clorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}propan-2-ol	H ₂ O	1:1:1	Cocrystal	D	2/4	WIFNUX
1-metil-4-oxoimidazolidin-2-imina	H ₂ O	1:1:3	Sal/hidrato	A'	2/3	YOZKUW
5-(4-clorofenil)-6-etilpirimidin-2,4-diamina	H ₂ O/EtOH	1:1:1/1	Sal/hidrato/solvato	A'	3/5	YUGZUY
Otros compuestos						
Betaina	-	1:1	Cocrystal	C	0/2	RUWFOF
1-(diaminometilen)tiourea	H ₂ O	1:1:1	Sal/hidrato	A'	4/4	XIBDOD
Urea	-	1:1	Cocrystal	A	2/1	YOZBAT

^[a] Version IsoStar 2021.3
^[b] De acuerdo a Figura X
^[c] El número de enlaces de hidrógeno de moderados a fuertes con moléculas adyacentes en la estructura cristalina se da donde D = donador de enlaces de hidrógeno y A = aceptor de enlaces de hidrógeno. Nota: no se consideran los enlaces de hidrógeno débiles ni las interacciones.

6.2.2 Modelos basados en pKa

Se aplicó la regla antes descrita, el resultado de los cálculos se ilustran en la tabla 21. Todos los cálculos sugieren la formación de cocristales.

Tabla 21. Valores de pKa para cristales multicomponente.

Componente	pKa	pKa base H ⁺	ΔpKa
Ácido gálico	3.94		
Citosina	9.98	3.16	-0.78
Teofilina	7.82	-0.78	-4.72
Teobromina	9.24	-1.14	-5.08
Cafeína	N.A.	-1.16	-5.10
Guanina	8.3	1.49	-2.45
Timina	9.06	N.A.	N.A.

6.2.3 Propensión a la formación de enlaces de hidrógeno

Todas las estructuras depositadas en la CSD (tabla 21) incluyen al menos un enlace de hidrógeno entre los componentes. Para asegurar una correcta complementariedad de enlaces de hidrógeno, se recomienda que la relación Aceptor-Donador sea lo más cercana a 1.

Tabla 22. Relación de Aceptor/Donador para metilxantinas y nucleobases utilizadas como coformadores.

Componente	Aceptores	Donadores
Ácido gálico	5	4
Citosina	3	2
Teofilina	3	1
Teobromina	3	0
Cafeína	3	0
Guanina	5	4
Timina	2	2

En la tabla 22 se pueden observar la cantidad de aceptores y donadores presentes en las moléculas a explorar, resaltando que el ácido gálico y la guanina podrían estar cerca de una complementariedad, pero el resto de las moléculas tienen una marcada disparidad en la relación aceptor/donador de enlaces de hidrógeno, lo que en un principio impediría la relación estequiométrica 1:1 y/o la inclusión de moléculas de disolvente hasta compensar la disparidad presentada.

6.2.4 Técnicas de cristalización

Partiendo de los resultados descritos en la sección 1, se realizó el trabajo experimental utilizando como técnicas de cristalización el tratamiento mecánico el slurry seguido de evaporación lenta de disolvente de la siguiente manera:

Slurry

El ácido gálico y los compuestos a analizar (citosina, timina, teobromina, teofilina y cafeína) se agitaron en una relación estequiométrica 1:1 durante 2 h en presencia de una pequeña cantidad de acetona hasta obtener un polvo fino.

Preparación de cristales

Se tomaron 10 mg del polvo obtenido por la técnica de slurry y se agregaron 6 ml del disolvente (tabla 24). La mezcla se calentó hasta la disolución de los reactivos y se filtró a un vial limpio y seco. La solución se dejó a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para la completa evaporación lenta de disolvente, obteniendo cristales que fueron analizados mediante difracción de rayos X de monocristal.

Tabla 23. *Disolventes utilizados en cristalización*

Base mezclada con ácido gálico	Medio de cristalización
Citosina	Metanol
Guanina	Metanol
Teobromina	Agua
Teofilina	Acetonitrilo
Cafeína	Metanol

6.2.5 Resultados de cocrystalización.

Después de concluir los slurries, se tomó una alícuota del polvo resultante en cada experimento para analizarlo a través de espectroscopia infrarroja comparando el espectro obtenido con los espectros de reactivos de partida, observando en todos los casos un espectro diferente a las materias primas indicando la interacción entre reactivos y la posible formación de aductos supramoleculares (los espectros de infrarrojo se describen más adelante).

Después de una serie de experimentos de cristalización mediante evaporación de disolvente, realizando modificaciones en los medios de disolución (desde disolvente hasta pH de disolución agregando cantidades de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio) se logró obtener cristales en cada uno de los experimentos analizándolos mediante rayos X y espectroscopía infrarroja, a continuación, se presentan y se discuten los resultados obtenidos.

6.2.6. Difracción de rayos X de los cristales obtenidos.

Citosina

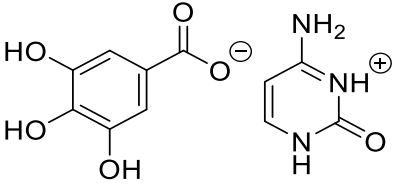
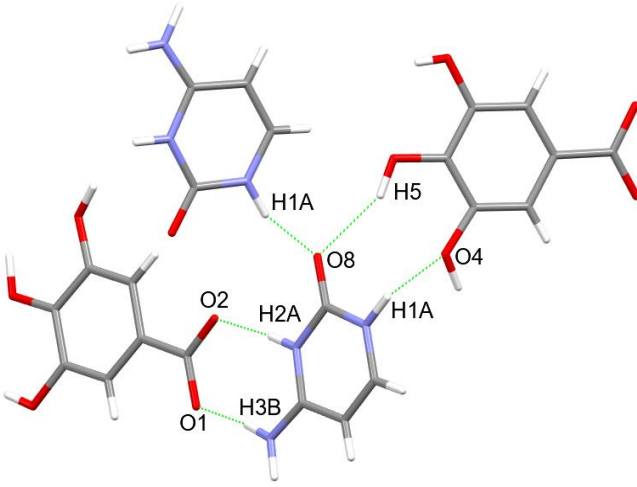
	C-1 a 7.6934(10) Å b 6.4967(5) Å c 12.0162(14) Å Volumen= 573.123 Å ³ Grupo espacial= P 2 ₁ Disolvente=Metanol	Z=2 Z'=1 α 90° β 107.395(9)° γ 90° R factor (%)= 3.66
		

Figura 25. Fragmento de la estructura cristalina **C-1**.

El compuesto **C-1** cristalizó mediante la evaporación lenta de metanol como una sal anhidra en un sistema monoclinico y grupo espacial $P2_1$; su unidad asimétrica se encontró compuesta por AG:citosina:H₂O/1:1:1 (Figura 25).

Sorpresivamente en la estructura del cristal **C-1** se encontró la formación de la sal galato (conformación A') de guanina cuando la predicción de interacción ΔpK_a con el valor -0.78 indicaba una interacción neutra y no iónica, sin embargo, es necesario recordar que esta regla es solo una propensión estadística sobre el comportamiento de las moléculas en cristales multicomponente y como toda estadística tiene resultados fuera de tendencia.

Teofilina

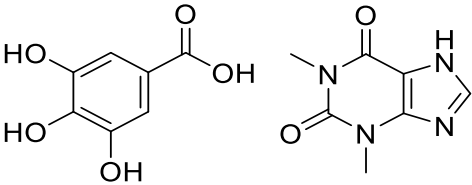
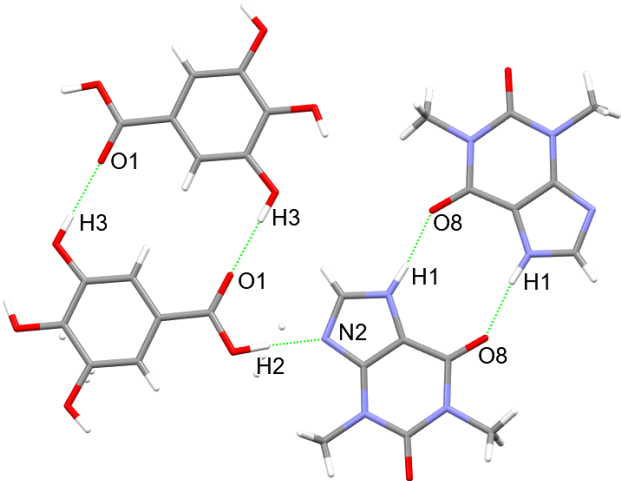
	<table> <tr> <th>C-2</th><th>Z=2 Z'=1</th></tr> <tr> <td>a 7.4918(5) Å</td><td>α 80.183(5)°</td></tr> <tr> <td>b 7.9709(5) Å</td><td>β 84.708(5)°</td></tr> <tr> <td>c 12.6243(8) Å</td><td>γ 86.620(5)°</td></tr> <tr> <td>Volumen= 738.954 Å³</td><td>R factor (%)= 4.7</td></tr> <tr> <td>Grupo espacial= P$\bar{1}$</td><td></td></tr> <tr> <td>Disolvente= Acetonitrilo</td><td></td></tr> </table>	C-2	Z=2 Z'=1	a 7.4918(5) Å	α 80.183(5)°	b 7.9709(5) Å	β 84.708(5)°	c 12.6243(8) Å	γ 86.620(5)°	Volumen= 738.954 Å ³	R factor (%)= 4.7	Grupo espacial= P $\bar{1}$		Disolvente= Acetonitrilo	
C-2	Z=2 Z'=1														
a 7.4918(5) Å	α 80.183(5)°														
b 7.9709(5) Å	β 84.708(5)°														
c 12.6243(8) Å	γ 86.620(5)°														
Volumen= 738.954 Å ³	R factor (%)= 4.7														
Grupo espacial= P $\bar{1}$															
Disolvente= Acetonitrilo															
															

Figura 26. Fragmento de la estructura cristalina C-2.

El compuesto **C-2** se obtuvo mediante la evaporación lenta de acetonitrilo, el análisis estructural permitió conocer que cristalizó como cocrystal anhidro en un sistema triclinico y grupo espacial *P*-1 su unidad asimétrica se encontró compuesta por AG:teofilina/1:1 (conformación C) figura 24.

Se puede observar que las moléculas se encuentran unidas mediante enlaces de hidrógeno, el enlace formado entre el grupo imidazol y el hidrogeno del ácido carboxílico (O₂-H₂---N₁) tiene una longitud de 1.711 Å, la del hidrógeno fenólico y el grupo carbonilo de AG (O₃-H₃---O₁) es de 1.847 Å, mientras que los enlaces de hidrogeno entre moléculas de guanina son de 1.845 Å figura 24.

Teobromina

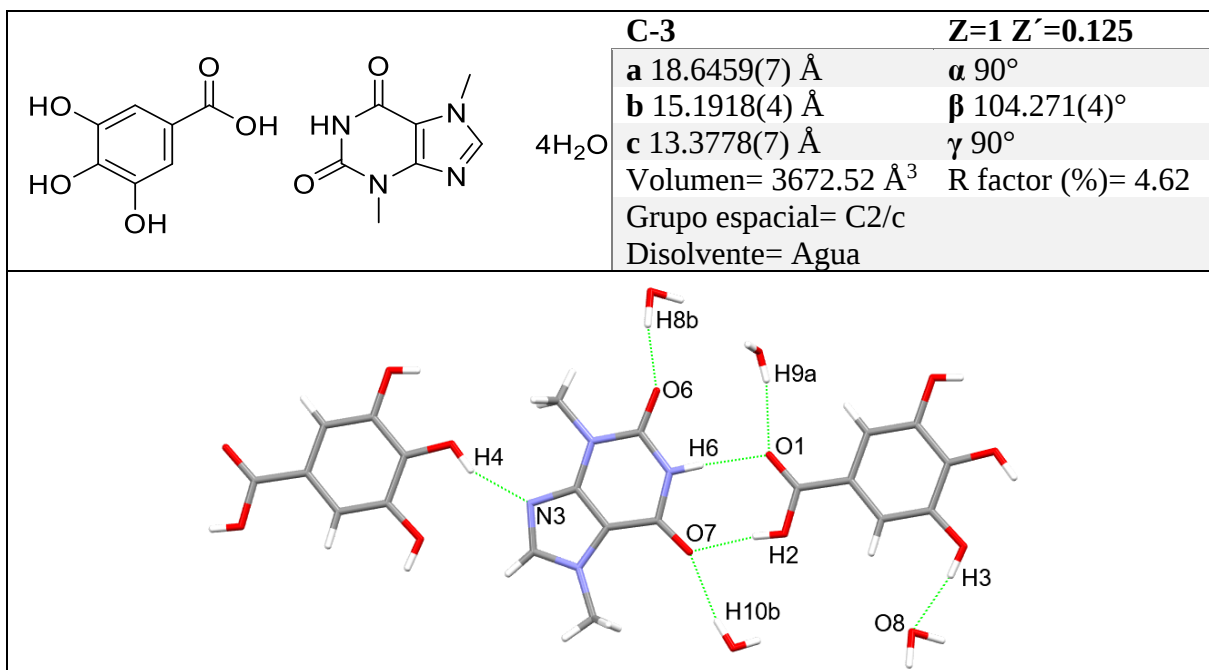


Figura 27. Fragmento de la estructura cristalina C-3.

El compuesto **C-3** resultó de la cocrystalización de teobromina en la evaporación de agua a temperatura ambiente, y cristalizó como un tetrahidrato en un sistema monoclinico y grupo espacial *C2/c*, su unidad asimétrica está compuesta por AG:Teobromina:H₂O/1:1:4. (conformación A) figura 27.

La teobromina interacciona mediante enlaces de hidrogeno con el ácido gálico y cuatro moléculas de agua estableciendo la formación del cocrystal/hidrato. La distancia del enlace formado entre el hidrógeno H₆ y el grupo carbonilo del AG (N₆H₆---O₁) es de 1.933 Å, entre el hidrógeno del ácido y el carbonilo de teobromina (O₂H₂---O₇) es de 1.892 Å, entre el enlace del hidrógeno fenólico 4 y el nitrógeno 3 (O₄H₄---N₃) es de 1.923 Å, los enlaces con moléculas de agua son de 1.897, 1.872 y 2.190 Å.

Cafeína

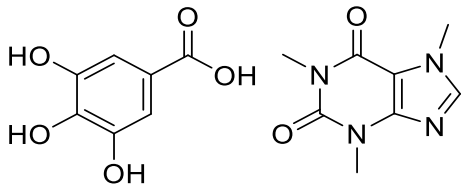
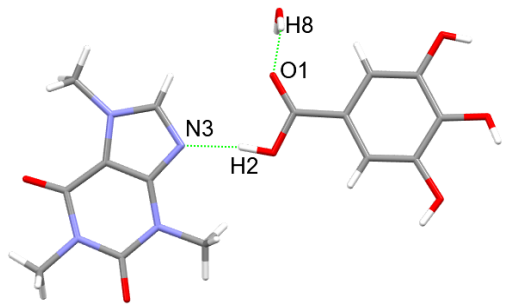
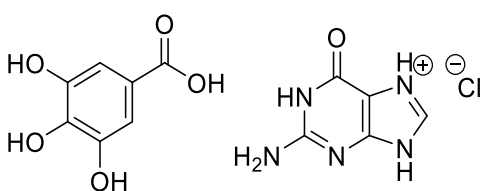
	C-4	Z=8 Z'=1
	a 19.966(4) Å b 15.800(3) Å c 13.111(3) Å Volumen= 3131.9 Å ³ Grupo espacial= C2/c Disolvente=Metanol	α 90° β 130.780(3)° γ 90° R factor (%)= 3.83
		

Figura 26. Fragmento de la estructura cristalina C-4.

El compuesto **C-4** resultó de la cocrystalización de cafeína en evaporación lenta de metanol, y cristalizó como un monohidrato en un sistema monoclinico y grupo espacial *C2/c*. La unidad asimétrica está compuesta por AG:Cafeína:H₂O/1:1:1 (conformación A) figura 26. Esta estructura fue obtenida por primera vez por Clarke y colaboradores en el 2010⁹⁶ por este motivo no se describe a detalle sobre este cristal.

Guanina

	C-5	Z=4 Z'=1
	a 8.3894(11) Å b 14.7363(12) Å c 12.8758(19) Å Volumen= 1520.77 Å ³ Grupo espacial= P 2 ₁ /n Disolvente= Metanol	α 90° β 107.183(11)° γ 90° R factor (%)= 4.28

⁹⁶ Clarke, H. D., Arora, K. K., Bass, H., Kavuru, P., Ong, T. T., Pujari, T., Wojtas, L., Zaworotko, M. J. (2010). Structure–Stability Relationships in Cocrystal Hydrates: Does the Promiscuity of Water Make Crystalline Hydrates the Nemesis of Crystal Engineering?. *Crystal Growth & Design*, 10(5), 2152–2167.

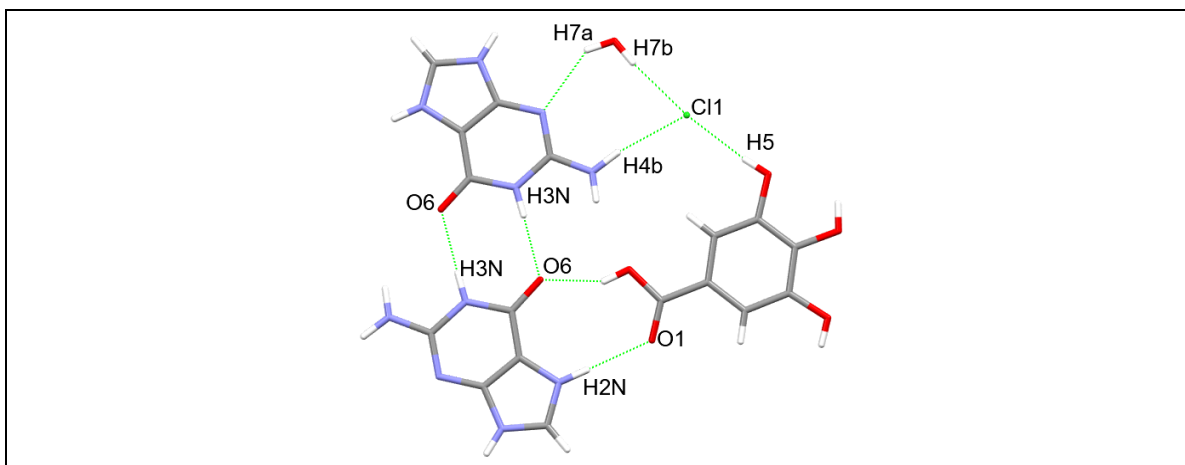


Figura 27. Fragmento de la estructura cristalina C-5

El compuesto **C-5** resultó de la cocrystalización de la guanina en evaporación lenta de metanol, y cristalizó como un monohidrato en un sistema monoclinico y grupo espacial $P2_1/n$. La unidad asimétrica está compuesta por AG:guanina.HCl:H₂O/1:1:1 (conformación B) figura 27.

Esta estructura precisa explicar de dónde se obtuvo el clorhidrato de guanina; resulta que una de las variaciones que realizamos al proceso de disolución fue la variación de pH, con la finalidad de mejorar la solubilidad de los reactivos se agregaron algunas gotas de NaOH acuoso concentrado y en otros casos gotas de HCl concentrado, y fue este último reactivo el que aparece en la estructura química. El cálculo de pKa para predecir la formación de cocrystalos o sales realizado con el pKa de ácido gálico predice una interacción no iónica, sin embargo, cuando se aplica esta regla con el pKa del ácido clorhídrico la formula queda de la siguiente manera:

$$\Delta \text{pKa} = (1.49) - (-2.2) = 3.69 \text{ (formación de sal)}$$

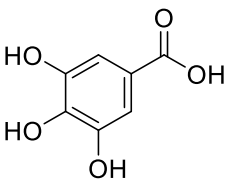
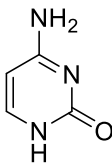
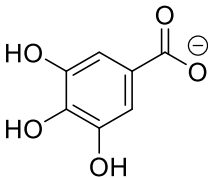
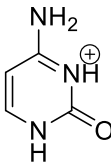
El clorhidrato de guanina interacciona mediante enlaces de hidrogeno con el ácido gálico y una molécula de agua estableciendo la formación de un hidrato. La distancia del enlace formado entre el grupo imidazol y el grupo carbonilo del AG (NH---O) es de 2.120 Å, entre el hidrogeno del ácido carboxilico y el carbonilo de guanina (O-H—O) es de 1.88 Å, mientras que los enlaces de hidrógeno entre moléculas de guanina son de 2.023 Å.

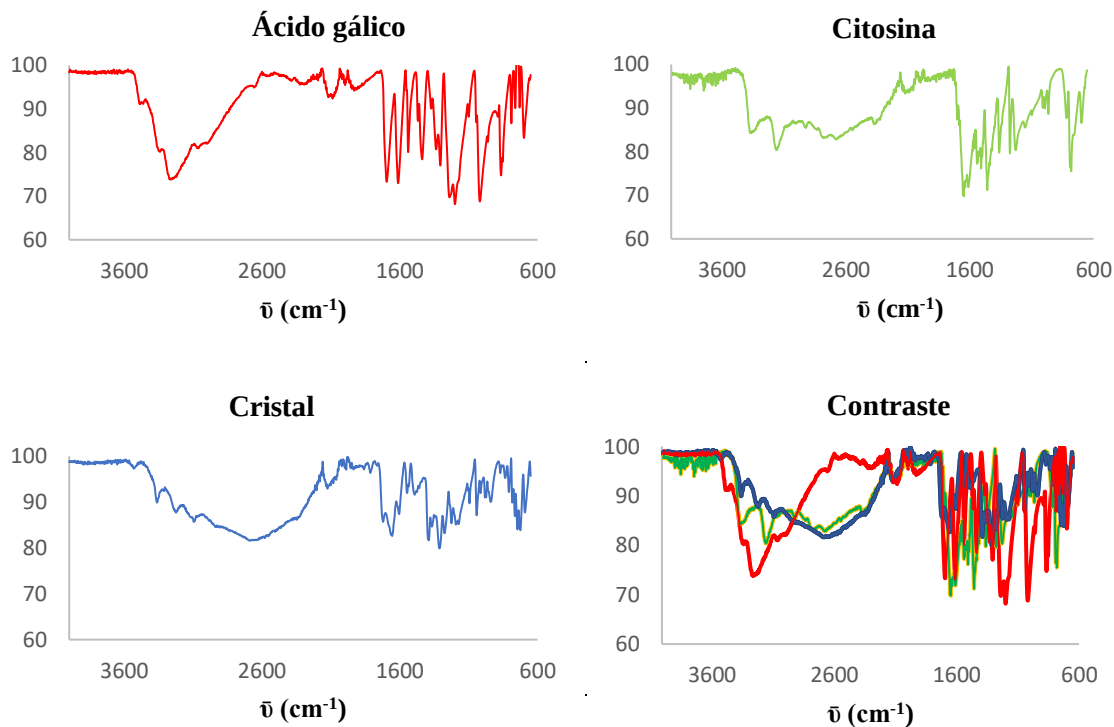
Resultó interesante encontrar que en la mayoría de los aductos de ácido gálico aquí descritos se incluyen moléculas de agua en la red cristalina, sin embargo, este fenómeno puede estar

provocado por la no complementariedad de aceptores/donadores de hidrogeno. Como se mencionó anteriormente, las nucleobases utilizadas en este trabajo no cuentan con un número suficiente de donadores de enlaces de hidrogeno por lo que las moléculas de agua permiten compensar esta deficiencia aportando 2 donadores de hidrogeno y 2 citios de aceptación por cada molécula que se incluya en la celda cristalina.

Espectroscopia de infrarrojo

La espectroscopía infrarroja es una técnica simple y confiable, utilizada cotidianamente en la investigación en química orgánica, en la inorgánica y en la industria para identificar estructuras, así como medida de calidad y monitoreo porque los grupos funcionales de cada compuesto dan lugar a bandas características de intensidad y frecuencia. En este trabajo de investigación se utilizó esta técnica para monitorear el cambio que presentaban los productos después del tratamiento mecánico en relación con las materias primas, es decir, se realizó una comparación visual de las bandas de estiramiento entre 1600 y 3500 cm^{-1} pero no podíamos asignar valores sin conocer a detalle el tipo de interacción y aducto obtenido. En una segunda etapa utilizamos esta técnica para caracterizar los cristales obtenidos y analizados por difracción de rayos X por este motivo solo presentamos estos últimos espectros de infrarrojo haciendo un contraste visual con las materias de partida.

Cocrystalización C-1			
Ácido gálico		Citosina	
Composición del producto cristalino			



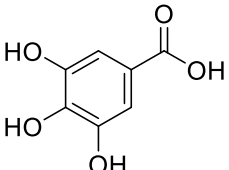
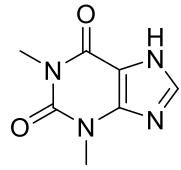
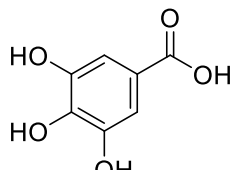
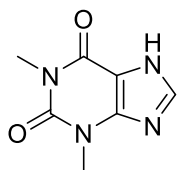
	Ácido gálico	Citosina	Cristal C-1
OH fenólico vibración de estiramiento	3494		
N-H estiramiento asimétrico		3363	3361
OH carboxílico vibración de estiramiento	3271		
N-H estiramiento simétrico		3154 2924 2781	3223 2680
C=O vibración asimétrica	1647	1647	1722
C=O vibración simétrica	1605	1610	
Carboxilato ionizado vibración asimétrica			1655
Carboxilato ionizado vibración asimétrica			1603
C=C estiramiento aromático	1541 1420	1539 1508	1547
OH deformación	1308		
Anillo protonado			1273 1042 745
C-O axial	1262		

Vibración de deformación del anillo	1217 1021	1457 1275	1388 1224
Vibración de deformación fuera del plano del anillo	864 730	781 697	725 691

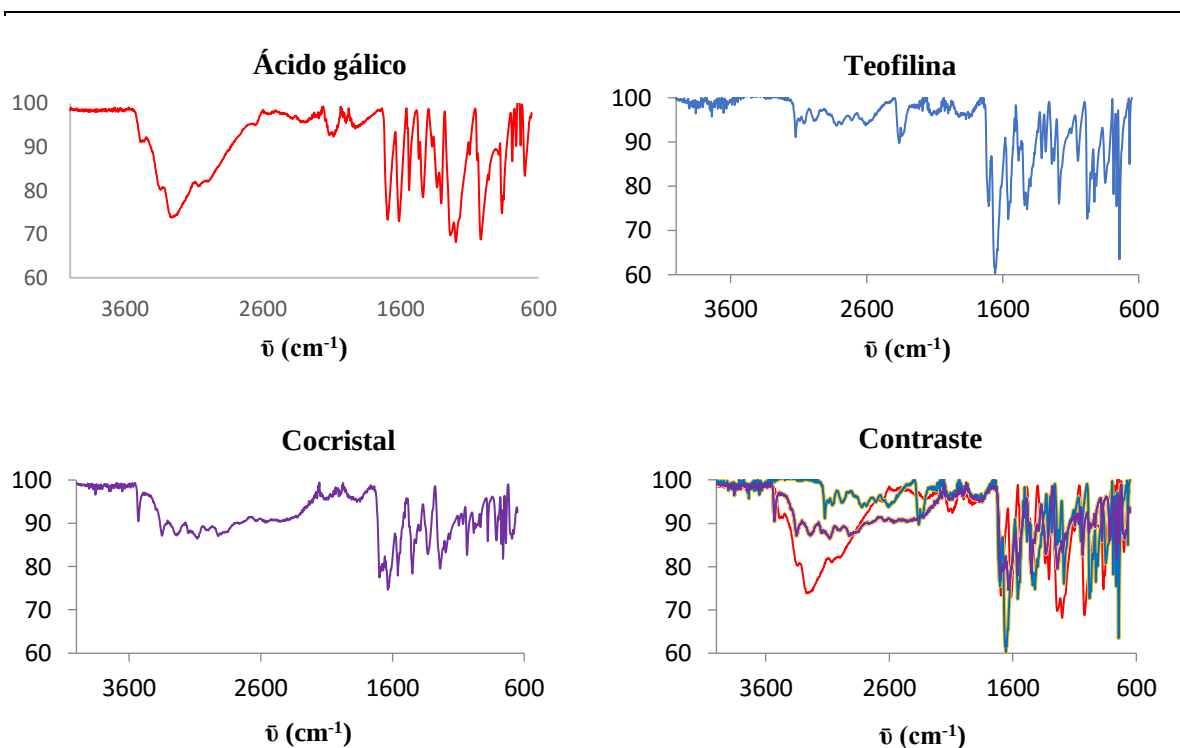
Figura 28. Análisis de espectroscopia de infrarrojo de cristal del compuesto C-1.

El espectro de infrarrojo del ácido gálico estará presente en las siguientes ilustraciones, debido a que es el reactivo común en la obtención de nuestros cristales. La asignación de señales para este compuesto y el de la nucleobase utilizada por experimento se muestran en cada figura con los valores correspondientes para los grupos funcionales correspondientes, pero no se discuten a detalle, por el contrario, se mencionan aquellas señales que se mostraron modificadas después de la obtención del aducto.

Con base en análisis de rayos X del cristal C-1 se determinó que la composición del aducto obtenido consistía en la sal de galeato de citosina, por lo que la asignación de señales de infrarrojo fue realizada tomando como referencia la descripción del clorhidrato de citosina reportada por Florian y colaboradores en 1996⁹⁷ resaltando las bandas de estiramiento en 1655 y 1603 cm⁻¹ correspondientes al carboxilato ionizado además de las bandas de 1273, 1042 y 745 cm⁻¹ asignadas al anillo protonado, el resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Figura 28).

Cocrystalización C-2			
Ácido gálico		Teofilina	
Composición del producto cristalino			

⁹⁷ Florián, J., Baumruk, V., Leszczyński, J., (1996). IR and Raman Spectra, Tautomeric Stabilities, and Scaled Quantum Mechanical Force Fields of Protonated Cytosine. *The Journal of Physical Chemistry*, 100 (13), 5578–5589.

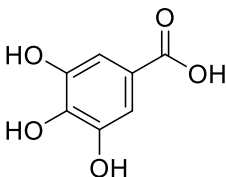
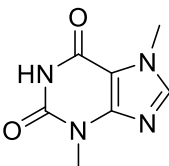
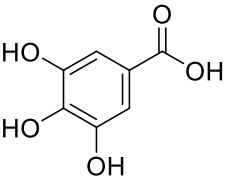
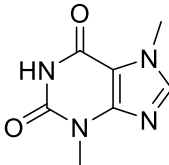


Señales	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)		
	Ácido gálico	Teofilina	Cocrystal
O-H vibración de enlace de hidrógeno			3528
OH fenólico vibración de estiramiento	3494		3350
N-H estiramiento asimétrico		3122	3146
OH carboxílico vibración de estiramiento	3271		3270
C-H vibración de estiramiento		3059 2980 2820	3083 3008 2923
C=O vibración asimétrica	1647	1702	1700
C=O vibración simétrica	1605	1655	1634
C=C estiramiento aromático	1541 1420	1560 1437	1558
OH deformación	1308		1331
CH ₃ deformación de tijera en el plano		1482 1420	1448
C-O axial	1262	1314	
C-N estiramiento		1284	
CH ₃ deformación de balanceo		1237 1221 1185	1237 1194 1165

CH-N		1047	1064
Vibración de deformación del anillo	1217	976	1032
	1021	926	982
Vibración de deformación fuera del plano del anillo	864	784	760
	730	762	738
		741	691
		667	

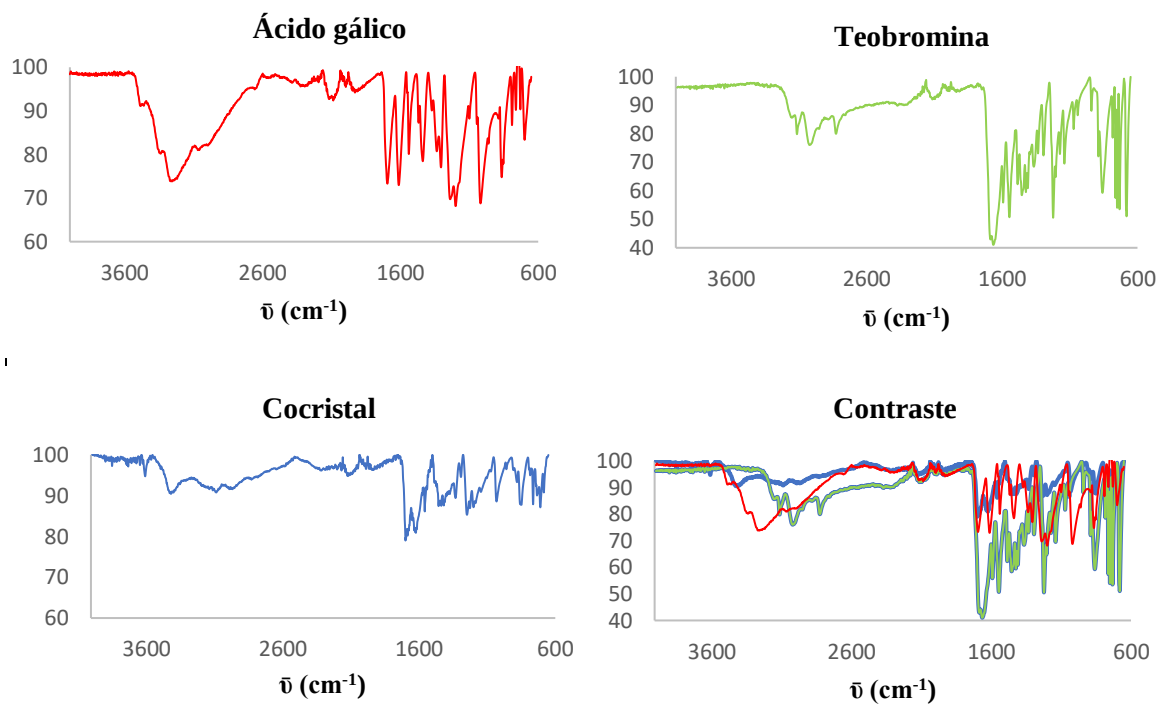
Figura 29. Análisis de espectroscopia de infrarrojo de cristal del compuesto C-2.

Como resultado de la cocrystalización **C-2** se obtuvo un cristal multicomponente unido mediante interacciones no iónicas y no covalentes, cumpliendo con la definición estricta de un cocrystal de esta manera y con base en lo descrito por Fornaro y colaboradores⁹⁸ el enlace de hidrogeno que establece la unión entre la teofilina y ácido gálico, induce un cambio en la magnitud así como aumentos de la intensidad para las bandas relacionadas con los grupos funcionales directamente involucrados, por lo que en el espectro de infrarrojo del producto podemos observar un ensanchamiento en las señales que van desde 3528 hasta 2322 cm⁻¹, estableciendo la banda de estiramiento en 3528 cm⁻¹ a los enlaces de hidrogeno que participan directamente entre el sintón supramolecular de ácido gálico y teofilina, en 1700 y 1634 cm⁻¹ aparecen las bandas del grupo carbonilo, el resto de las señales se asignaron usando como guía la descripción de cocrystalales reportada por Lin y colaboradores en 2013⁹⁹ (Figura 29).

Cocrystalización C-3			
Ácido gálico		Teobromina	
Composición del producto cristalino			4H ₂ O

⁹⁸ Fornaro, T., Burini, D., Biczysko, M., Barone, V. (2015). Hydrogen-Bonding Effects on Infrared Spectra from Anharmonic Computations: Uracil–Water Complexes and Uracil Dimers. *The Journal of Physical Chemistry A*, 119(18), 4224–4236.

⁹⁹ Lin, H-L., Hsu, P.-., Lin, S.-Y. (2013). Theophylline–citric acid co-crystals easily induced by DSC–FTIR microspectroscopy or different storage conditions. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 19–27.

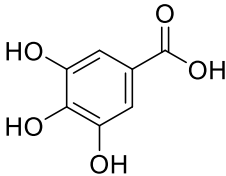
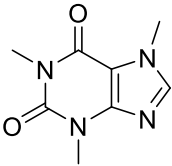
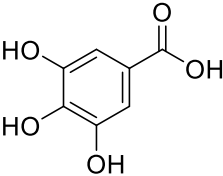
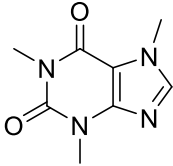


Señales	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)		
	Ácido gálico	Teobromina	Cocrystal
O-H vibración de enlace de hidrógeno			3610
OH fenólico vibración de estiramiento	3494		3422
N-H estiramiento asimétrico		3115	
N-H estiramiento simétrico		3018	
OH carboxílico vibración de estiramiento	3271		3089
C-H vibración de estiramiento		2824	2971 2829
C=O vibración asimétrica	1647	1670	1700
C=O vibración simétrica	1605	1662	1683
C=C estiramiento aromático	1541 1420	1592	1623
OH deformación	1308		1332
NH deformación de tijera en el plano		1485	1455
CH ₃ deformación de tijera en el plano		1454 1424	1418
C-O axial	1262		
C-N estiramiento		1545	1558

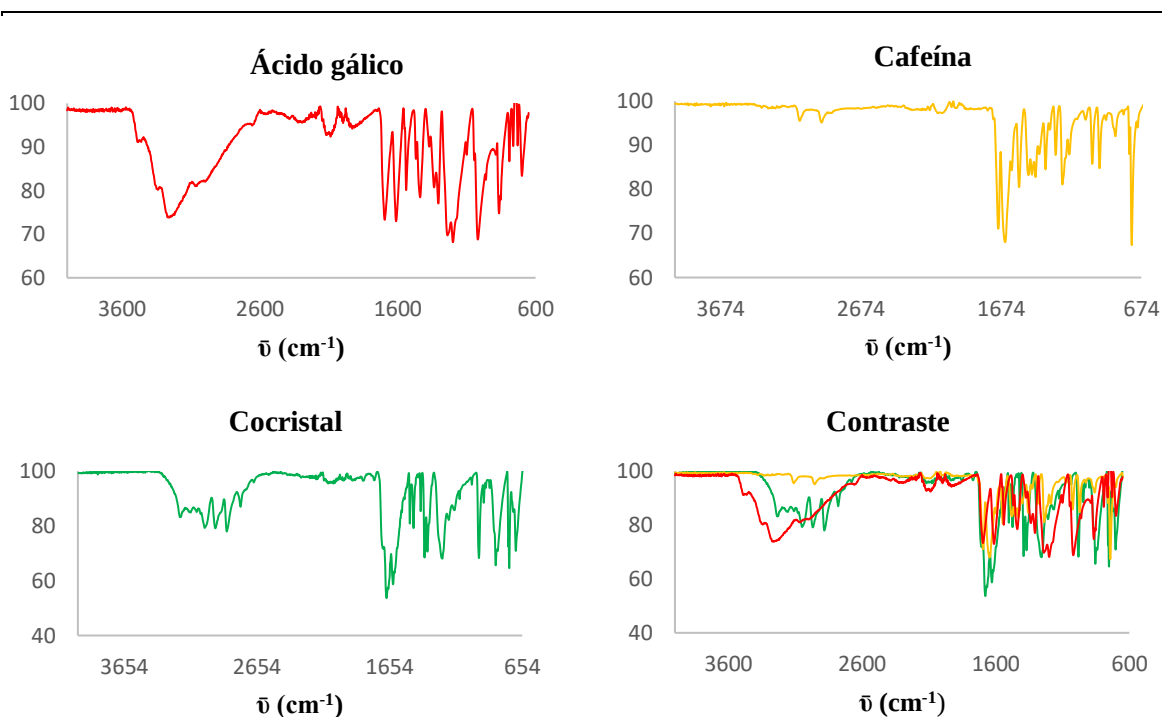
		1409	
CH ₃	deformación de balanceo	1293	1263
		1222	1247
		934	1144
CH-N		1172	1030
		1040	
Vibración de deformación del anillo	1217	889	848
	1021	859	
Vibración de deformación fuera del plano del anillo	864	782	762
	730	762	713
		749	710
		732	684
		680	

Figura 30. Análisis de espectroscopia de infrarrojo de cristal del compuesto C-3.

En el experimento C-3 se obtuvo un cristal integrado por una molécula de ácido gálico, una molécula de teobromina y 4 moléculas de agua, es decir un aducto multicomponente clasificado como un hidrato-cocrystal,¹⁰⁰ el espectro de infrarrojo de este compuesto presenta una señal en 3610 cm⁻¹ asignada a los enlaces de hidrogeno que conforma el sintón supramolecular de este cocrystal, en 3422 cm⁻¹ se mantiene la señal de estiramiento de hidrogeno fenólico del ácido, en 1700 y 1683 cm⁻¹ se observan las bandas de estiramiento características del grupo carbonilo, mientras que en la zona de 848 hasta 684 cm⁻¹ aparecen las señales del anillo aromático, el resto de las señales corresponden a la estructura de los componentes del cristal (Figura 30).

Cocrystalización C-4			
Ácido gálico		Cafeína	
Composición del producto cristalino			H ₂ O

¹⁰⁰ Gadade, D., Pekamwar, Sanjay S. (2016). Pharmaceutical Cocrystals: Regulatory and Strategic Aspects, *Design and Development. Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 6(4), 479–494.

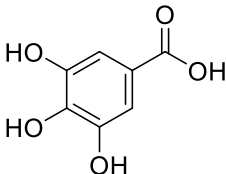
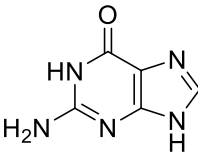
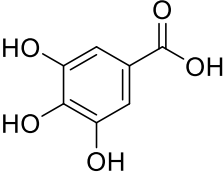
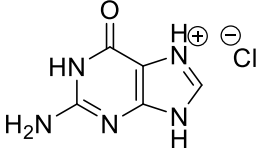


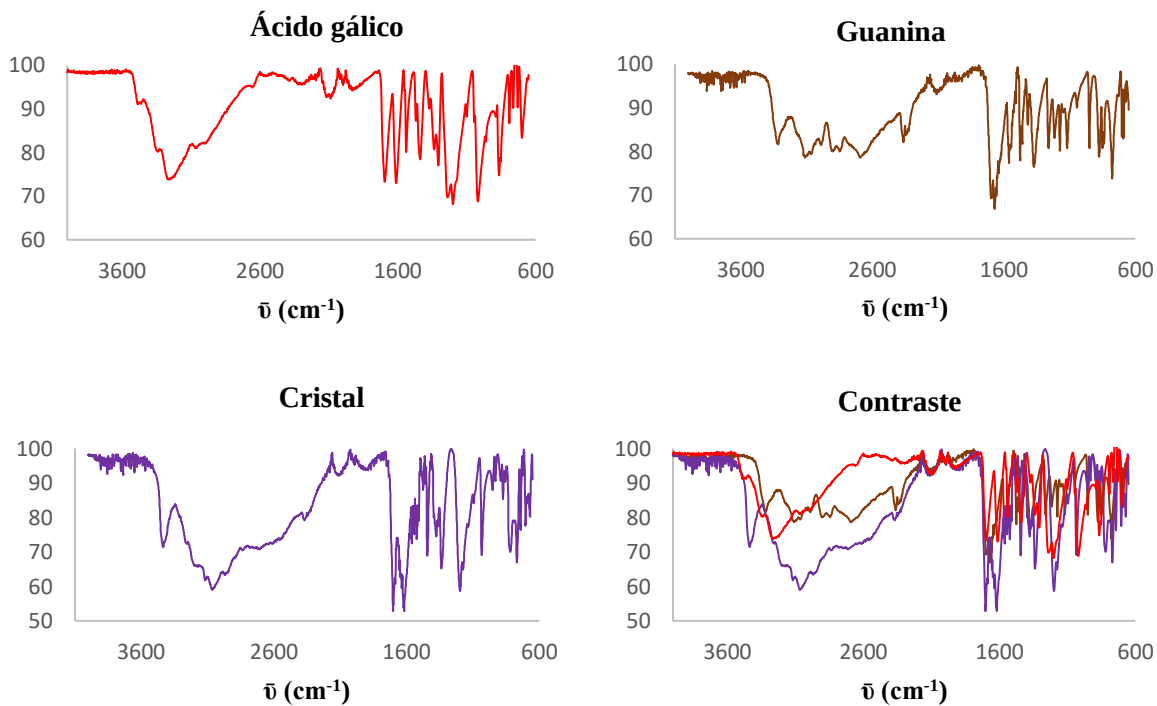
Señales	$\bar{\nu}$ (cm^{-1})		
	Ácido gálico	Cafeína	Cocrystal
OH fenólico vibración de estiramiento	3494		
OH carboxílico vibración de estiramiento	3271		3232 3154
C-H vibración de estiramiento		3108 2952	3017 3046 2967
C=O vibración asimétrica	1647	1692	1675
C=O vibración simétrica	1605	1643	1627
C=C estiramiento aromático	1541 1420	1546	1500
OH deformación	1308		
C-N estiramiento		1599 1401	1474 1420
CH ₃ deformación de tijera en el plano		1453 1431 1427	1390 1368
C-O axial	1262		1256
CH ₃ deformación de balanceo		1237 1185 972	1208 1163 980
CH-N deformación de tijera en el plano		1069 1025	943

Vibración de deformación del anillo	1217 1021	857	853
Vibración de deformación fuera del plano del anillo	864 730	741	751 702

Figura 31. Análisis de espectroscopia de infrarrojo de cristal del compuesto C-4.

El cristal **C-4** es un hidrato-cocrystal que como se mencionó anteriormente fue descrito por Clarke y colaboradores en el 2010, el espectro de infrarrojo presenta una intensidad intermedia entre las señales de cafeína y las de ácido gálico, es posible observar la desaparición de la señal del hidrógeno fenólico del ácido gálico, la primera señal que se observa aparece en 3232 cm^{-1} asignada al estiramiento del enlace O-H carboxílico, en 3017 cm^{-1} una banda de estiramiento C-H, en 1675 y 1627 cm^{-1} señales asignadas al grupo carbonilo, el resto de las señales corresponden a la estructura de los componentes del cocrystal (Figura 31).

Cocrystalización C-5			
Ácido gálico		Guanina	
Composición del producto cristalino			H_2O



Señales		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	Ácido gálico	Guanina	Cocrystal
OH fenólico vibración de estiramiento	3494		3433
OH vibración de estiramiento		3316	3236
N-H estiramiento asimétrico		3111	3195
N-H estiramiento simétrico		3062	3064
OH carboxílico vibración de estiramiento	3271		
NH ₂ vibración de estiramiento		2988 2906	2967
C-H vibración de estiramiento		2842 2690	2701 2367
C=O vibración asimétrica	1647		1702
C=O vibración simétrica	1605		
NH ₂ deformación de tijera en el plano		1674 1670	1618
C=C estiramiento aromático	1541 1420		1560
OH deformación	1308		

CH deformación de tijera en el plano		1560 1474 1418	1523 1442
C-OH vibración		1370	1375
C-O axial	1262		
C-NH ₂ estiramiento		1260 1213	1198
OH estiramiento		1172	1032
CH Vibración de deformación fuera del plano		874	952
Vibración de deformación del anillo	1217 1021	848	874 818
Vibración de deformación fuera del plano del anillo	864 730	775 689 650	768 741 702 669

Figura 32. Análisis de espectroscopia de infrarrojo de cristal del compuesto C-5.

El experimento C-5 permitió la obtención de un cristal multicomponente conformado por el clorhidrato de guanina y ácido gálico formando un aducto clasificado como sal cocrystal, el espectro de infrarrojo de este compuesto presenta algunas señales del ácido gálico como la banda de estiramiento en 3433 cm^{-1} asignada al OH fenólico, el resto del espectro resulta muy similar al del reactivo de partida guanina, para la asignación correcta de señales de este aducto se utilizó como base la descripción del espectro de infrarrojo de guanina de Sheina y colaboradores¹⁰¹. De esta manera la banda de estiramiento en 3195 y 3060 cm^{-1} pertenece al estiramiento del enlace NH, en 1702 cm^{-1} aparece una banda de estiramiento asignada al grupo carbonilo, en 1618 cm^{-1} la banda de deformación del grupo NH₂ y en la zona de 874 a 669 cm^{-1} señales características del anillo aromático, el resto de las señales corresponde a la estructura del aducto analizado (Figura 32).

6.2.7 Análisis cuantitativo y estructural de interacciones intermoleculares en estado sólido en cocristales obtenidos a partir de metilxantinas y nucleobases con ácido gálico

Después de la obtención y caracterización de los cristales multicomponente derivados de ácido gálico (AG) con nucleobases (guanina GUA y citosina CYT) y metilxantinas (teofilina TPL, cafeína CAF y teobromina THB) se decidió realizar una serie de cálculos

¹⁰¹ G.G. Sheina; S.G. Stepanian; E.D. Radchenko; Yu.P. Blagoi (1987). IR spectra of guanine and hypoxanthine isolated molecules. *Journal of Molecular Structure*, 158, 275–292.

computacionales sobre estas estructuras. Como se mencionó anteriormente, los cocristales de AG con CAF y THB ya fueron difractados a baja temperatura por Clark y colaboradores, pero no analizados hasta el momento mediante cálculos computacionales. Para una mejor comparación con los compuestos restantes estudiados en este documento, los datos de estos cristales se recolectaron también a temperatura ambiente.

En una colaboración con el doctor Perumal Venkatesan,¹⁰² se realizaron cálculos computacionales mediante el método PIXEL (en el paquete de programas informáticos CLP, versión 12.5.2014). Para los cálculos de PIXEL, la densidad electrónica de los cristales moleculares se calculó en el nivel de teoría MP2 /6-31G** mediante el uso del programa Gaussian16.

Las geometrías de la estructura cristalina se utilizaron después de restablecer las posiciones de los átomos de H a los valores estándar de difracción de neutrones (C–H = 1.089, N–H = 1.015 y O–H = 0.993 Å). Las energías de interacción intermolecular calculadas (E_{tot}) se dividen en contribuciones de energía de Coulombic (E_{Coul}), polarización (E_{pol}), dispersión (E_{disp}) y repulsión (E_{rep}).

El resultado de estos cálculos permitió establecer una postura sobre la ausencia contra la inclusión de agua en la red de estructura cristalina. Por ejemplo, el compuesto **C-2** fue anhidro con tres homosintones y heterosintones robustos de composiciones TPL...TPL, TPL...GA y GA...GA con energías de estabilización en el rango de -13.5 a -18.2 kcal mol⁻¹ que contribuyen a la estabilización de la estructura. Aparentemente, debido a esto, no se requieren moléculas de agua para ayudar en la formación de enlaces intramoleculares. La cafeína y la teobromina carecen del átomo de hidrógeno NH dentro del anillo de imidazol, que en ambos casos es reemplazado por un grupo CH₃. Debido a esto, se desfavorece la formación de homodímeros entre las metilxantinas. En el cocrystal de cafeína **C-4**, el fuerte grupo donador de hidrógeno COOH en GA promueve una fuerte interacción con el grupo C=N del imidazol y, por lo tanto, los homodímeros GA...GA están ausentes. Esto explica un poco por qué en este caso se incluyen moléculas de agua, que contribuyen a la estabilización

¹⁰² Unidad de Polímeros y Electrónica Orgánica, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Val3-Ecocampus Valsequillo, Independencia O2 Sur 50, San Pedro Zacachimalpa, C.P. 72960 Puebla, México

de la red de la estructura cristalina mediante la formación de motivos basados en enlaces de hidrógeno O–H $\cdots$ H. El análisis del resto de los cristales multicomponente así como los cálculos a detalle de estas moléculas se incluyeron en la escrituración de un artículo científico y se describen con detalle ahí.

6.2.8 Conclusiones

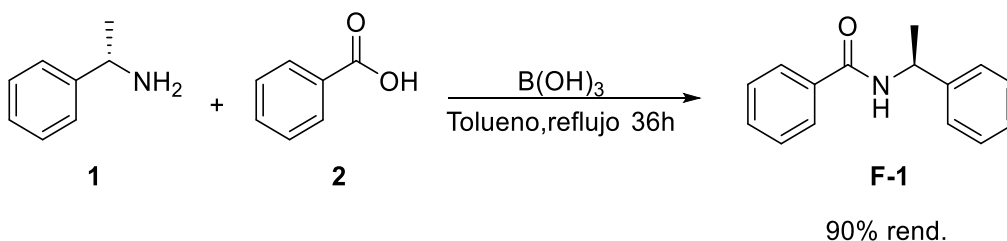
Se empleo la metodología de ingeniería sintónica para la obtención por slurry y evaporación lenta del disolvente de cristales multicomponente derivados del ácido gálico sin reportes en la base de datos estructurales de Cambridge así como el análisis de todos los cristales obtenidos mediante cálculos computacionales. Los aductos obtenidos resultan ser compuestos de interés para ser evaluados mediante pruebas de solubilidad y establecer el rango de potencial farmacológico para actuar como antioxidantes. Por otro lado, el estudio supramolecular de las interacciones no covalentes presentes en estos compuestos aportara importante información para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

7. Anexos

7.1 Parte experimental 1.

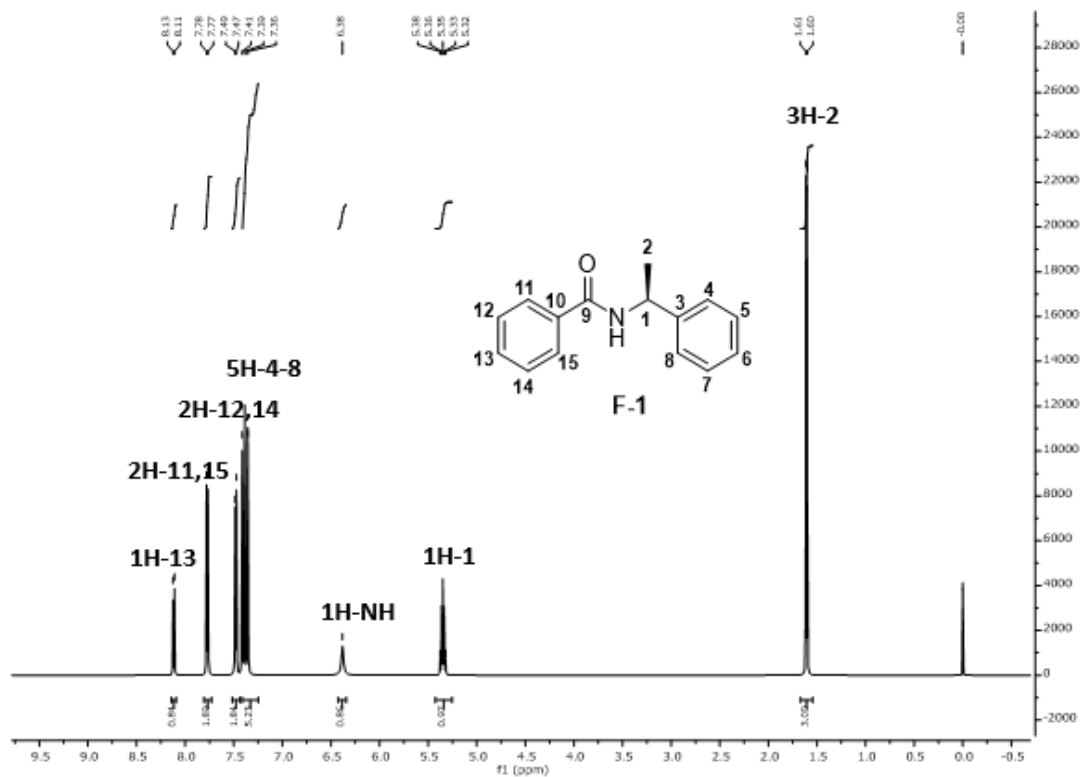
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , APT fueron obtenidos en una solución de disolvente deuterado (CDCl_3 MeOD y $\text{DMSO}-\text{D}_6$) usando los siguientes espectrómetros: BRUKER AVANCE 500 (Bruker 500 MHz), VARIAN VX300 (300 MHz), y usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron por técnicas de correlación de $^1\text{H}-^1\text{H}$ y $^1\text{H}-^{13}\text{C}$. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) fueron dadas en Hz. Las señales son indicadas por las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), c (cuádruple), q (quíntuple), dd (doble de dobles), dt (doble de triples), sa (señal ancha) y m (señal multiple). Las rotaciones específicas $[\alpha]_{\text{D}}$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a 25 °C utilizando la línea D de sodio. Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT-IR-750. Los estudios de difracción de rayos X se llevaron a cabo con un difractómetro Stoe-Stadivari, a temperatura ambiente, con la radiación Ag-K α ($\lambda=0.56083$ Å), en condiciones de medición estándar. Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no se corrigieron.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron realizadas en cromatófolios Merck de gel de sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm y de óxido de aluminio 60 con el mínimo indicador y espesor, como reveladores se utilizaron: vapores de yodo, solución de dragendorff,¹⁰³ solución de permanganato de potasio y/o una solución de molibdato de amonio. Los productos se detectaron con luz ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna, se utilizó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) o (0.015-0.063 mm) Merck.¹⁰⁴ Diferentes eluentes fueron utilizados con cantidades variables de ciclohexano, bencina y/o acetato de etilo. Los reactivos que se emplearon fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Los disolventes empleados en las reacciones químicas se purificaron y se secaron de acuerdo con los métodos reportados en la literatura.¹⁰⁵

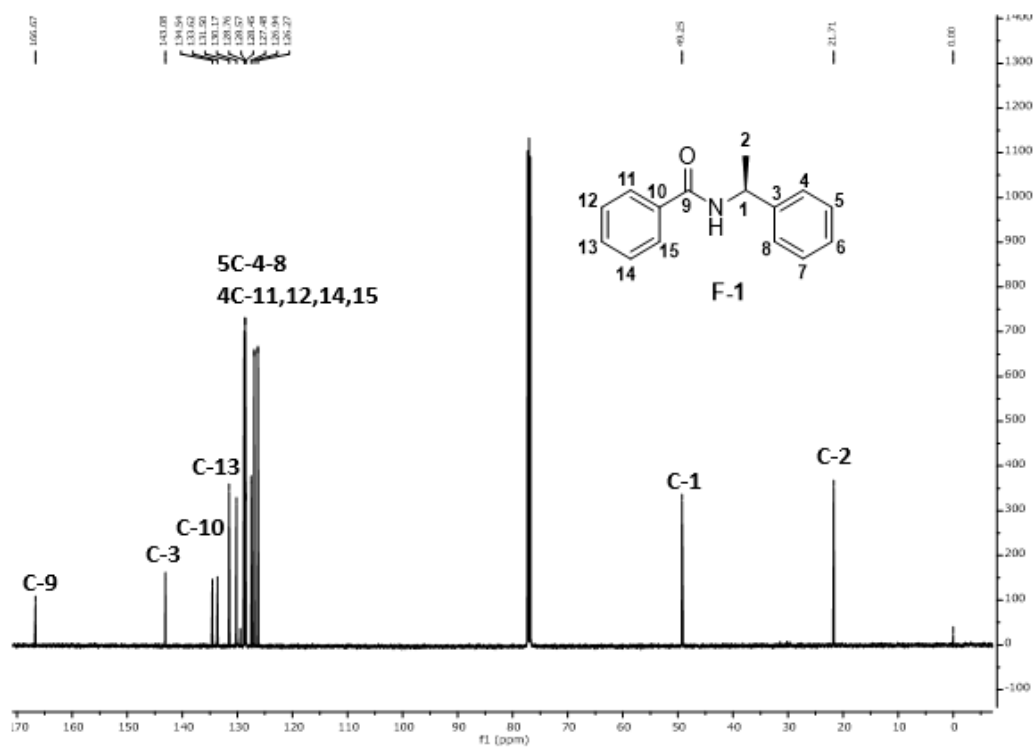


A una solución de ácido benzoico **2** (1.04 g, 8.53 mmol) en 50 ml de tolueno, se adicionaron 0.047 g de ácido bórico (0.77 mmol), después se adiciono 1 ml de la amina **1** (0.94 g, 7.75 mmol). La mezcla de reacción se reflujo por 36 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, hexano/AcOEt 1:1). Posteriormente se adicionaron 200 ml de hexano, inmediatamente precipitó un sólido blanco, se decantó y se obtuvo el compuesto **F-1** en un rendimiento del 90% (1.57g). [α]_D= -17.1 (c=1, CHCl₃).

¹⁰⁴Stahl, E. *Thin Layer Chromatography*, Springer-Verlag, Berlin, 1969.

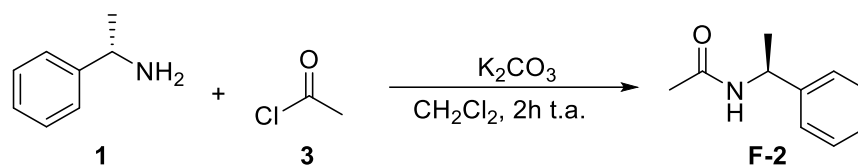


Espectro 1. RMN¹H (500 MHz) del compuesto F-1.



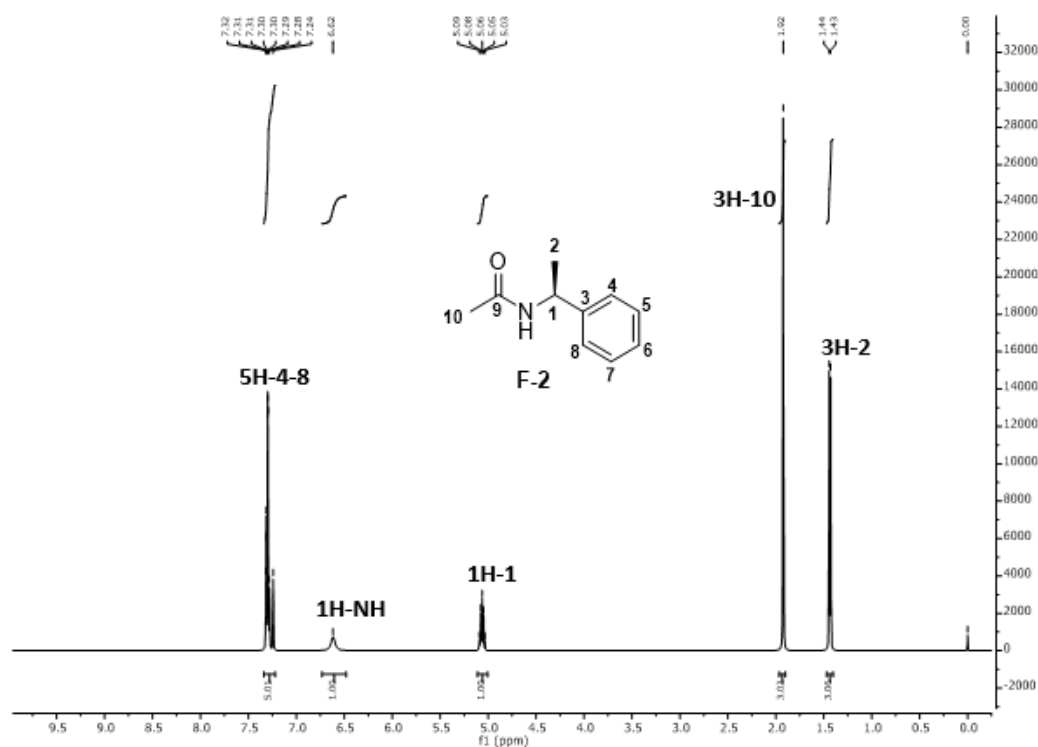
Espectro 2. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto F-1.

Síntesis de (*S*)-*N*-(1-feniletil) acetamida, F-2.

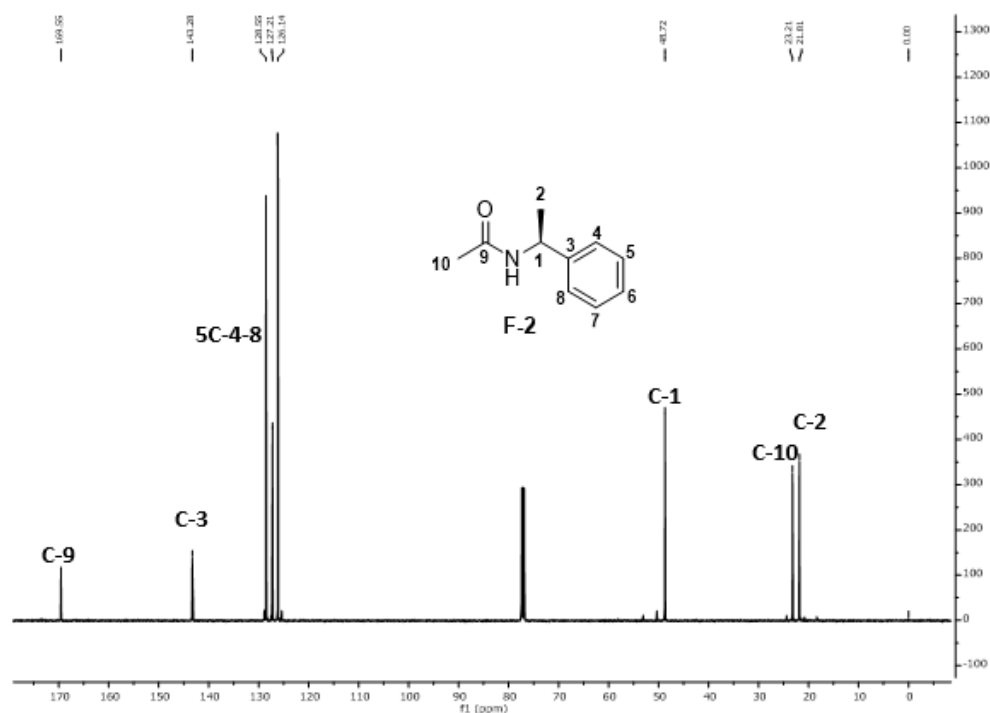


Cuantitativo

A una mezcla de 0.5 ml de la amina **1** (0.47 g, 3.87 mmol) y K_2CO_3 (0.56 g, 2.80 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 , se adicionó gota a gota a 0 °C 0.29 ml (4.07 mmol) del cloruro de ácido **3**. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , hexano/ AcOEt 1:1). Se agregaron 15 ml de agua y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. Obteniendo el compuesto **F-2** como un sólido blanco en un rendimiento cuantitativo (0.63 g).

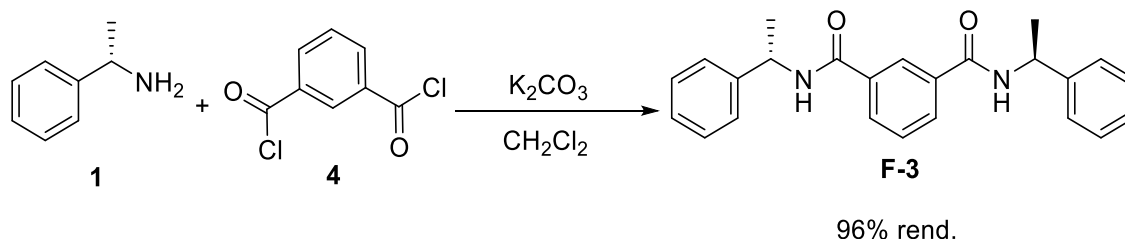


Espectro 3. RMN^1H (500 MHz) del compuesto **F-2**.

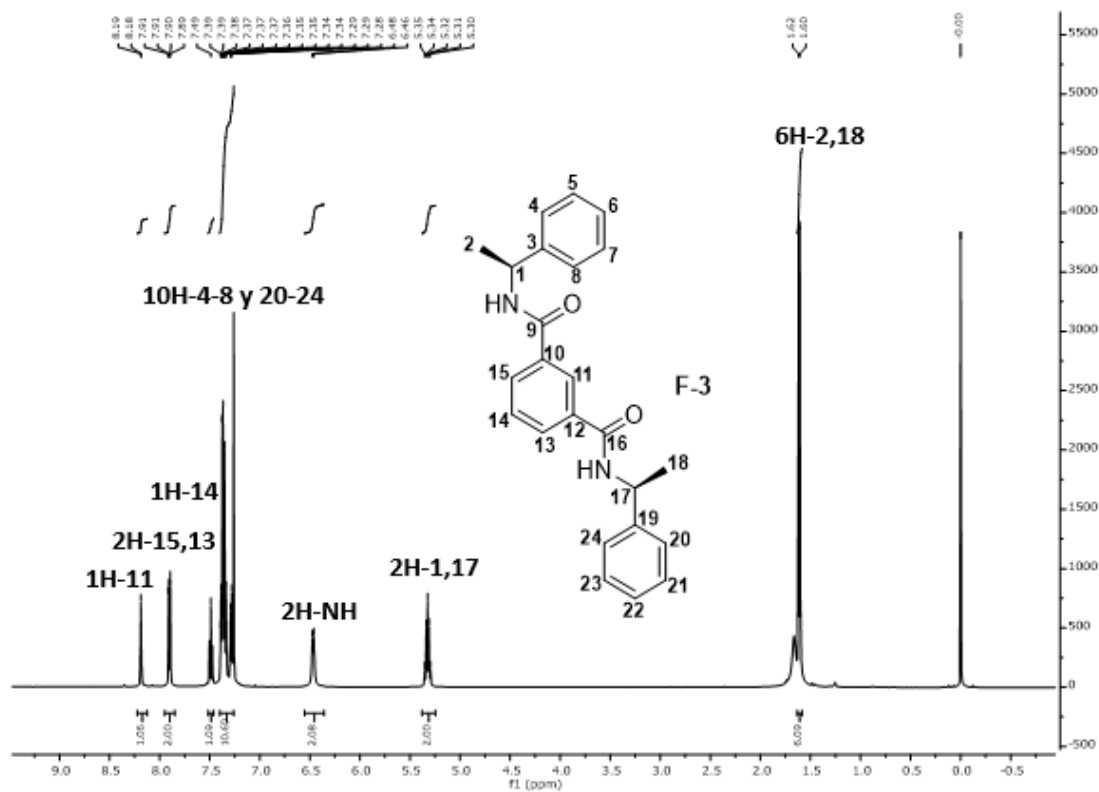


Espectro 4. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **F-2**.

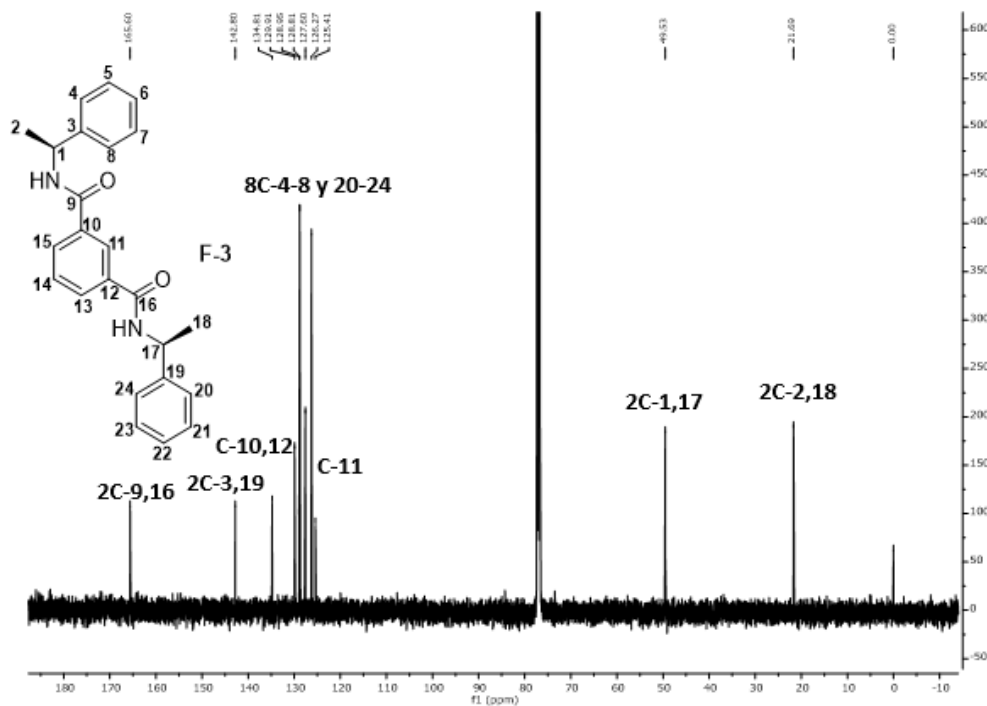
Síntesis de *N1, N3-bis((S)-1-pheniletil)isofthalamida*, **F-3**.



A una mezcla de 0.5 ml de la amina **1** (0.47g, 3.87 mmol) y 0.56 g de carbonato de potasio (4.07 mmol) en 20 ml de diclorometano, se adicionó gota a gota una solución del cloruro de ácido **4** (0.40g, 1.97 mmol) en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, hexano/AcOEt 1:1). Posteriormente se adicionaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. Obteniendo el compuesto **F-3** como un sólido blanco en un rendimiento del 96% (0.70 g).

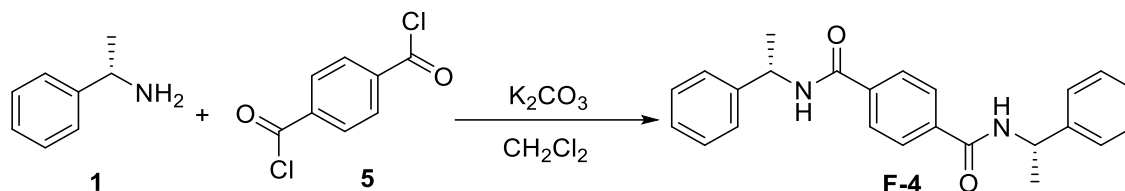


Espectro 5. RMN¹H (500 MHz) del compuesto F-3.



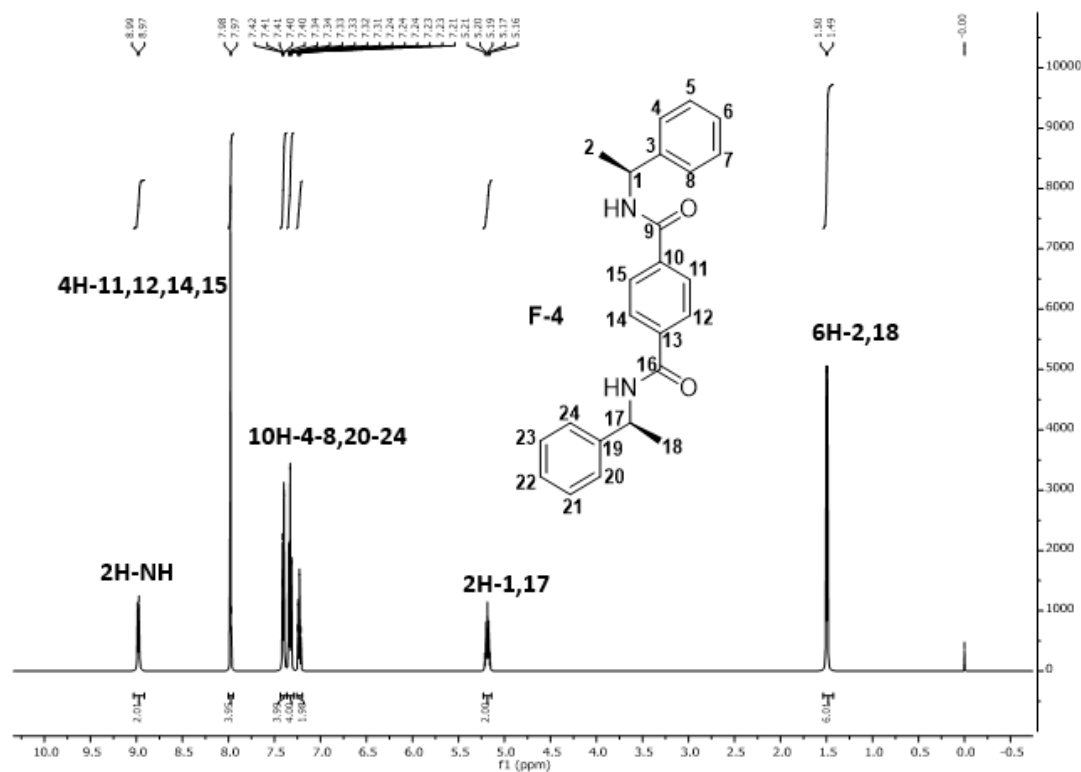
Espectro 6. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto F-3.

Síntesis de N1,N4-bis((S)-1-feniletil)tereftalamida, F-4.

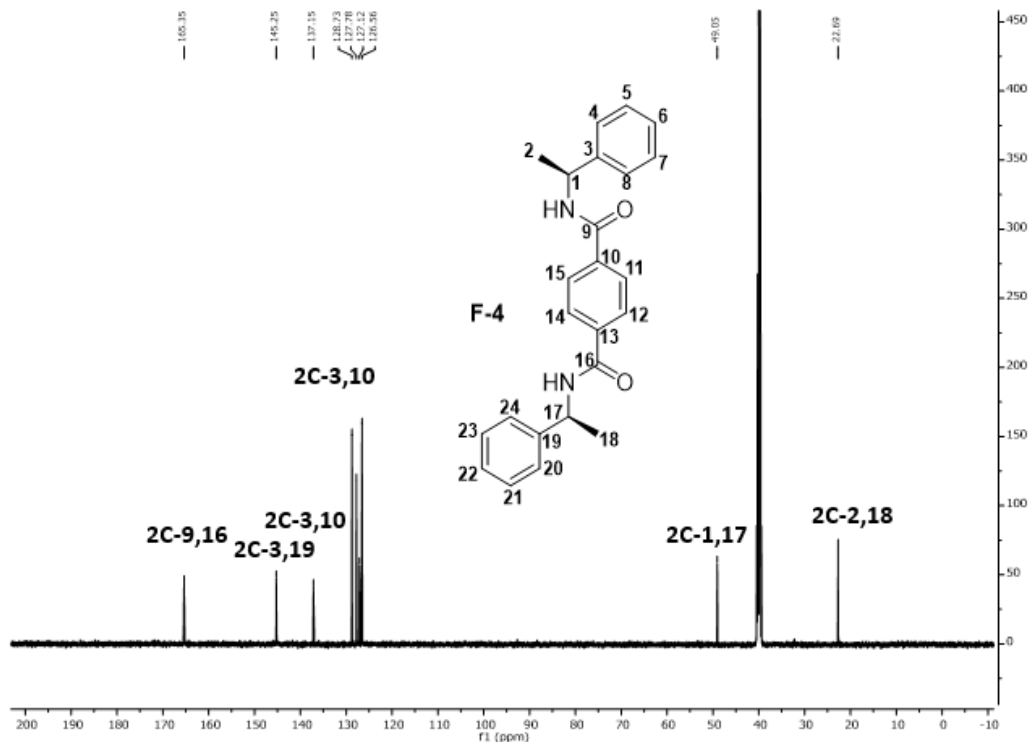


80% rend.

A una mezcla de 0.50 ml de la amina **1** (0.47g, 3.87 mmol) y 0.56 g de carbonato de potasio (4.07 mmol) en 40 ml de diclorometano, se adicionó gota a gota una solución del cloruro de ácido **5** (0.40g, 1.97 mmol) en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 6 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , hexano/ $AcOEt$ 1:1). Posteriormente se filtró el sólido y se realizaron lavados con agua. El sólido se secó a 60 °C obteniendo el compuesto **F-4** como un sólido blanco en un rendimiento del 80% (0.58 g).

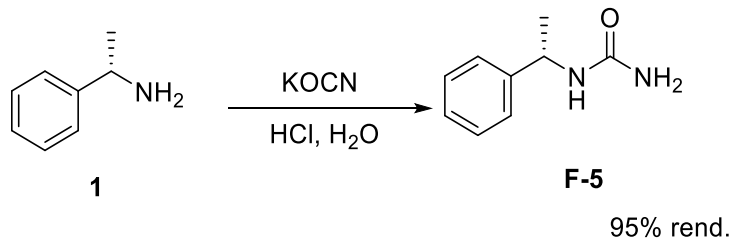


Espectro 7. RMN¹H (500 MHz) del compuesto **F-4**.

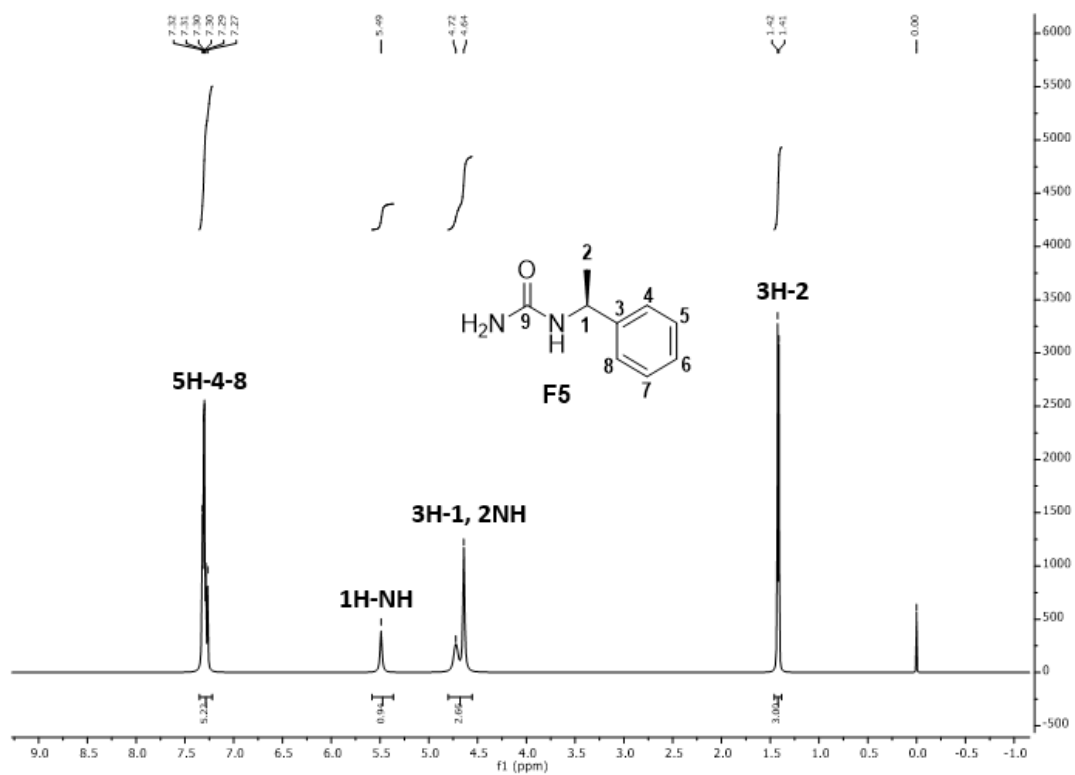


Espectro 8. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **F-4**.

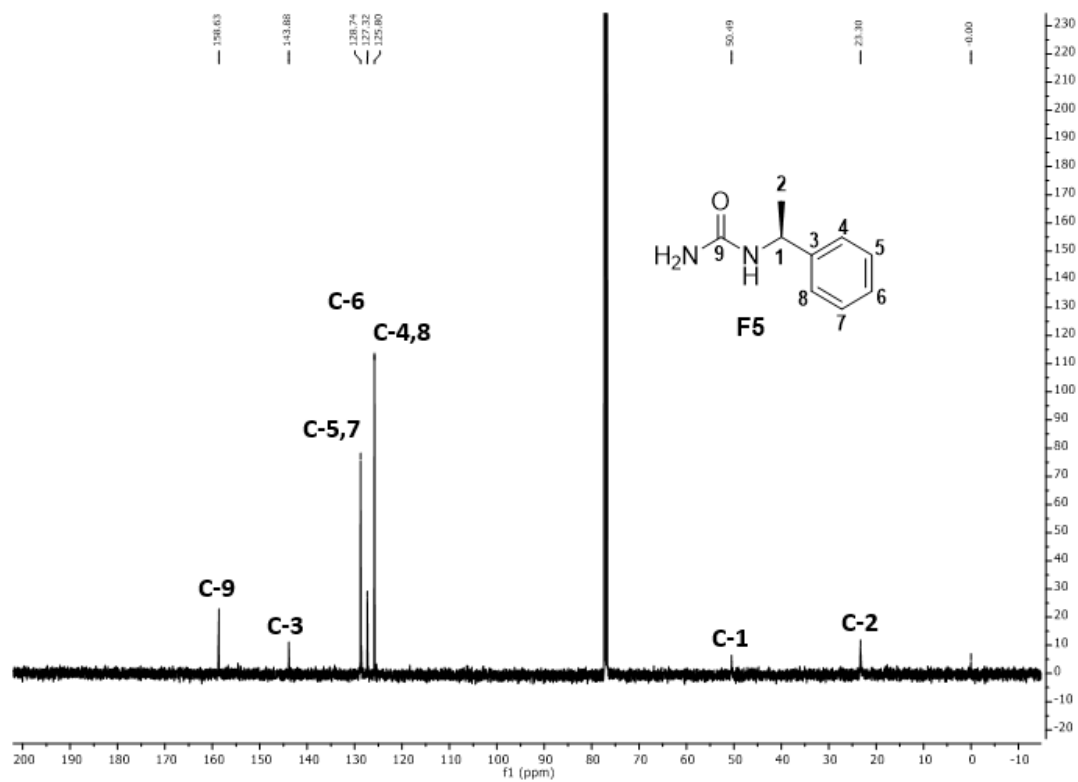
Síntesis de (S)-1-(1-feniletil)urea, **F-5**.



A una mezcla de la amina **1** (1.00 g, 8.25 mmol) en agua (4 mL) y 8.50 mL de HCl 1 N se adicionaron 3.34 g de cianato de potasio (41.26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó el medio con una solución saturada de NaHCO₃. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 30 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 8:2) obteniendo el compuesto **F-5** como un sólido blanco en un rendimiento del 95% (1.28 g).

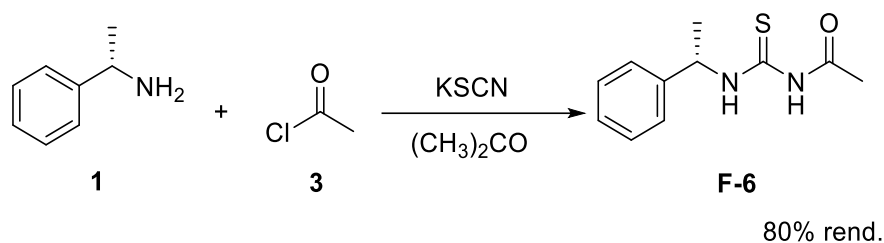


Espectro 9. RMN¹H (500 MHz) del compuesto F-5.



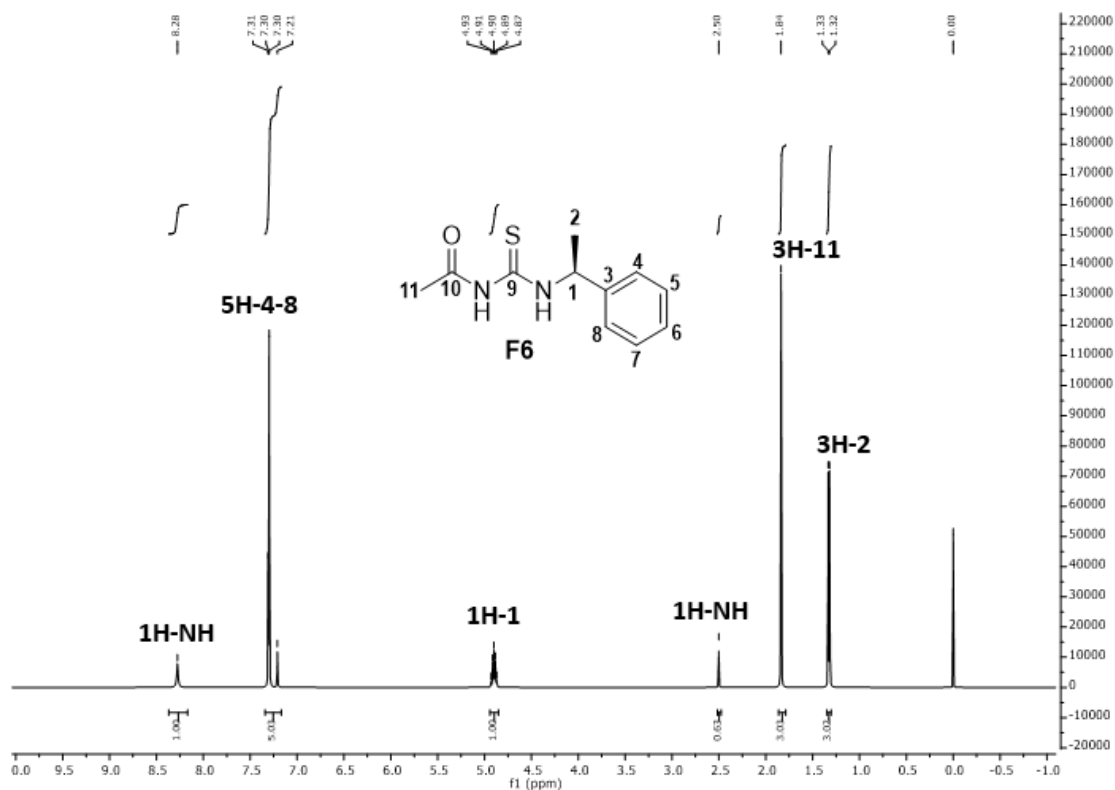
Espectro 10. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto F-5.

Síntesis de (S)-N-((1-feniletil)carbamoil)acetamida, F-6.

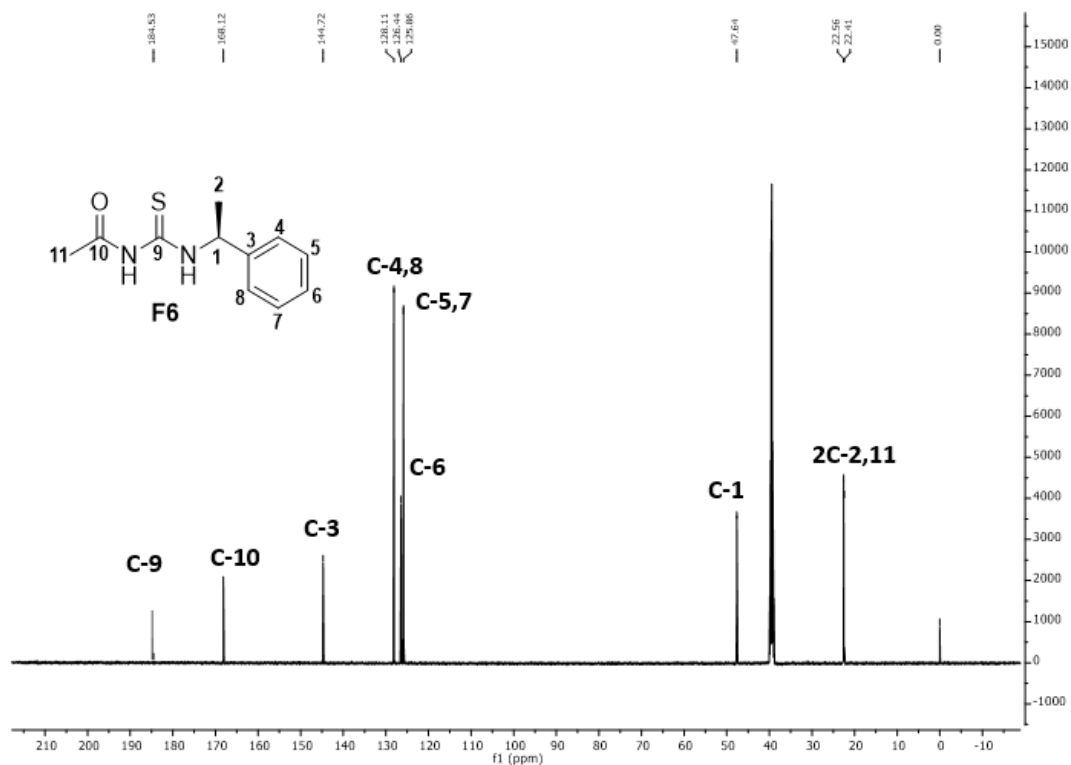


A una solución de tiocianato de potasio (0.94 g 9.69 mmol) en acetona (20 mL) a 0 °C se adicionaron lentamente 0.69 ml del cloruro de ácido **3** (0.76 g, 9.69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 1 hora, después de ese tiempo se agregaron 0.50 ml de la amina **1** (0.47 g 3.87 mmol) y se mantuvo en agitación durante toda la noche. El disolvente fue evaporado, se agregaron 10 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/ AcOEt 8:2) obteniendo el compuesto **F-6** como un sólido en un rendimiento del 80% (0.68 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de ^1H y ^{13}C .

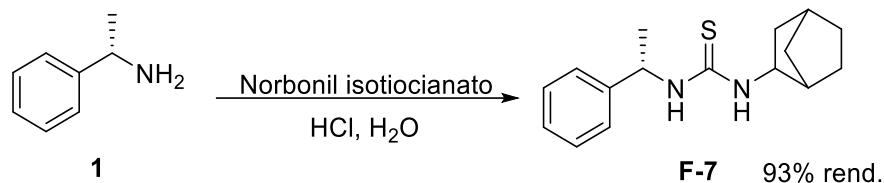


Espectro 11. RMN¹H (500 MHz) del compuesto F-6.



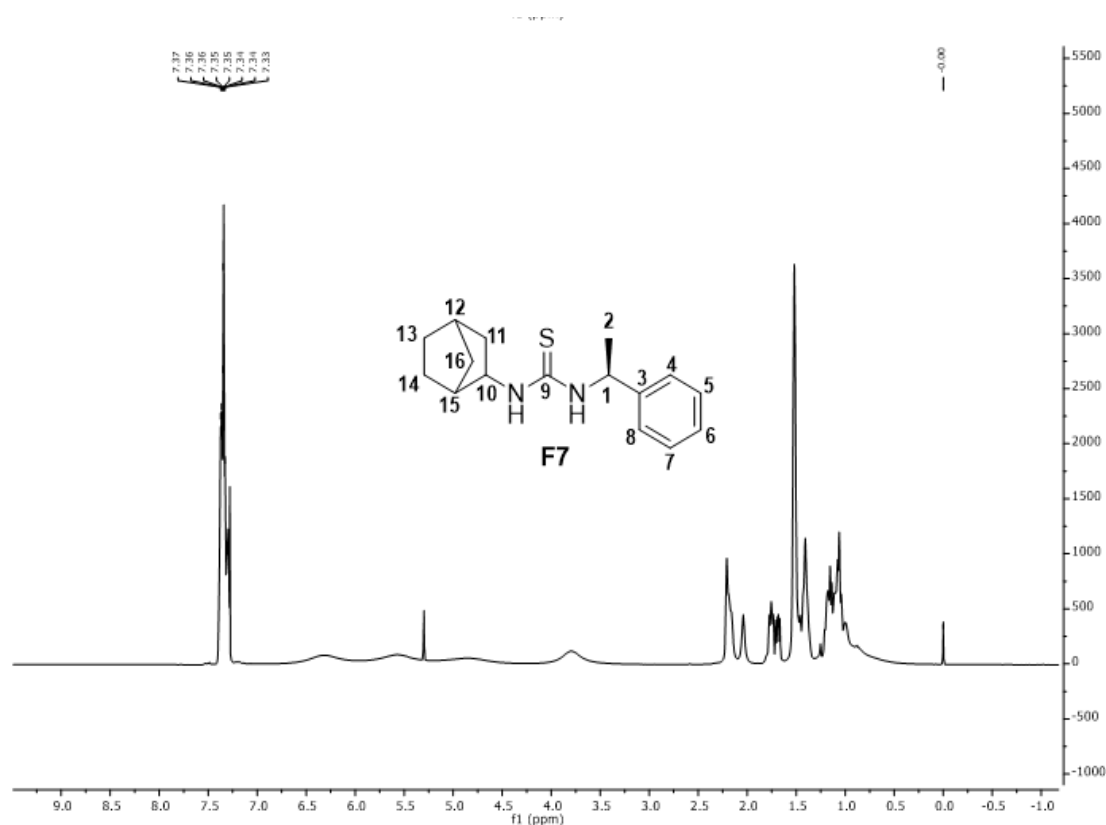
Espectro 12. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto F-6.

Síntesis de 1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-((S)-1-feniletil)tiourea, F-7.



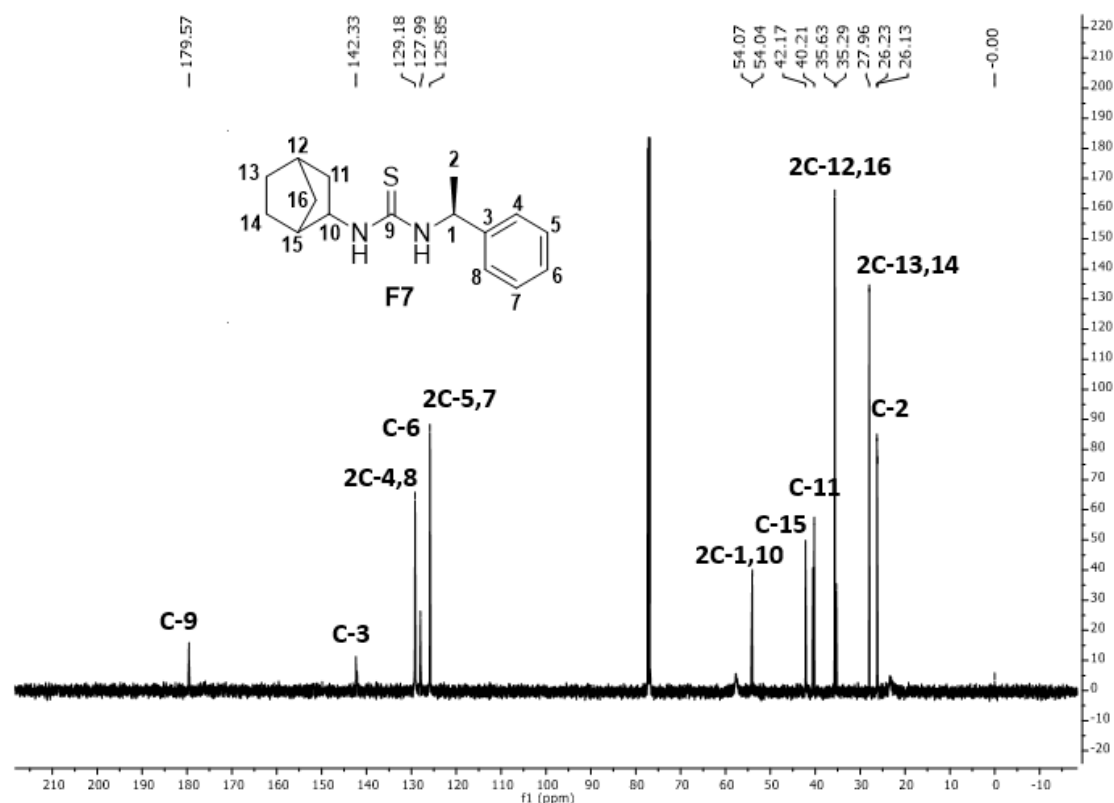
A una mezcla de la amina **1** (0.47 g, 3.87 mmol) en 3 ml de agua y 5 ml de HCl 1 N, se adicionaron 1.78 g de norbonil isotiocianato (1.78 g, 11.63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó el medio con una solución saturada de NaHCO₃. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 7:3) obteniendo el compuesto **F-7** como un sólido blanco en un rendimiento del 93% (0.98 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de ¹H y ¹³C.



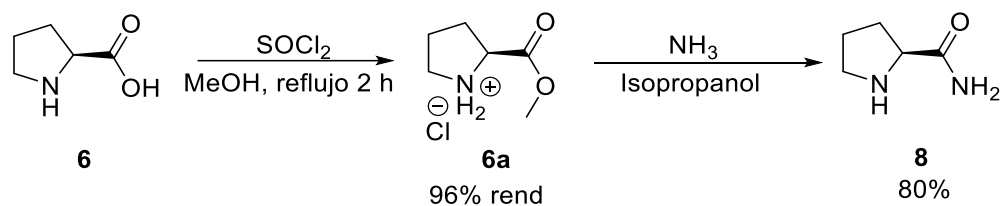
Espectro 13. RMN¹H (500 MHz) del compuesto **F-7**.

No se asignan señales en el espectro de ^1H del compuesto **F-7** debido a equilibrio rotamérico.



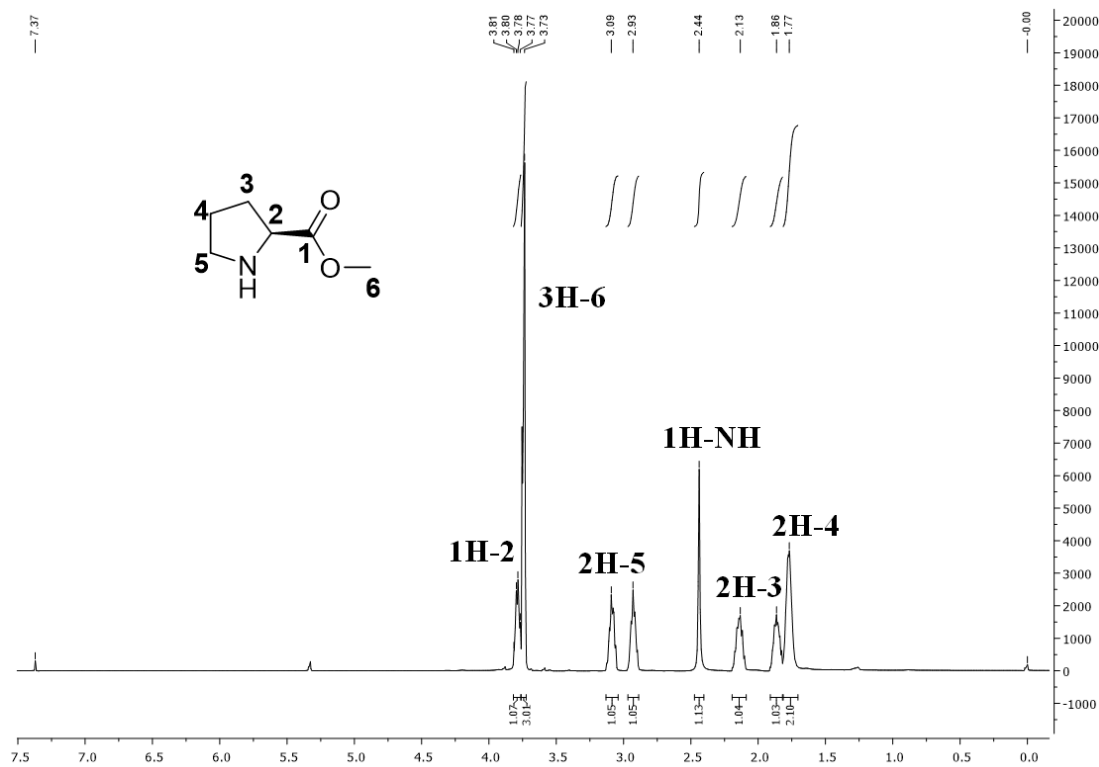
Espectro 14. RMN ^{13}C (125 MHz) del compuesto **F-7**.

Síntesis de (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida, **8**.

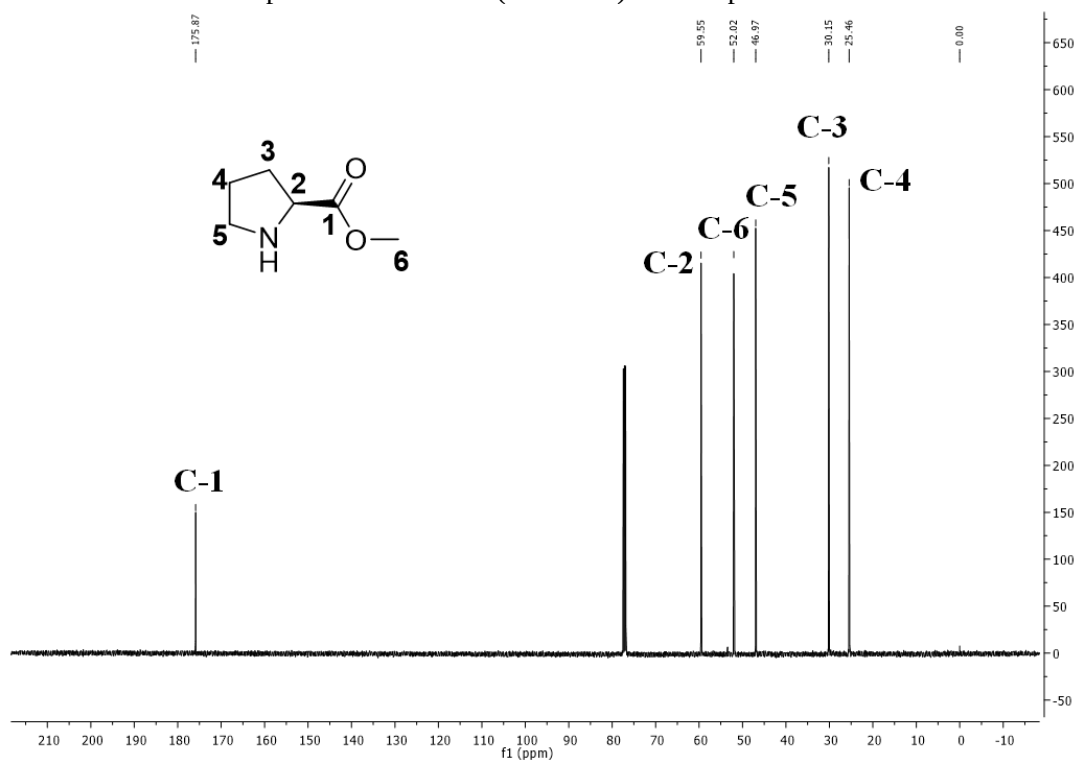


A una solución de Prolina **6** (0.20 g, 1.73 mmol) en MeOH a 0 °C se agregó lentamente 0.18 ml de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo por 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , AcOEt). Entonces, el disolvente fue evaporado a presión reducida (MeOH). El compuesto **6a** se obtuvo en un rendimiento del 95% (0.27 g).

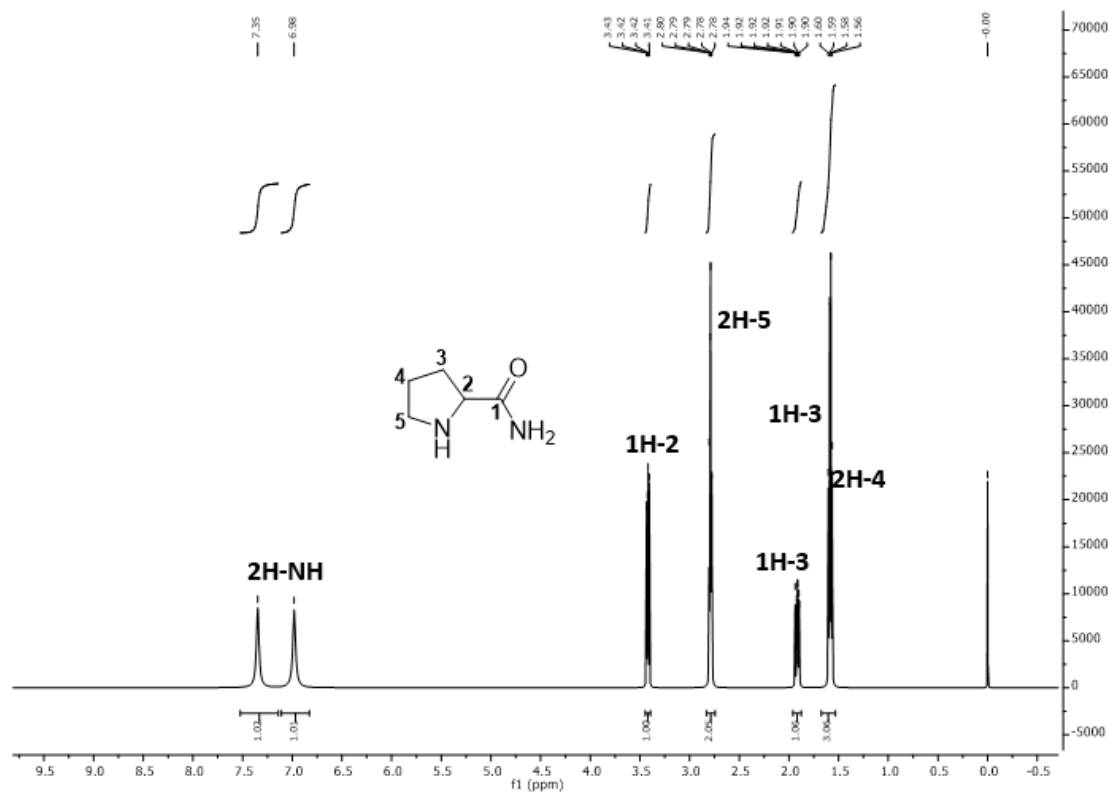
El crudo de reacción se utilizó para la siguiente etapa, la cual consistió en disolver el compuesto **6a** en 20 ml de isopropanol, a esta mezcla se burbujeo amoníaco a -10 °C durante 24 horas, entonces se calentó a reflujo durante 3 horas obteniendo el compuesto **8** después de evaporar el disolvente en un rendimiento del 80% (0.17 g).



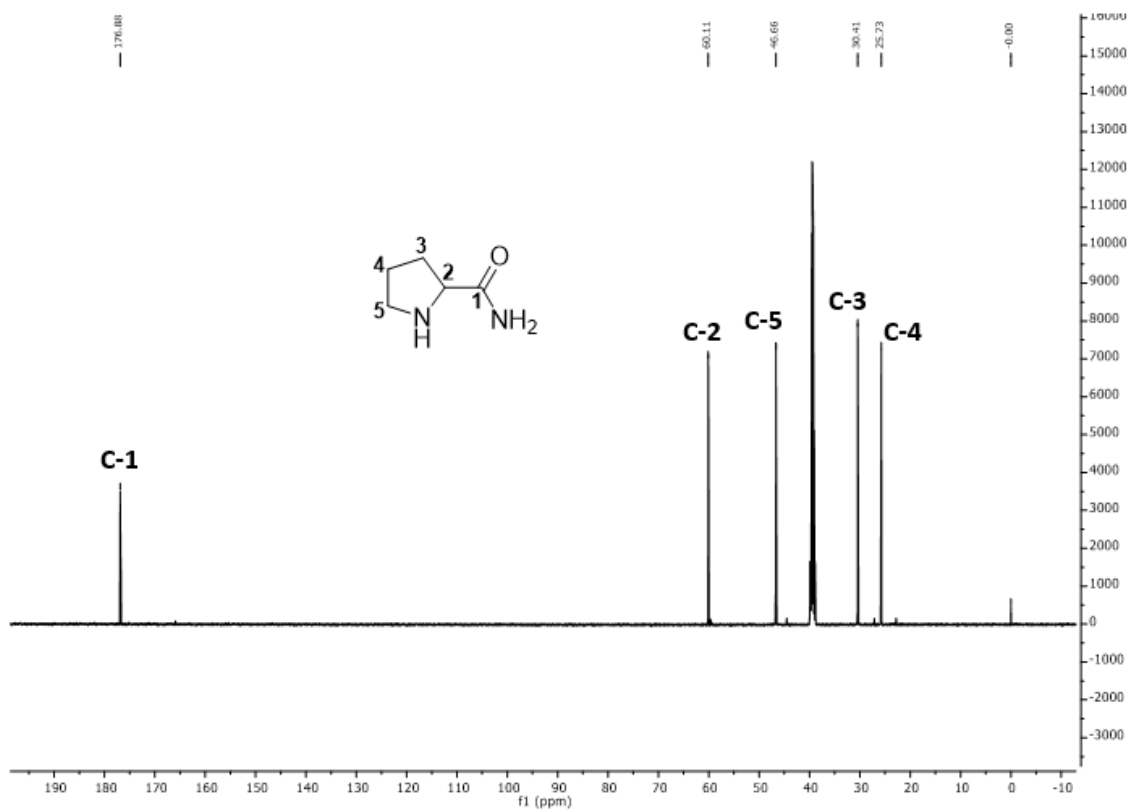
Espectro 15. RMN¹H (500 MHz) del compuesto **6a**.



Espectro 16. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **6a**.

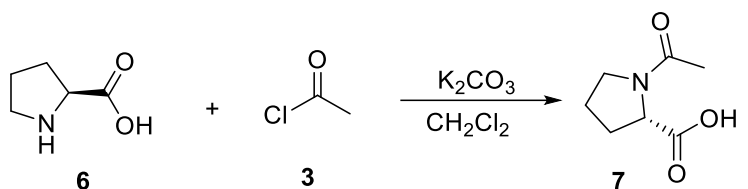


Espectro 17. RMN¹H (500 MHz) del compuesto **8**.



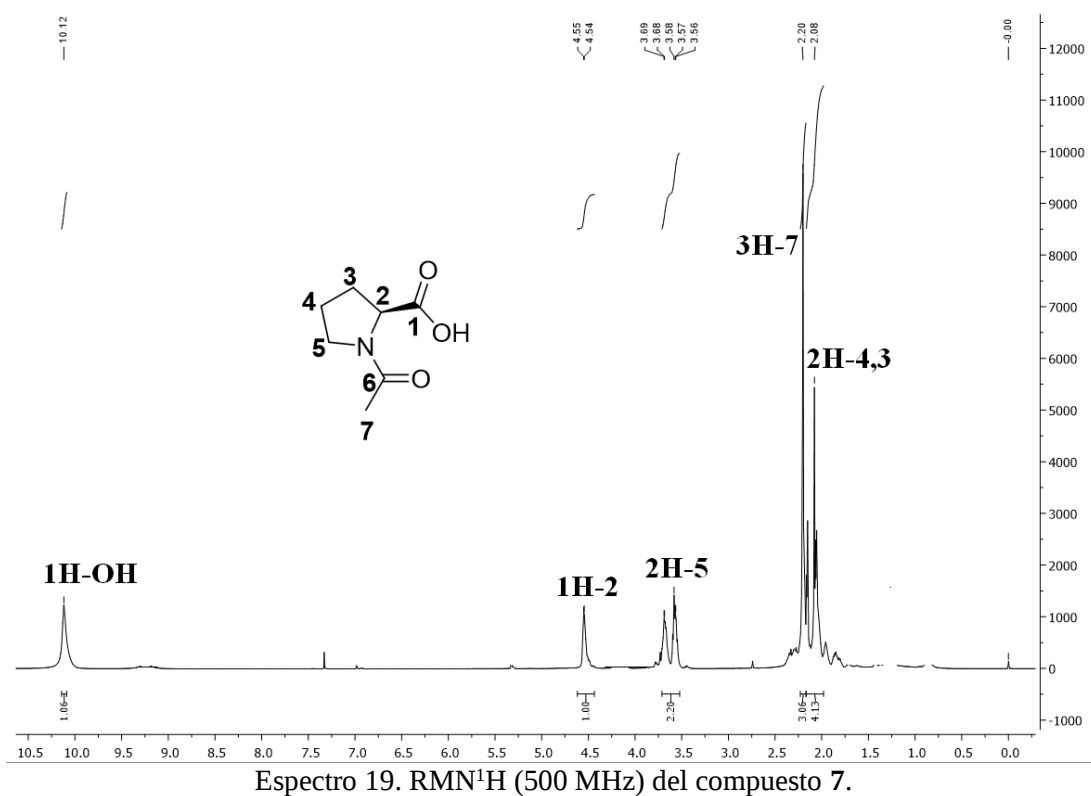
Espectro 18. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **8**.

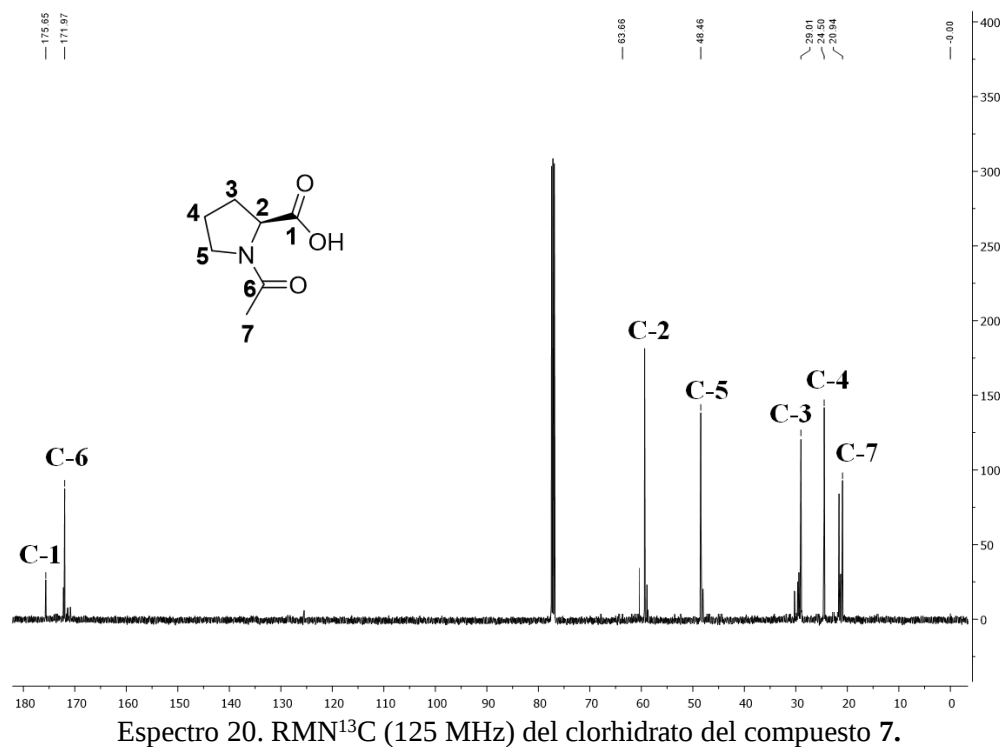
Síntesis de acetil L-prolina, 7.



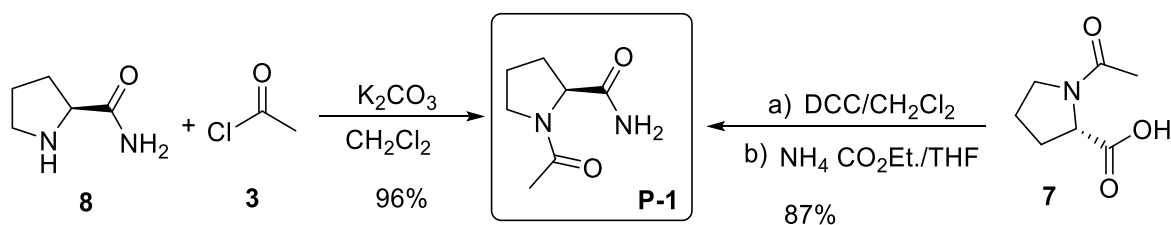
Cuantitativo

A una solución de prolina **6** (0.30 g, 2.60 mmol) y carbonato de potasio (2.73 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se adicionaron lentamente 0.19 ml del cloruro de ácido **3** (0.21 g, 2.73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). Se agregaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente obteniendo el compuesto **7** en un rendimiento cuantitativo (0.40 g).





Síntesis de (S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamida, P-1



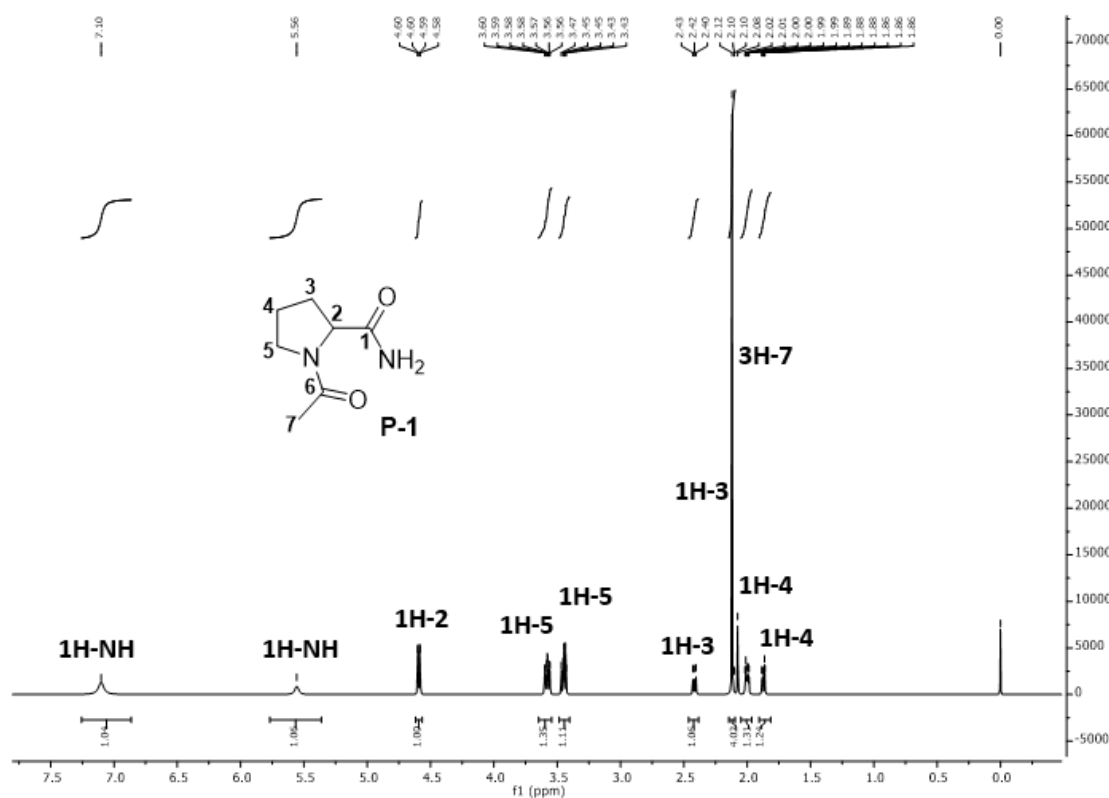
Método 1

A una mezcla del compuesto **8** (0.15 g, 1.31 mmol) y carbonato de potasio (0.21 g, 1.57 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se adicionaron lentamente 0.11 ml del cloruro de ácido **3** (0.12 g, 1.57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, AcOEt). Se agregaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente obteniendo el compuesto **P-1** en un rendimiento del 96% (0.19 g).

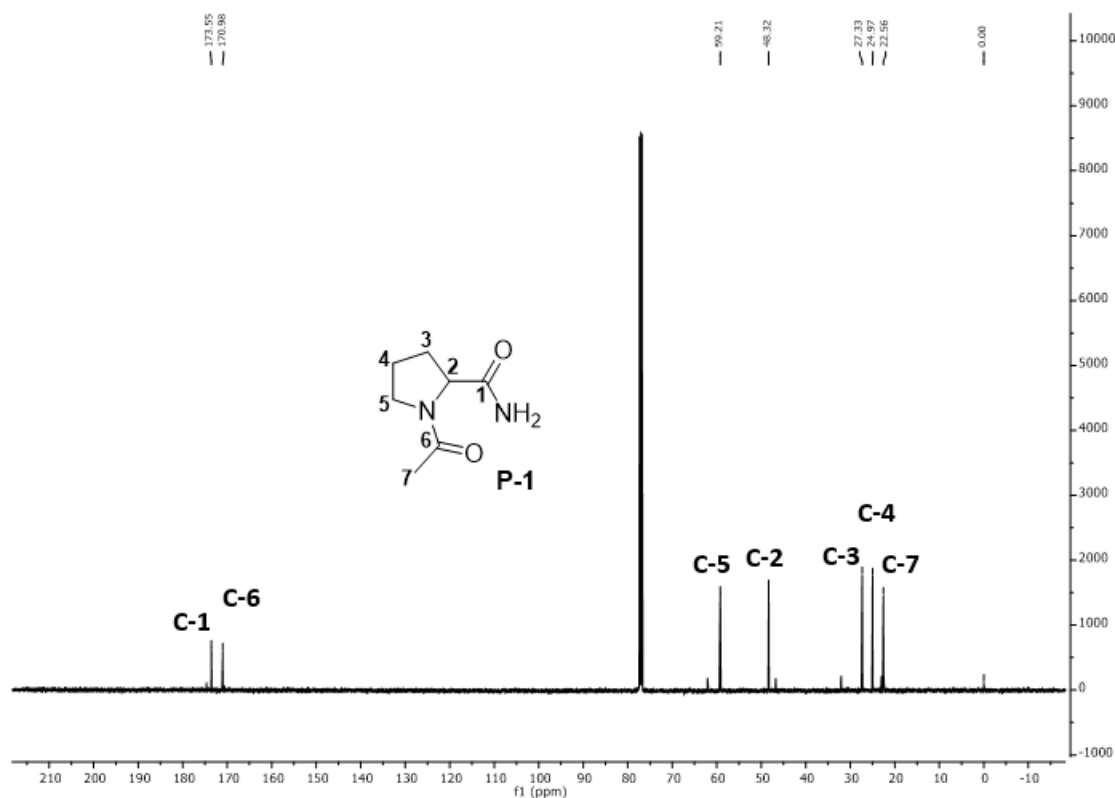
Método 2

Una solución del compuesto **7** (0.15 g, 0.95 mmol) y diciclohexilcarbodiimida DCC (0.19g 0.09 mmol) en diclorometano (25 mL) se mantuvo en agitación durante 1 hora, después de este tiempo se evaporó el disolvente, se agregaron 40 ml de THF y se enfrió a 0 °C, entonces 0.43 gramos de propionato de amonio fueron agregados (4.77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima. El compuesto **P-1** fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt) obteniéndolo en un rendimiento del 87% (0.12 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de ¹H y ¹³C.

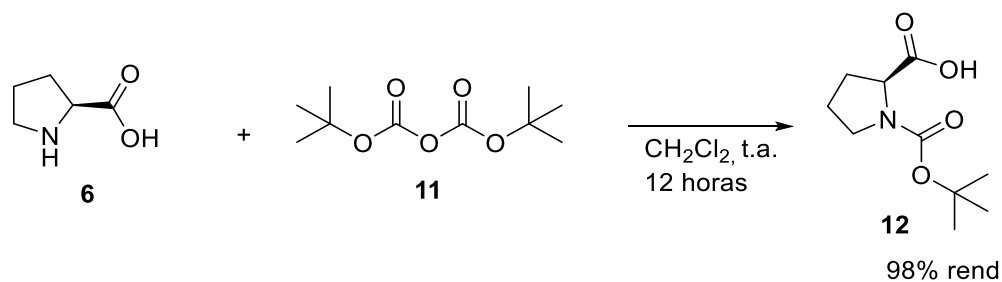


Espectro 21. RMN¹H (500 MHz) del compuesto **P-1**.



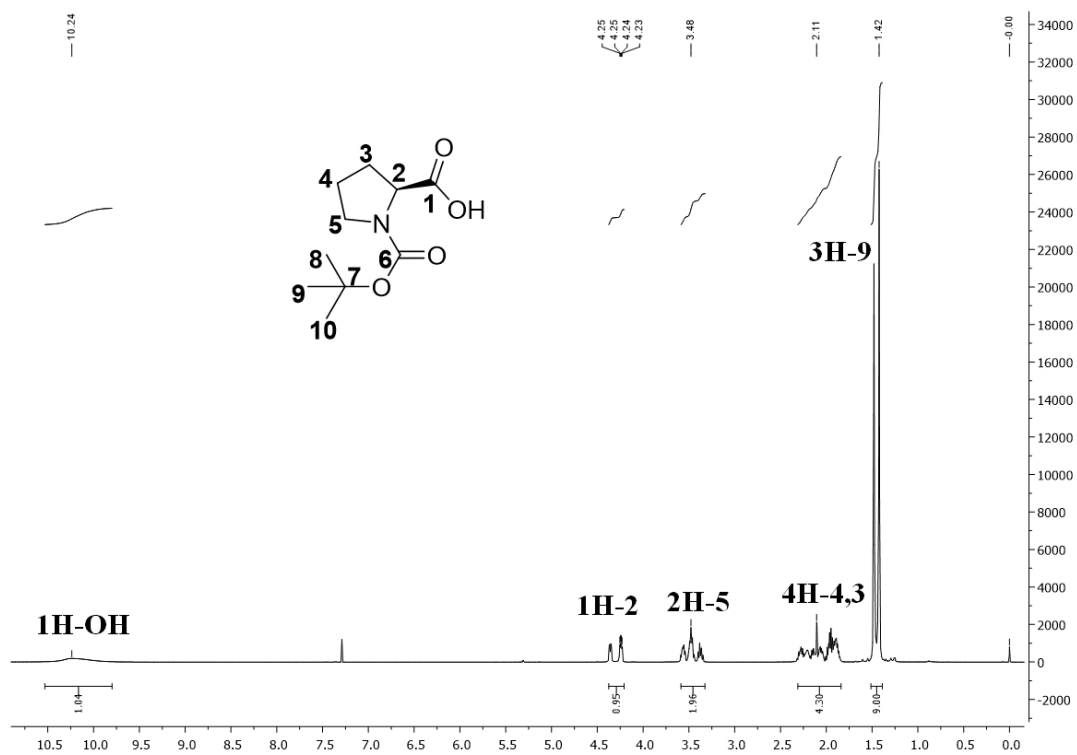
Espectro 22. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **P-1**.

Síntesis de (*tert*-butoxycarbonyl)-L-prolina, **12**.

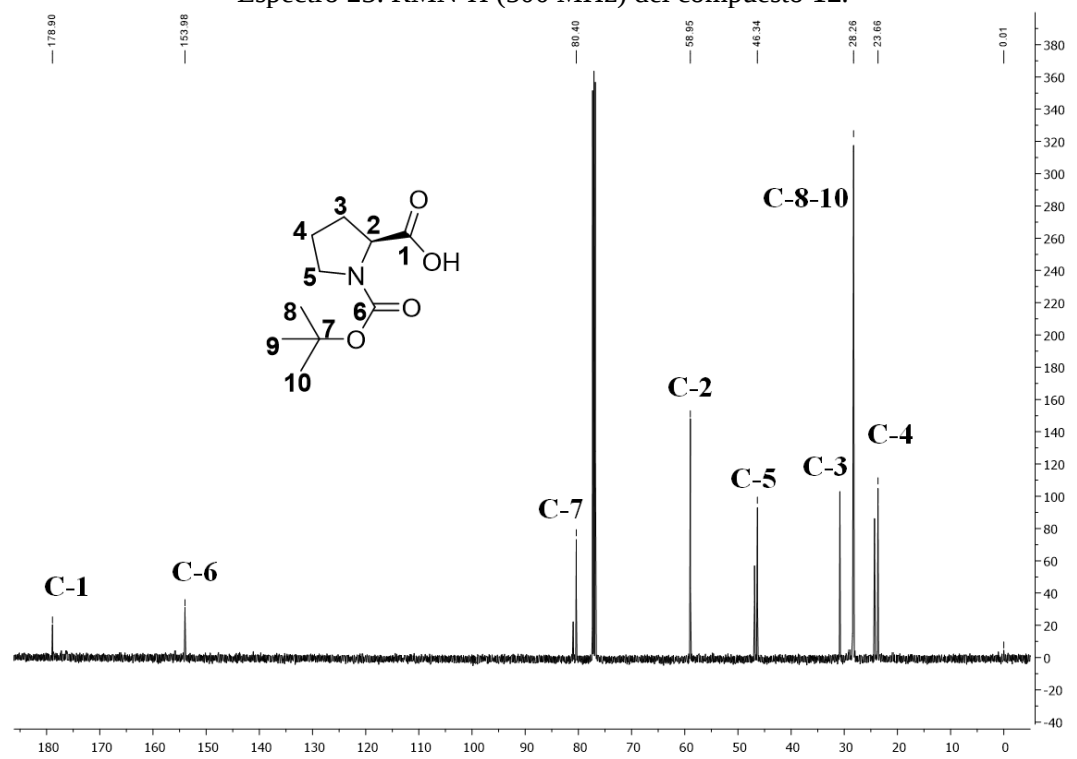


A una solución de prolina **6** (0.20 g, 1.73 mmol) en diclorometano se adiciono 1 ml de diterbutildicarbonato **11** (0.94 g, 4.34 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante toda la noche. Se purifico mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 8:2) obteniendo el compuesto **12** como un sólido blanco en un rendimiento del 98% (0.36 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de ¹H y ¹³C.

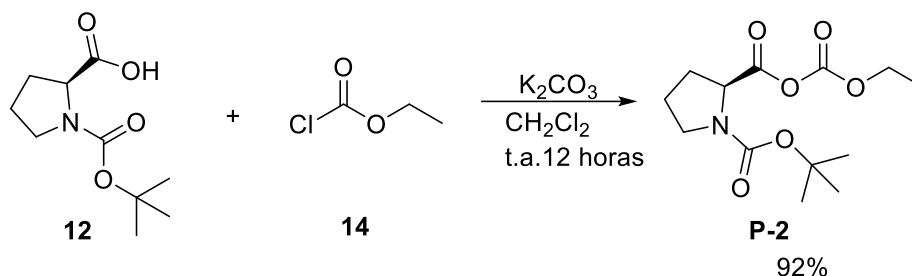


Espectro 23. RMN¹H (500 MHz) del compuesto 12.



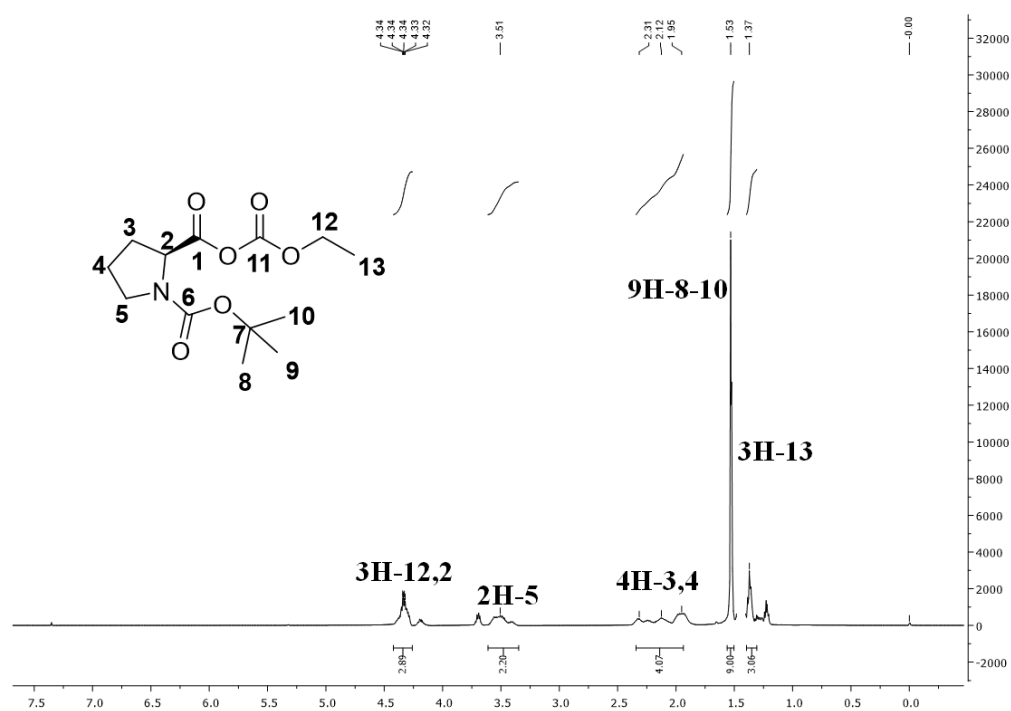
Espectro 24. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto 12.

Síntesis del anhídrido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico(etil carbonico), P-2.

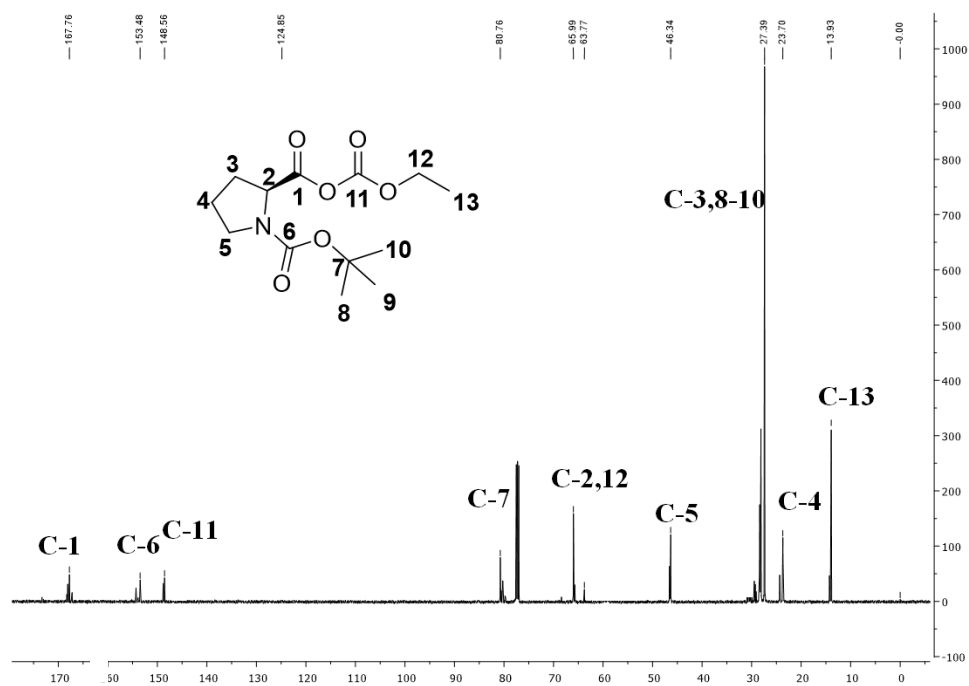


A una mezcla del compuesto **12** (0.30 g, 1.39 mmol) y 0.23 g de carbonato de potasio (1.67 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se adicionaron lentamente 0.13 ml de cloroformiato de etilo **14** (0.15 g, 1.67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , hexano/ $AcOEt$). Se agregaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente obteniendo el compuesto **P-2** en un rendimiento del 92% (0.36 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de 1H y ^{13}C .

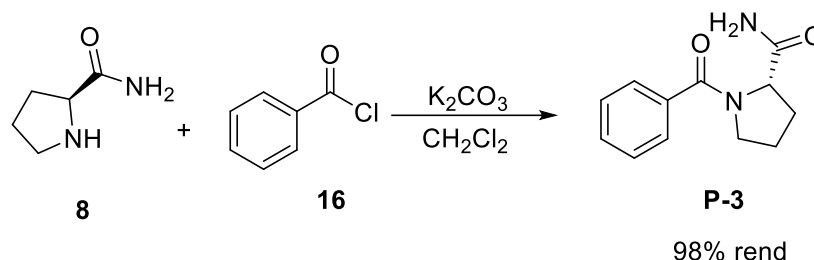


Espectro 25. RMN^1H (500 MHz) del compuesto P-2.

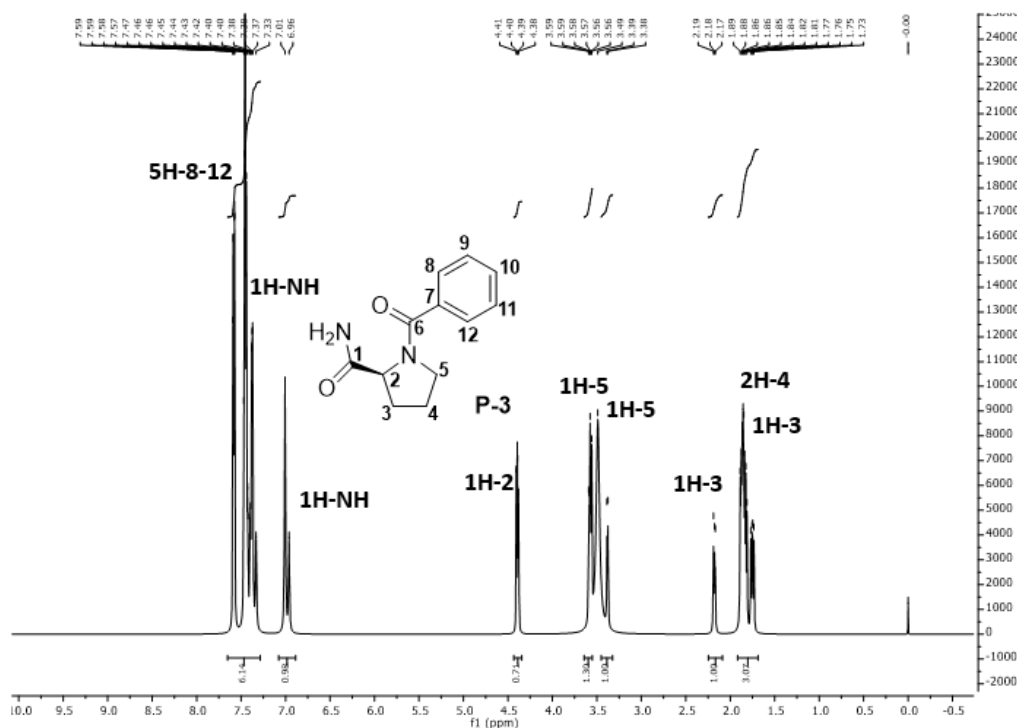


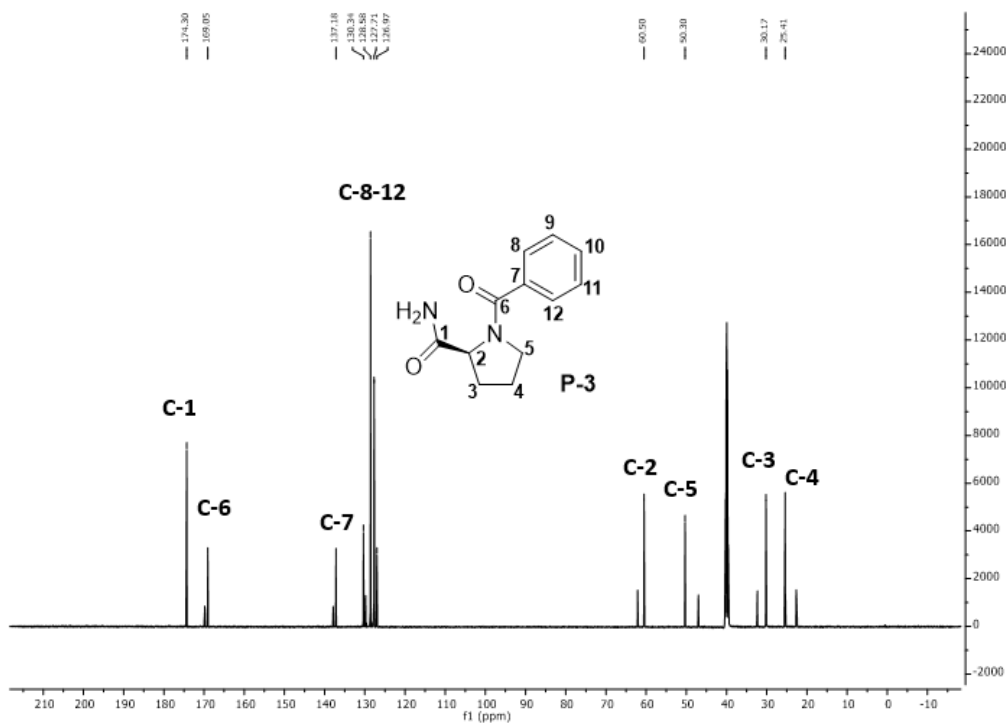
Espectro 26. RMN^{13}C (125 MHz) del compuesto P-2.

Síntesis de (S)-1-benzoilpirrolidin-2-carboxamida, P-3.



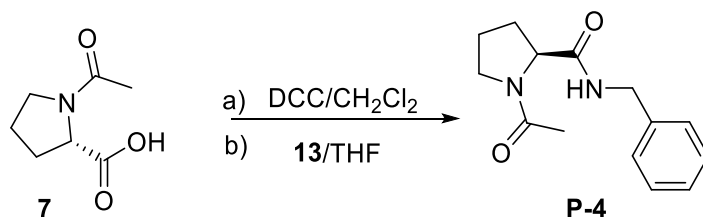
A una mezcla del compuesto **8** (0.30 g, 2.62 mmol) y 0.43 g carbonato de potasio (3.15 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se adicionaron lentamente 0.36 ml del cloruro **16** (0.44 g, 3.15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, hexano/AcOEt). Se agregaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente obteniendo el compuesto **P-3** en un rendimiento del 98% (0.56 g).



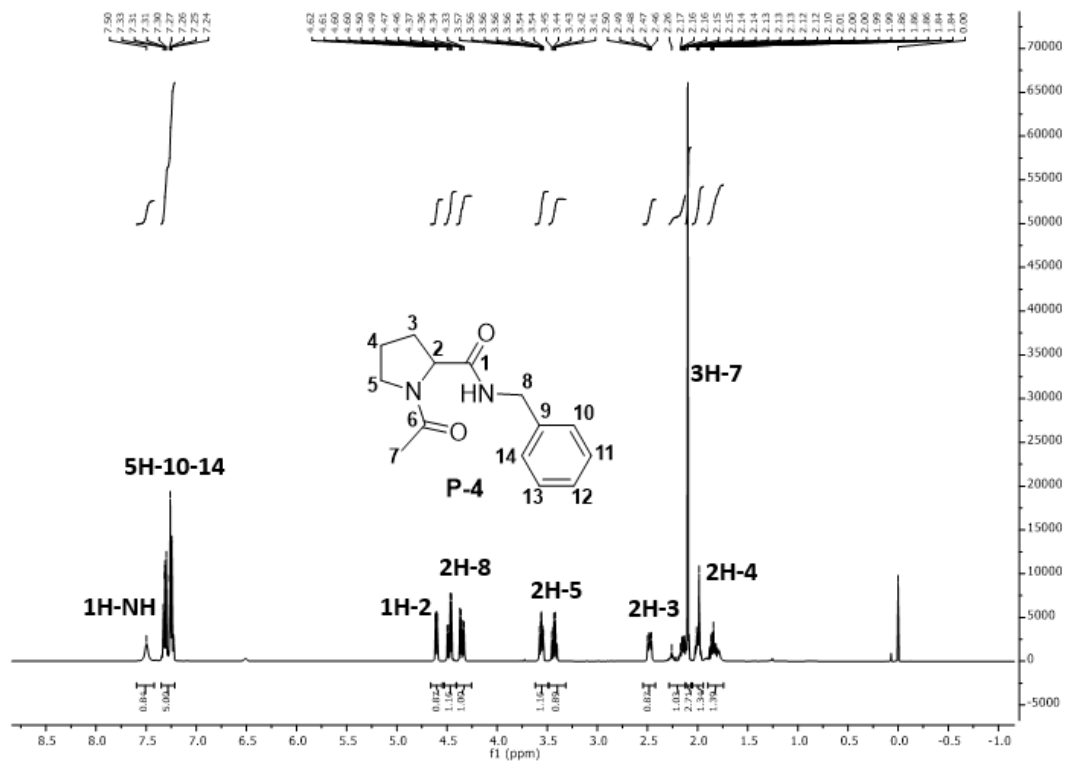


Espectro 28. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **P-3**.

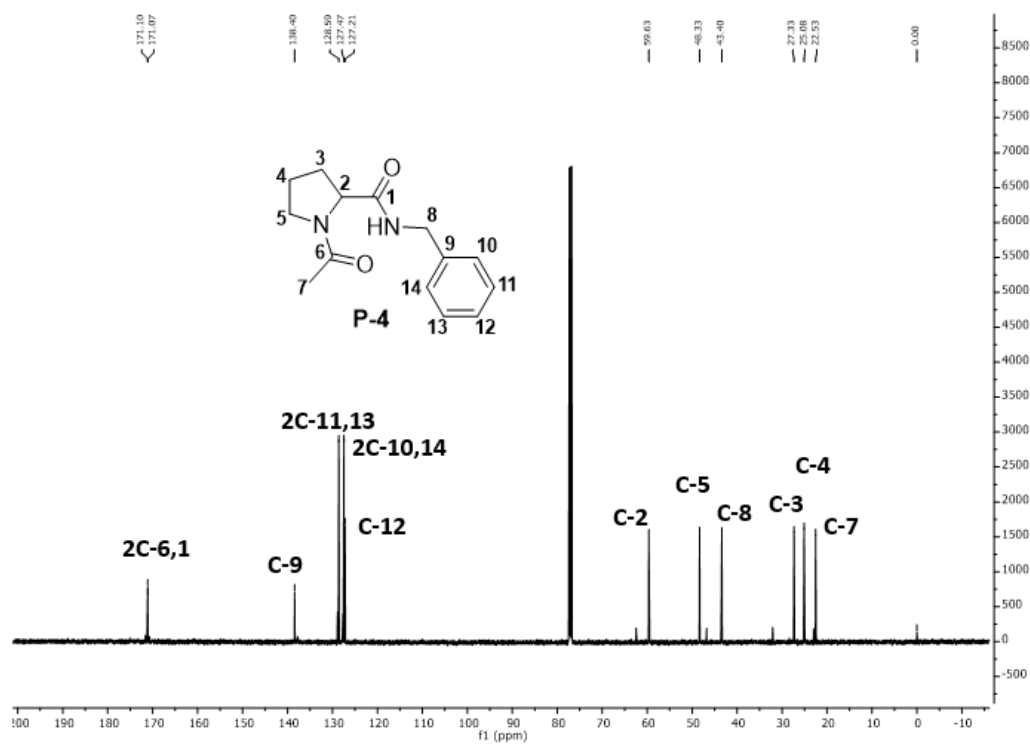
Síntesis de (*S*)-1-acetil-*N*-benzilpirrolidin-2-carboxamida, **P-4**.



Una solución del compuesto **7** (0.20 g, 1.27 mmol) y 0.26 g de diciclohexilcarbodiimida (DCC, 1.27 mmol) en diclorometano (25 mL) se mantuvo en agitación durante 1 hora, después de este tiempo se evaporó el disolvente, se agregaron 40 mL de THF y se enfrió a 0 °C, entonces 0.16 mL de bencilamina **13** fueron agregados (0.16 g, 1.52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima. El compuesto **P-4** fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt) obteniéndolo en un rendimiento del 82% (0.25 g).

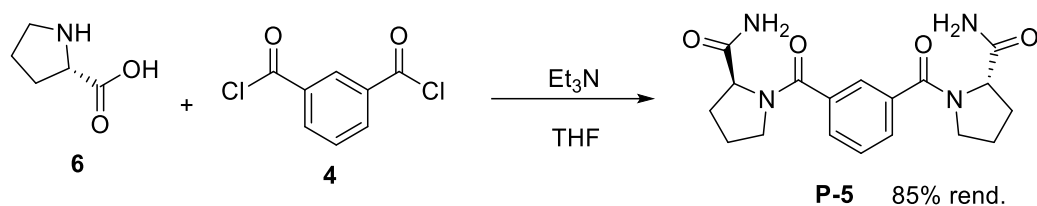


Espectro 29. RMN¹H (500 MHz) del compuesto P-4.

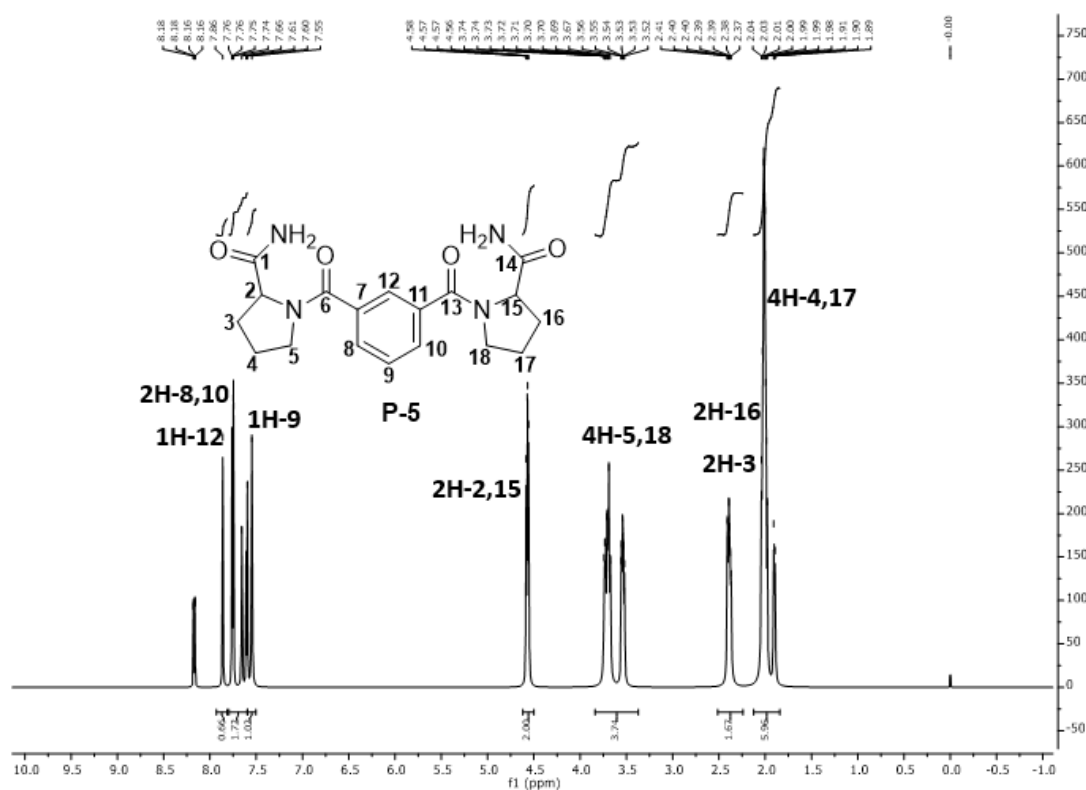


Espectro 30. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto P-5.

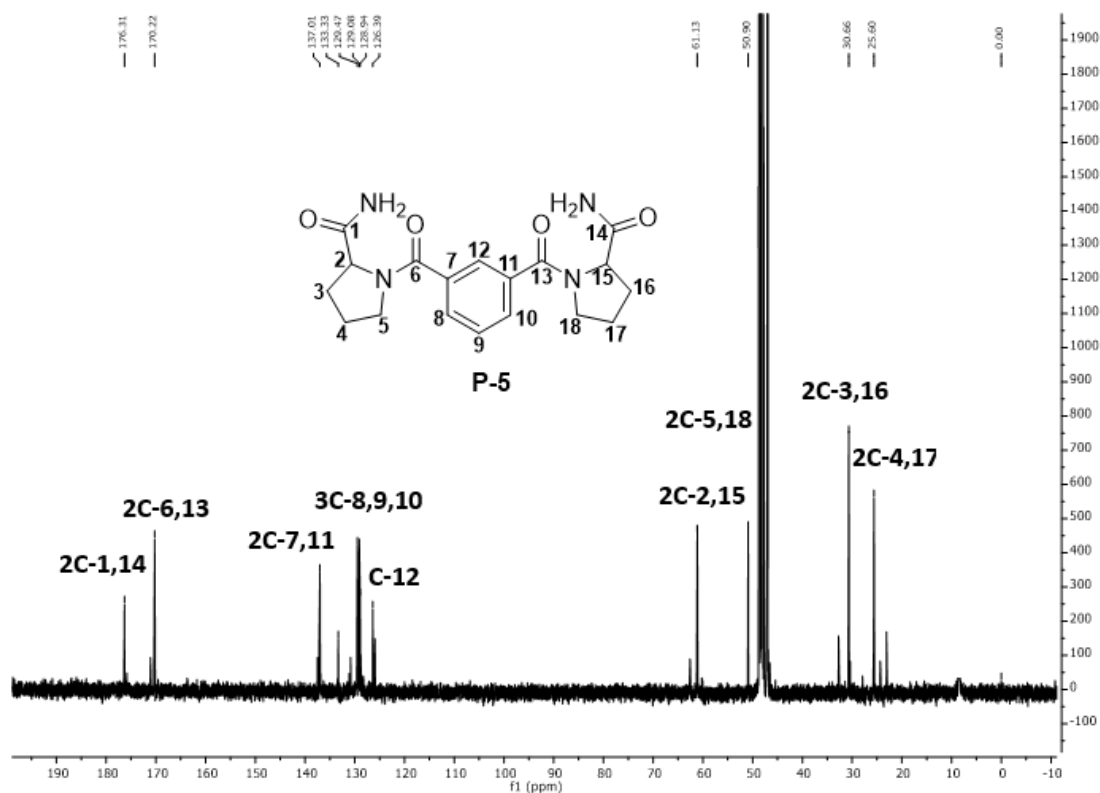
Síntesis de (2*S*,2'*S*)-1,1'-isoftaloilbis(pirrolidin-2-carboxamida), **P-5**.



A una mezcla de prolina **6** (0.30 g, 2.60 mmol) y trietilamina en tetrahidrofurano (20 mL) se adicionaron durante 40 min. 0.25 g del cloruro **4** (1.27 mmol) distribuidos en 5 porciones. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, hexano/AcOEt). El disolvente fue evaporado a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 8:2) obteniendo el compuesto **P-5** como un sólido blanco en un rendimiento del 85% (0.38 g).

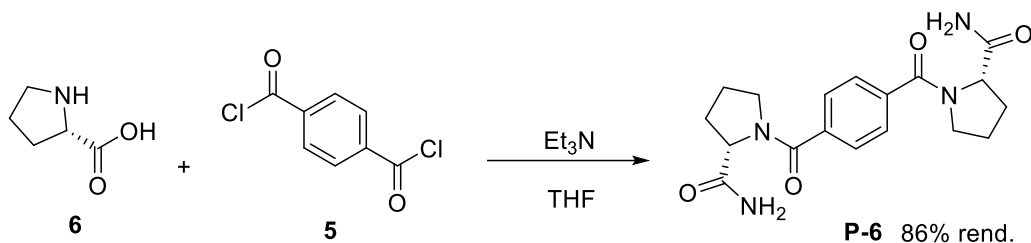


Spectro 31. RMN¹H (500 MHz) del compuesto **P-5**.

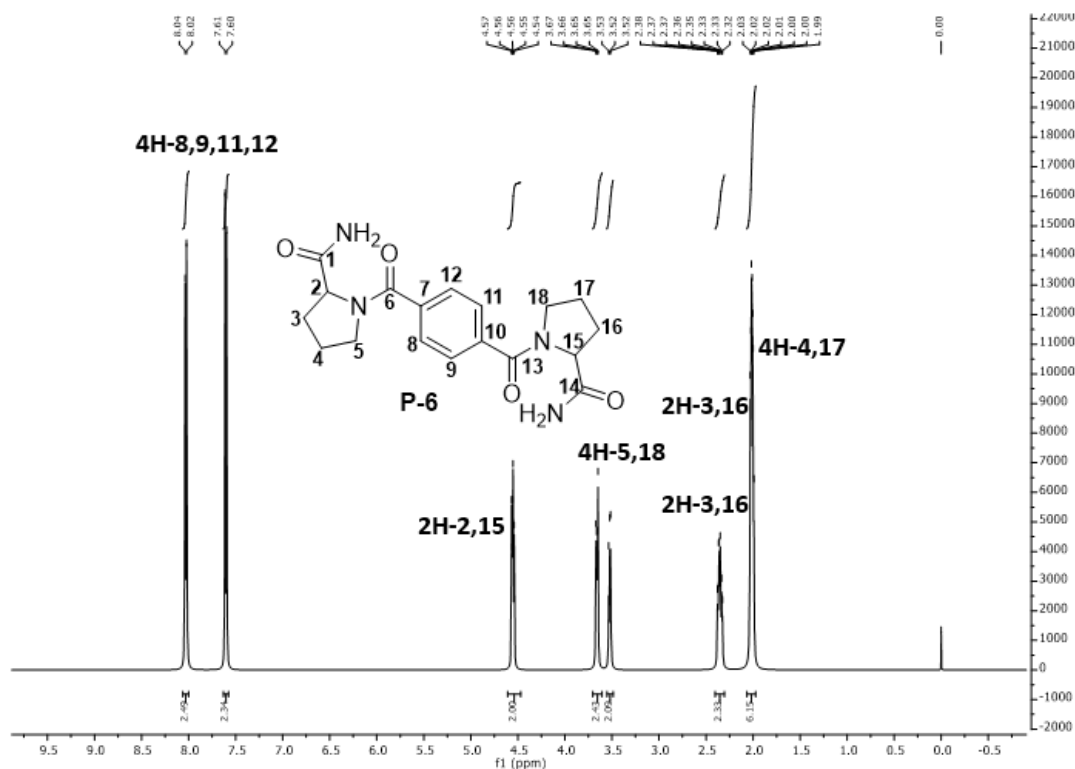


Espectro 32. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **P-5**.

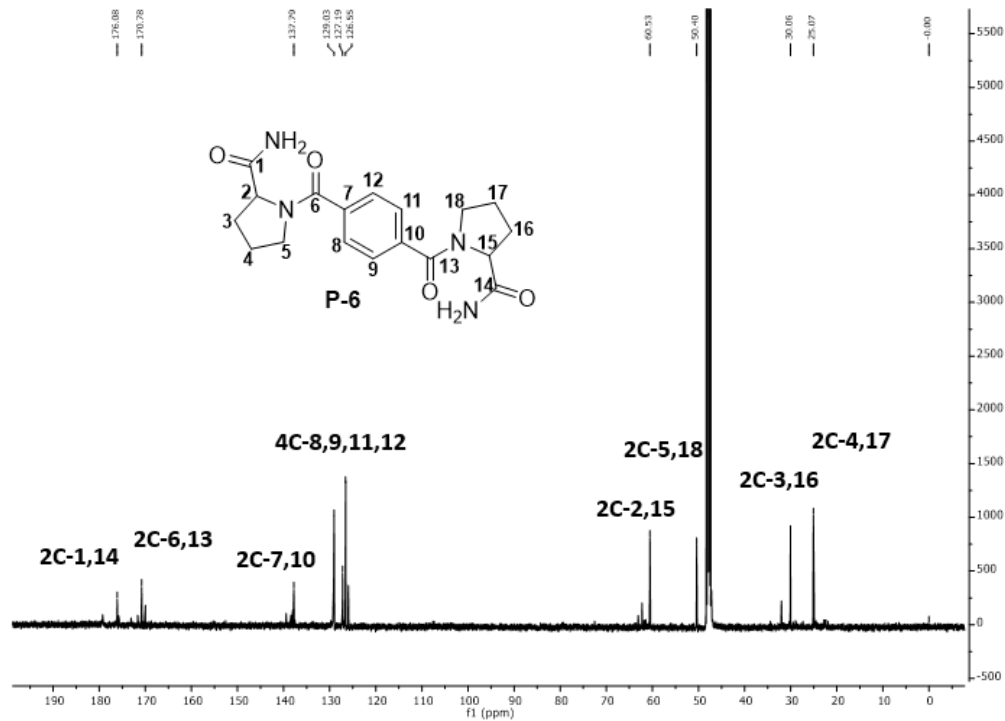
Síntesis de (2*S*,2'*S*)-1,1'-tereftaloilbis(pirrolidin-2-carboxamida), **P-6**.



A una mezcla de prolina **6** (0.30 g, 2.60 mmol) y trietilamina en tetrahidrofurano (20 mL) se adicionaron durante 40 min. 0.25 g del cloruro **5** (1.27 mmol) distribuidos en 5 porciones. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO₂, hexano/AcOEt). El disolvente se evaporó a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 8:2) obteniendo el compuesto **P-6** como un sólido blanco en un rendimiento del 86% (0.39 g).

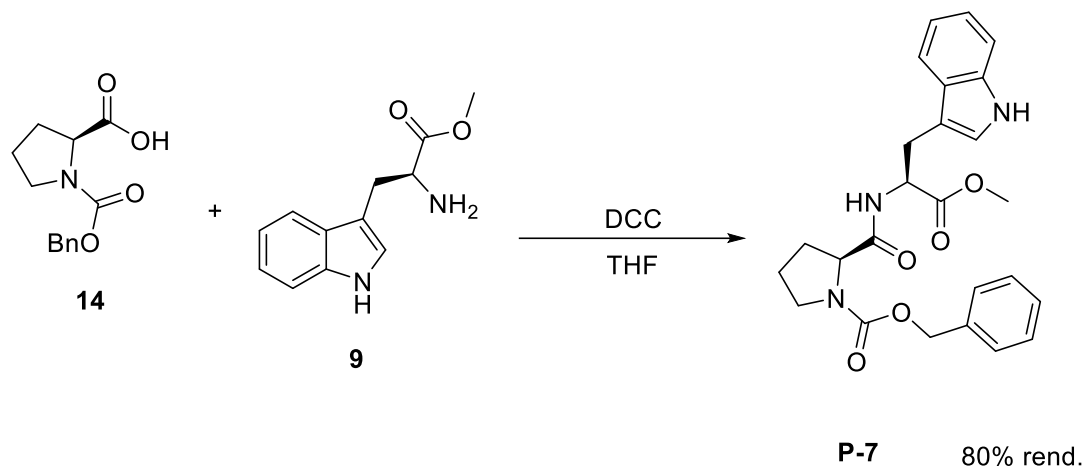


Espectro 33. RMN¹H (500 MHz) del compuesto P-6.

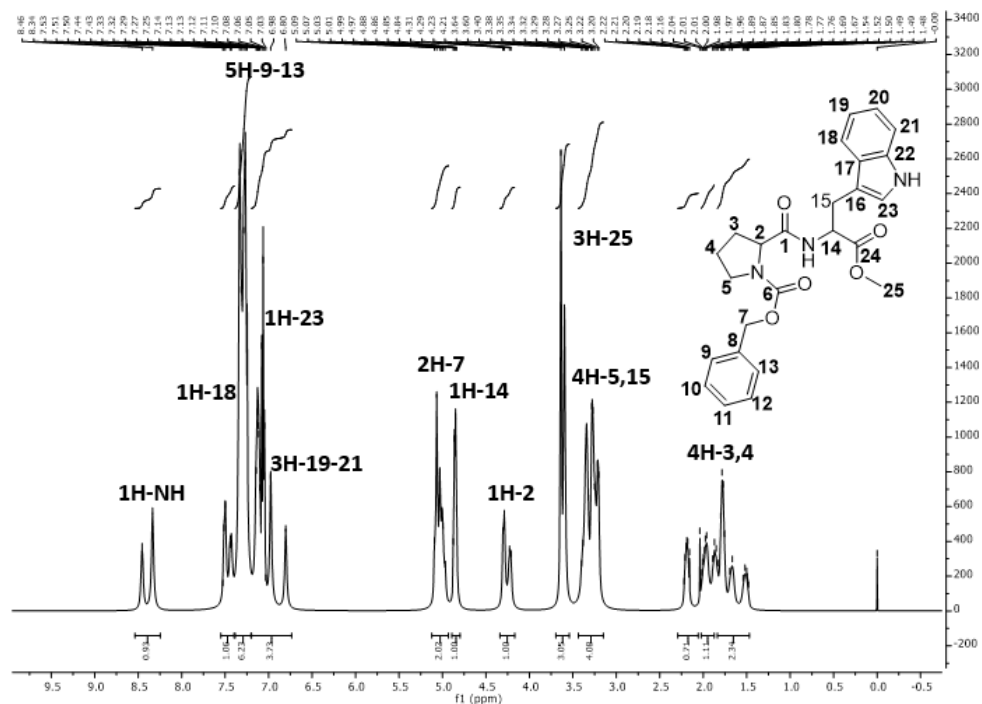


Espectro 34. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto P-6.

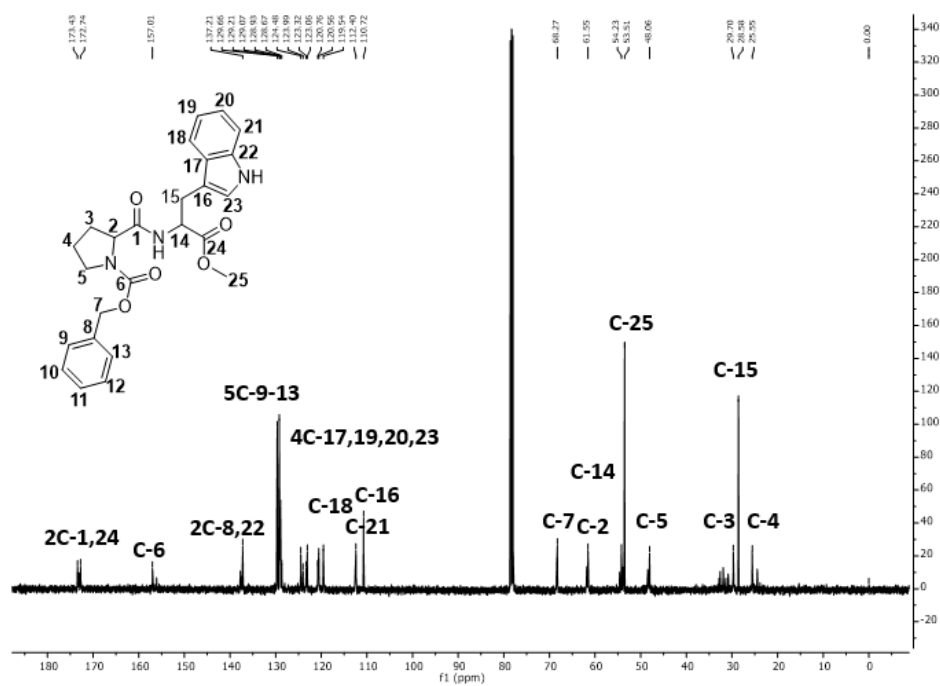
Síntesis de Bencil (S)-2-(((S)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato, P-7.



A una mezcla del compuesto **14** (0.30 g, 1.39 mmol) y 0.28 g de diciclohexilcarbodiimida DCC (1.39 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano se agregaron 0.31 g del compuesto **9** (1.46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima. El compuesto **P-4** fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/ AcOEt 2:8) obteniéndolo en un rendimiento del 80% (0.46 g).

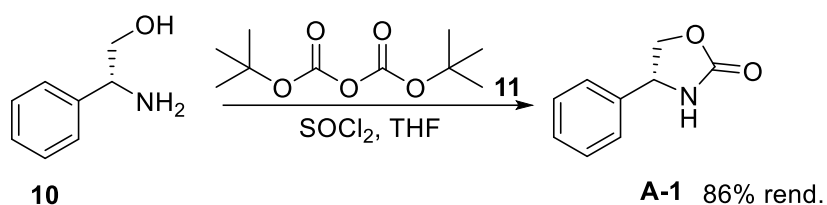


Espectro 35. RMN¹H (500 MHz) del compuesto **P-7**.



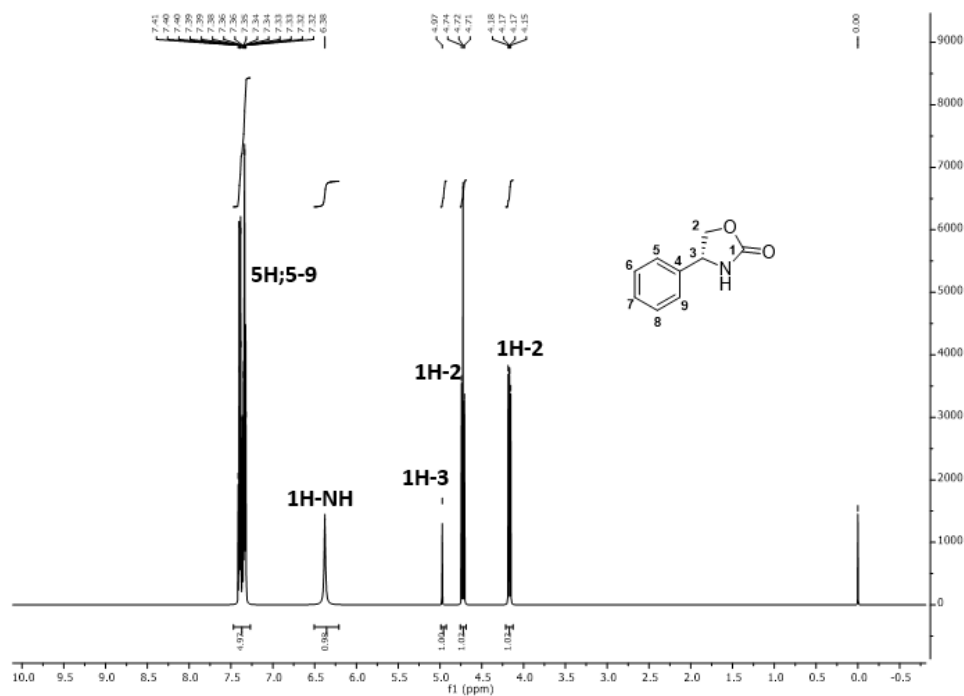
Espectro 36. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **P-7**.

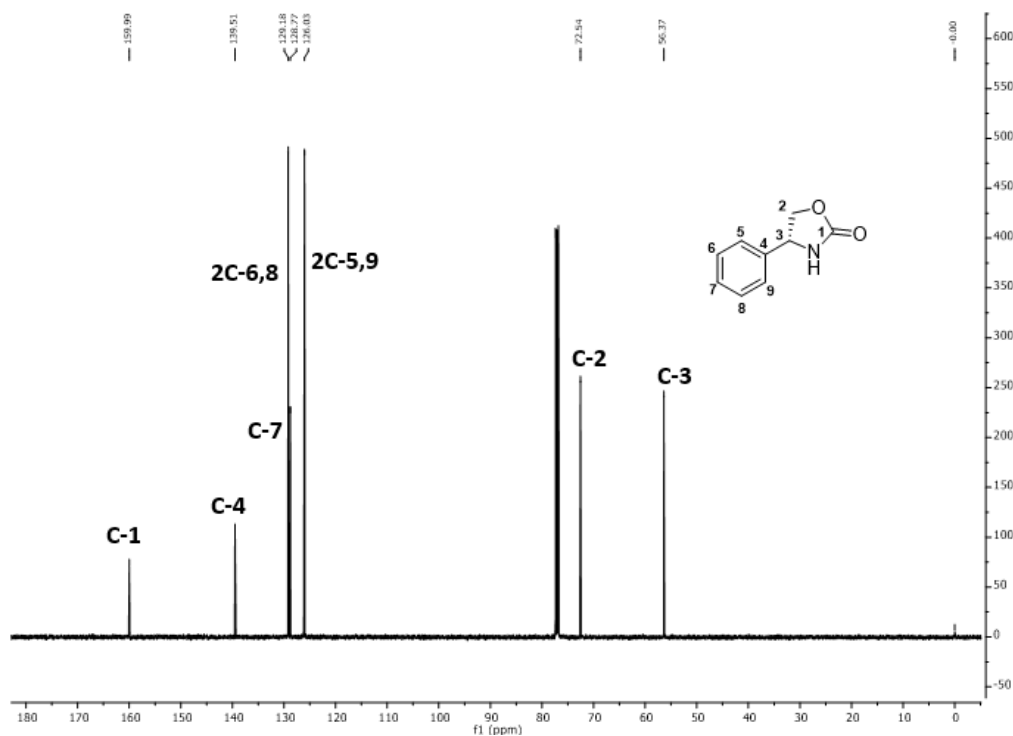
Síntesis de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona, A-1.



A una solución del compuesto **10** (0.20 g, 1.45 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano, se agregaron 0.83 ml de dterbutildicarbonato, se agito durante 30 minutos y se enfrió a 0 °C. Después de este tiempo, se agregaron 0.66 ml de cloruro de tionilo (1.08 g, 9.11 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 horas tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima. El compuesto **P-4** se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 3:7) obteniéndolo en un rendimiento del 86% (0.20 g).

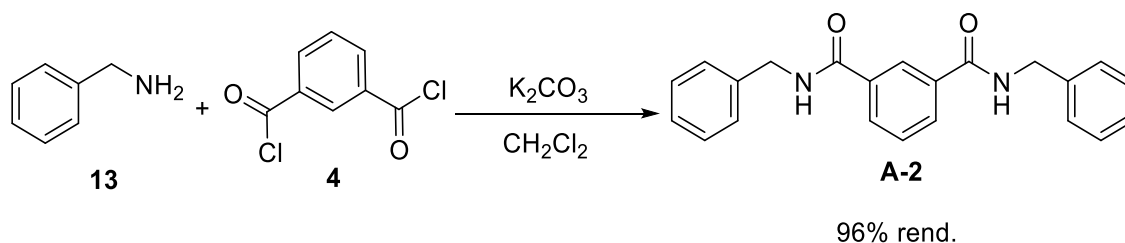
A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de ¹H y ¹³C.





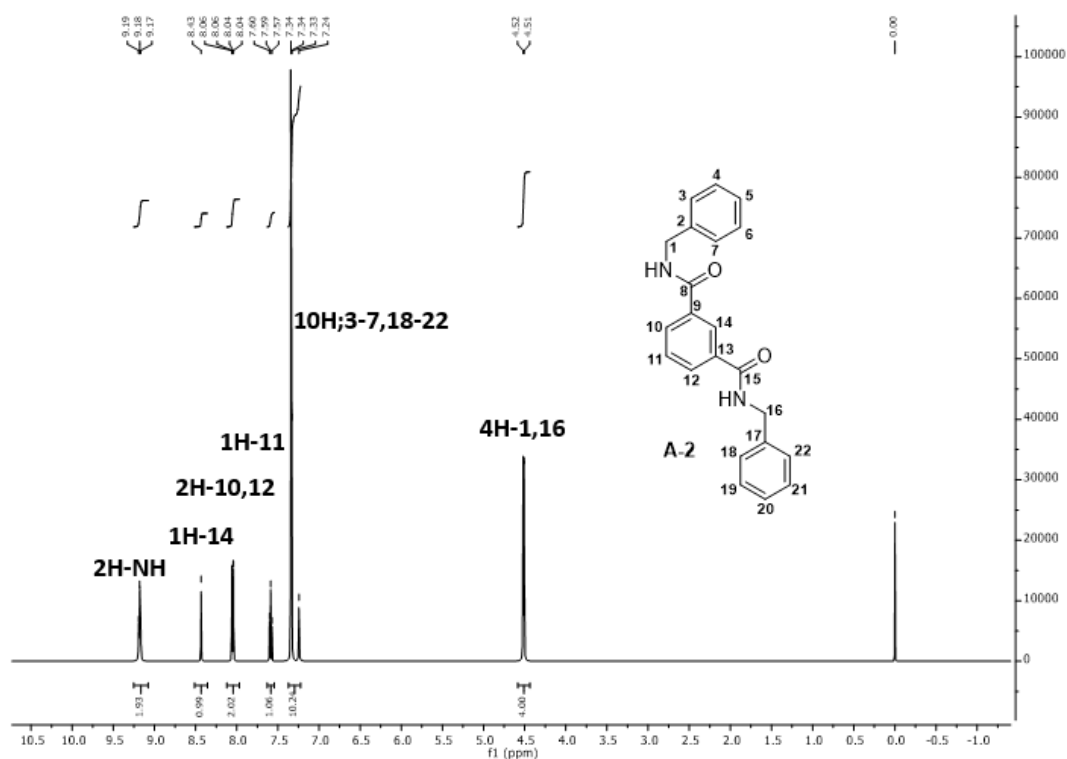
Espectro 38. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **A-1**.

Síntesis de N1,N3-dibencilisoftalamida, **A-2**

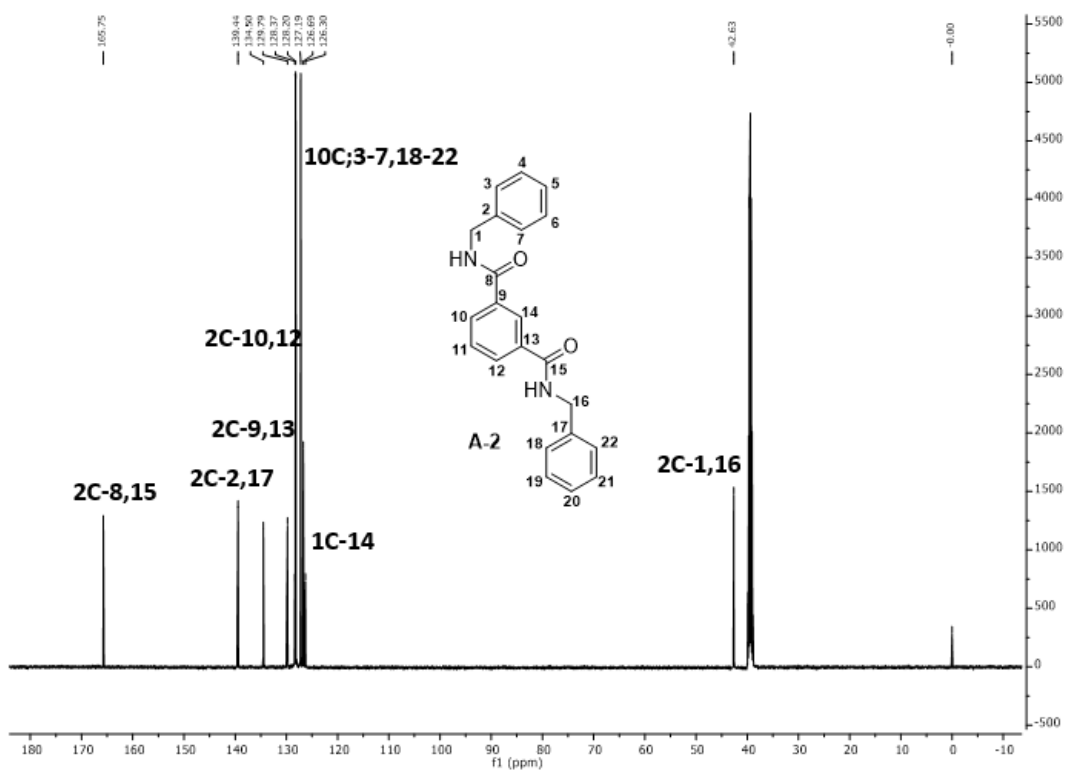


A una mezcla de la amina **13** (0.20 g, 1.86 mmol) y 0.25g de carbonato de potasio (1.86 mmol) en 20 ml de diclorometano, se adicionó gota a gota una solución del cloruro de ácido **4** (0.18 g, 0.886 mmol), en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , hexano/ $AcOEt$ 1:1). Posteriormente se adicionaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. Obteniendo el compuesto **A-2** como un sólido blanco en un rendimiento del 96% (0.29 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de 1H y ^{13}C .

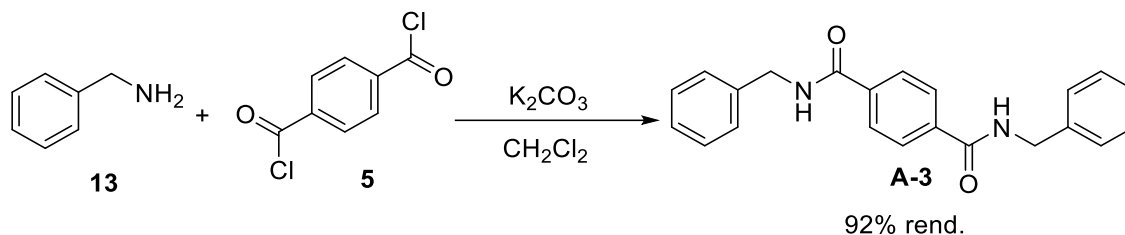


Espectro 39. RMN¹H (500 MHz) del compuesto A-2.



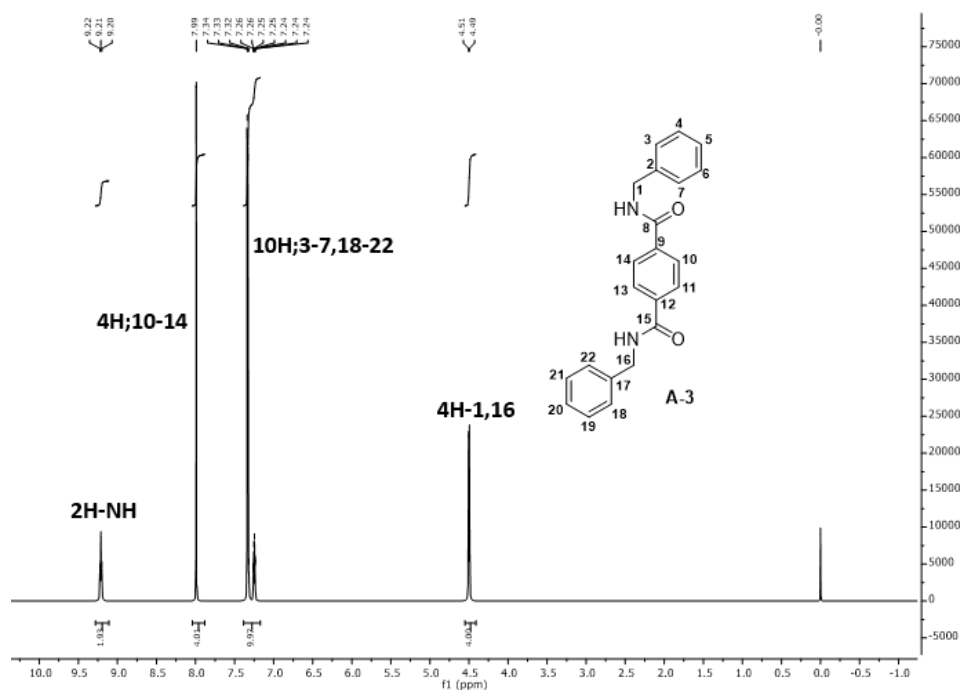
Espectro 40. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto A-2.

Síntesis de N1, N4-dibenciltereftalamida, A-3.

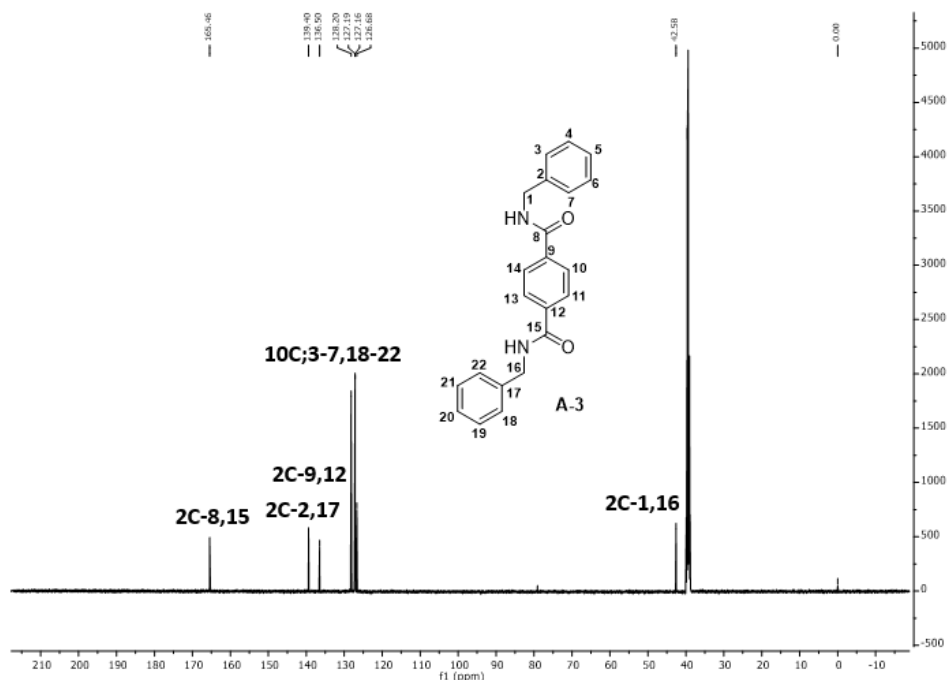


A una mezcla de la amina **13** (0.20g 1.86 mmol) y 0.25 g de carbonato de potasio (1.86 mmol) en 40 ml de diclorometano, se adicionó gota a gota una solución del cloruro de ácido **5** (0.18 g, 0.886 mmol), en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 6 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (SiO_2 , hexano/ AcOEt 1:1). Posteriormente se filtró el sólido y se realizaron lavados con agua. El sólido se secó a 60 °C obteniendo el compuesto **A-3** como un sólido blanco en un rendimiento del 92% (0.28 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de ^1H y ^{13}C .

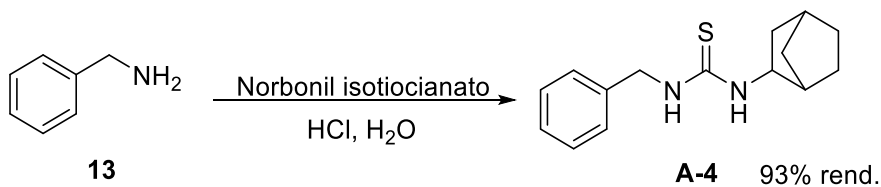


Espectro 41. RMN^1H (500 MHz) del compuesto **A-3**.



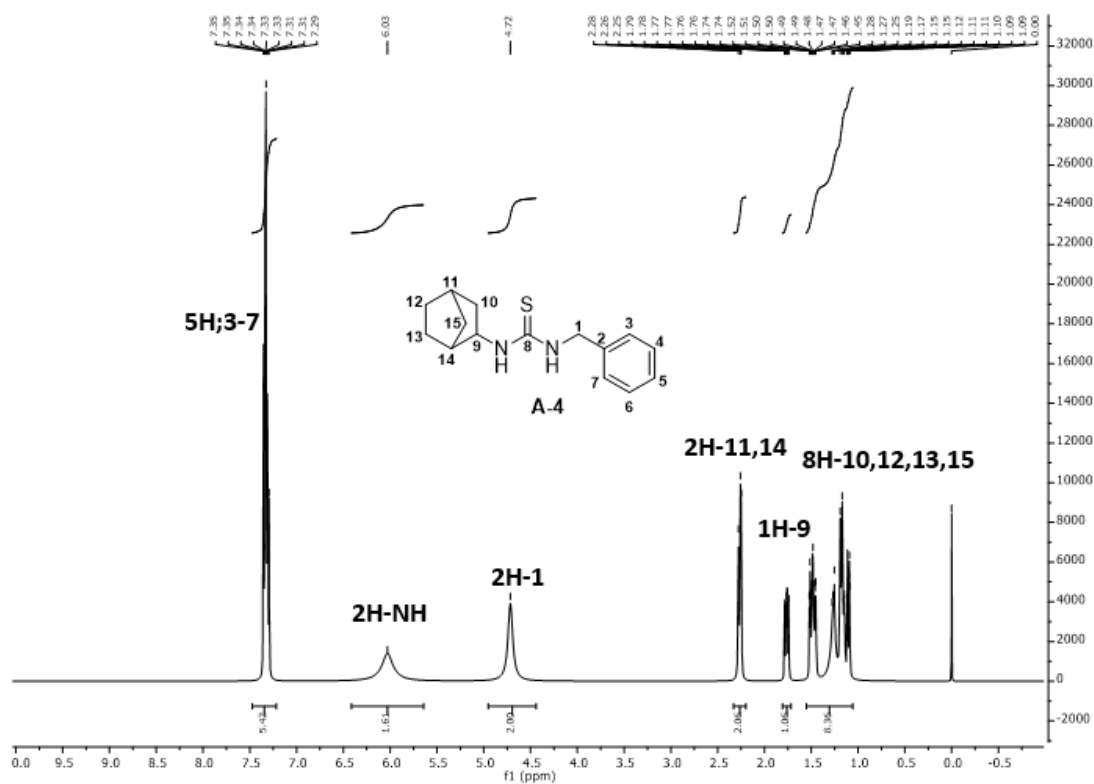
Espectro 42. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto **A-3**.

Síntesis de 1-benzil-3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)tiourea, **A-4**.

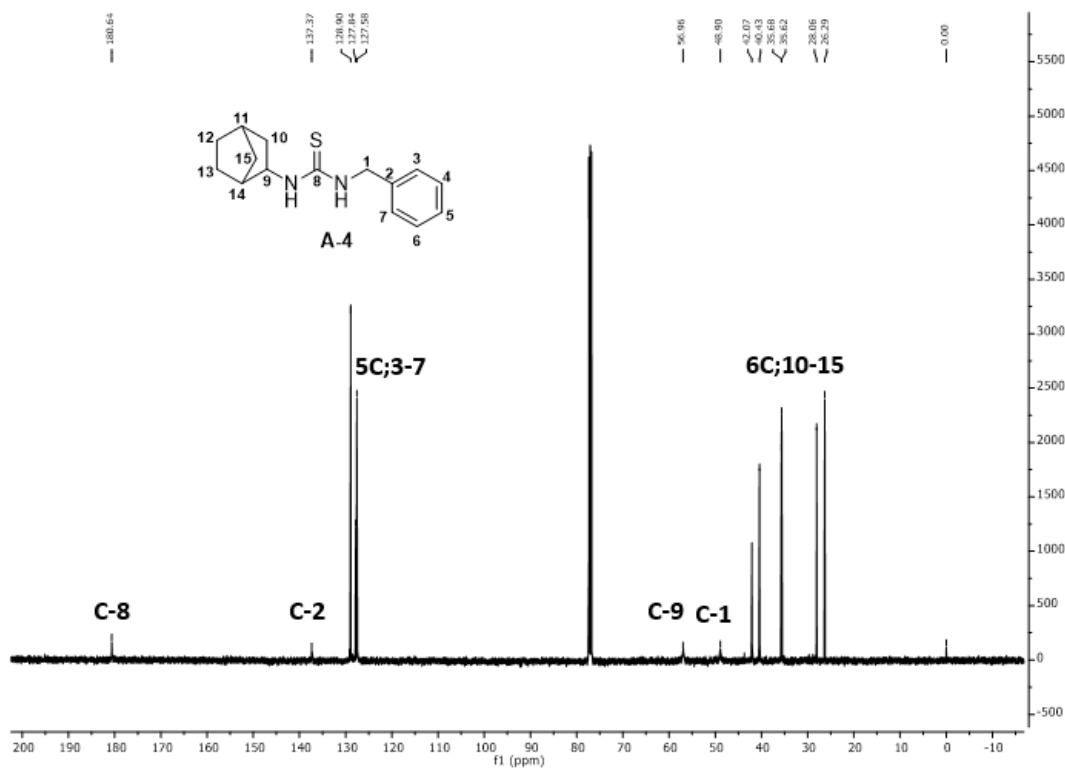


A una mezcla de la amina **13** (0.20 g, 1.86 mmol) en 2 ml de agua y 3 ml de HCl 1N se adicionaron 0.85 gramos de norbonil isotiocianato (5.59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó el medio con una solución saturada de NaHCO₃. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 30 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se eliminó el disolvente. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 7:3) obteniendo el compuesto **A-4** como un sólido amarillo en un rendimiento del 93% (0.45 g).

A continuación, se presentan los espectros de RMN de los núcleos de ¹H y ¹³C.

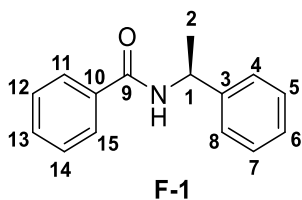


Espectro 43. RMN¹H (500 MHz) del compuesto A-4.

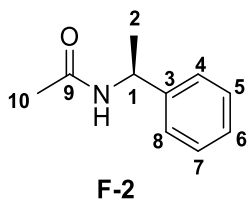


Espectro 44. RMN¹³C (125 MHz) del compuesto A-4.

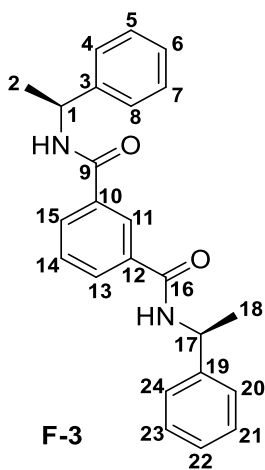
CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS



N-[(1S)-1-feniletil]-benzamida; solido blanco; punto de fusión=122 °C; $[\alpha]_D = -17.1$ (c=1, CHCl₃). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.11 (d, J=8 Hz, 1H, 13), 7.77 (d, J=8 Hz, 2H, 11, 15), 7.45 (m, 2H, 12, 14), 7.25-7.43 (m, 5H, 4-8), 5.38 (sa, 1H, NH), 5.34 (q, J= 7 Hz, 1H, 1), 1.61 (d, 3H, 2), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 166.6 (C-9), 143.0 (C-3), 134.5 (C-10), 133.6 (C-13), 126.2-134.5 (C-4-8, 11, 12, 14, 15), 49.2 (C-1), 21.7 (C-2).

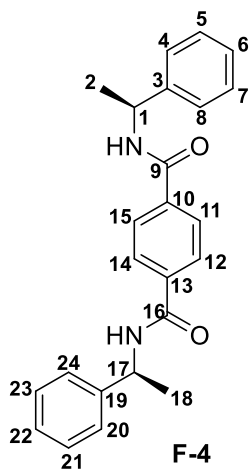


(S)-N-(1-Feniletil)acetamida; Solido blanco; punto de fusión=105 °C; $[\alpha]_D = -143$ (c=1, CH₃CH₂OH). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.24-7.31 (m, 5H, 4-8), 6.61 (sa, 1H, NH), 5.06 (q, J= 7 Hz, 1H, 1), 1.92 (s, 3H, 10), 1.43 (d, J=7 Hz, 3H, 2), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 169.5 (C-9), 143.2 (C-3) 126.1-128.5 (C-4-8) 48.72 (C-1), 23.21 (C-10), 21.81 (C-2).



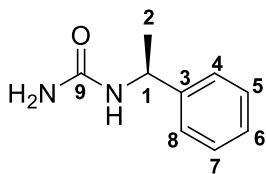
N1, N3-bis((S)-1-Feniletil)isofaltamida; Solido blanco; punto de fusión= 234 °C; $[\alpha]_D = +8.1$ (c=1, CH₃OH). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.18 (d, J=2 Hz, 1H, 11), 7.90 (dd, J=3.5 y 6 Hz, 2H, 13, 15), 7.48 (t, 8 Hz, 1H, 14), 7.27-7.39 (m, 10H, 4-8

y 20-24), 6.46 (d, J=8 Hz 2H, NH), 5.32 (q, J= 7, 2H, 1, 17), 1.61 (d, J=7 Hz, 6H, 2, 18), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 165.6 (2C-9, 16), 142.8 (2C-3, 19), 134.8 (2C-10, 12), 125.4-129.9 (8C-4-8 y 20-24), 49.5 (2C-1, 17), 21.6 (2C-2, 18).



F-4 *N1,N4-bis((S)-1-Feniletil)tereftalamida*; Solido blanco; punto de

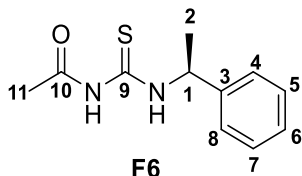
fusión= 298 °C; [α]_D = +9.3 (c=1, DMSO). RMN-¹H (DMSO d-6, 500 MHz) δ 8.98 (d, J=8 Hz, 2H, NH), 7.97 (s, 4H, 11, 12,14, 15), 7.21-7.41 (m, 10H, 4-8 y 20-24), 5.18 (q, J= 7, 2H, 1, 17), 1.49 (d, J=7 Hz, 6H, 2, 18), RMN-¹³C (DMSO d-6, 125 MHz) δ 165.3 (2C-9, 16), 145.2 (2C-3, 19), 137.1 (2C-10, 13), 126.5-128.7 (8C-4-8 y 20-24), 49.0 (2C-1, 17), 22.6 (2C-2, 18).



F5

(S)-1-(1-Feniletil)urea; Solido blanco; punto de fusión= 114 °C; [α]_D =

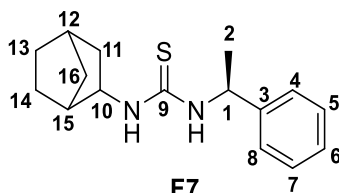
-136.0 (c=1, CH₂Cl₂). RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.27-7.32 (m, 5H, 4-8) 5.49 (sa, 1H, NH), 4.70 (m, 3H, 1, 2NH), 1.42 (d, J=7, 3H, 2), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 158.6 (C-9), 143.8 (C-3) 128.7 (2C-5,7) 127.32 (C-6), 125.8 (2C-4,8), 50.4 (C-1), 23.3 (C-2).



F6

S-*N*-((1-*Feniletil*)carbamotioil)acetamida; Semisólido blanco; $[\alpha]_D$

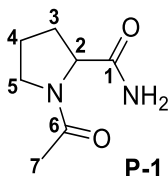
= -76.1 ($c=1$, DMSO). RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.28 (sa, 1H, NH) 7.20-7.30 (m, 5H, 4-8), 4.89 (q, $J=7$, 1H, 1), 2.50 (sa, 1H, NH), 1.83 (s, 3H, 11), 1.32 (d, 3H, 2), RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 184.5 (C-9), 168.1 (C-10) 144.7 (C-3) 128.1 (2C-4, 8), 126.4 (C-6), 125.8 (C-5, 7), 47.6 (C1), 22.5 (C-11), 22.4 (C-2).



F7

1-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-((*S*)-1-*feniletil*)tiourea;

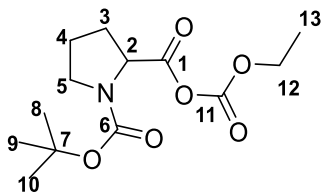
Semisólido amarillo; $[\alpha]_D$ = -37.1 ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) No se describe espectro debido a que la molécula presenta un equilibrio rotamérico que complica la asignación de las señales. RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 179.57 (C-9), 142.2 (C-3) 129.1 (2C-4,8) 127.9 (C-6), 125.8 (2C-5,7), 54.0 (C-10), 54.0 (C-1), 42.1 (C-15), 40.2 (C-11), 35.6 (C-16), 35.2 (C-12), 27.9 (C-13), 26.2 (C-14), 26.1 (C-2).



P-1

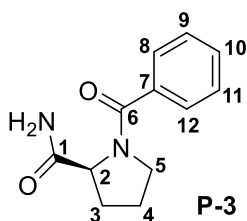
(*S*)-1-Acetilpirrolidin-2-carboxamida; Sólido blanco; punto de fusión= 180 °C;

$[\alpha]_D$ = -15.6 ($c=1$, DMSO).; RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.10 (sa, 1H, NH) 5.55 (sa, 1H, NH), 4.58-4.60 (dd, $J=2$ y 8 Hz 1H, 2), 3.55-3.59 (m, 1H, 5), 3.42-3.46 (m, 1H, 5), 2.40-2.42 (m, 1H, 3), 2.09-2.11 m, 4H, 7 y 3), 1.98-2.01 (m, 1H, 4), 1.86-1.88 (m, 1H, 4), RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 173.5 (C-1), 170.9 (C-6), 59.2 (C-5), 48.3 (C-2), 27.3 (C-3), 24.9 (C-4), 22.5 (C-7).



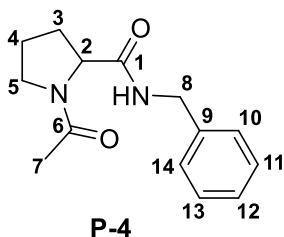
P-2

(S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pirrolidina-2- anhidrido carboxílico (etil carbonico); Aceite incoloro; $[\alpha]_D = -7.5$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ 4.32-4.39 (sa, 3H, 12, 2) 3.51 (sa, 1H, 5), 1.95-2.31 (sa, 4H, 3, 4), 1.53 (s, 9H, 8, 9, 10), 1.37 (sa, 3H, 13), RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167.7 (C-1), 153.4 (C-6), 148.5 (C-11), 80.7 (C-7), 65.9 (C-2), 63.7 (C-12), 46.3 (C-5), 27.3 (4C-3, 8, 9, 10) 23.7 (C-4), 13.9 (C-13).



P-3

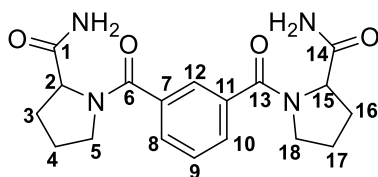
(S)-1-Benzoilpirrolidin-2-carboxamida; Semisólido incoloro; $[\alpha]_D = -23.6$ ($c=1$, CH_3OH). RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 7.33-7.59 (m, 6H, 8-12 y NH), 7.0 (sa, 1H, NH), 4.40 (dd, $J = 2$ y 8 Hz, 1H, 2) 3.56-3.59 (m, 1H, 5), 3.37-3.55 (m, 1H, 5), 2.16-2.18 (m, 1H, 3), 1.73-1.88 (m, 3H, 4 y 3), RMN- ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 174.3 (C-1), 169.0 (C-6) 137.1 (C-7) 126.9-130.3 (5C-8-12), 60.5 (C-2), 50.3 (C-5), 30.1 (C-3), 25.4 (C-4).



P-4

(S)-1-Acetil-*N*-benzilpirrolidin-2-carboxamida; Semisólido incoloro; $[\alpha]_D = -11.7$ ($c=1$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.49 (sa, 1H, NH), 7.24-7.32 (m, 5H, 10-14), 4.59-4.61 (m, 1H, 2) 4.45-4.49 (m, 1H, 8), 4.32-4.37 (m, 1H, 8), 3.53-3.57 (m, 1H, 5), 3.41-3.45 (m, 1H, 5), 2.46-2.49 (m, 1H, 3), 2.13-2.16 (m, 1H, 3), 2.09 (s, 3H, 7), 1.98-2.00 (m, 1H, 4), 1.83-1.86 (m, 1H, 4), RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 171.1 (C-6),

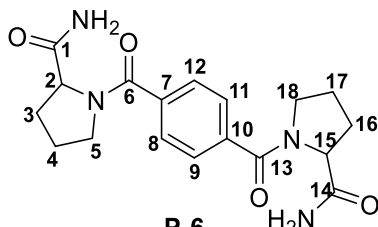
171.0 (C-1), 138.4 (C-9) 128.5 (2C-11, 13) 127.2 (C-12), 127.4 (2C-10, 14) 59.6 (C-2), 48.3 (C-5), 43.4 (C-8), 27.3 (C- 3), 25.0 (C-4), 22.5 (C-7).



P-5

(2S,2'S)-1,1'-Isoftaloilbis(pirrolidin-2-carboxamida); Solido

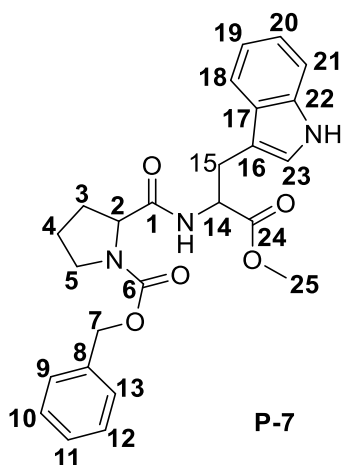
blanco; punto de fusión= 148 °C; $[\alpha]_D = -48.8$ (c=1, DMSO.). RMN-¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.86 (s, 1H, 12), 7.61-7.76 (m, 2H, 8, 10), 7.54-7.59 (m, 1H, 8, 9), 4.55-4.58 (m, 2H, 2, 15) 3.52-3.74 (m, 4H, 5, 18), 2.36-2.40 (m, 2H; 1H₃, 1H₁₆), 1.89-2.04 (m, 6H, 4,17, 3 y 16), RMN-¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 176.3 (2C-1, 14), 170.2 (2C-6,13), 137.0 (2C-7, 11), 128.9-133.3 (3C-8, 9, 10) 126.3 (C-12), 61.1 (2C-2, 15), 50.9 (2C-5, 18), 30.6 (2C-3,16), 25.6 (2C-4, 17).



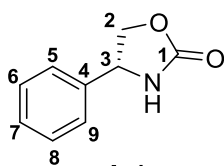
P-6

(2S,2'S)-1,1'-Tereftaloilbis(pirrolidin-2-carboxamida); punto

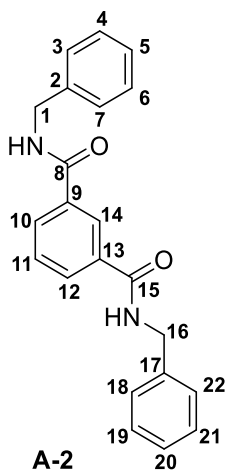
de fusión= 152 °C; $[\alpha]_D = -52.3$ (c=1, DMSO.). RMN-¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.02-8.04 (d, J= 8 Hz, 2H, 12, 11), 7.59-7.61 (d, J= 8 Hz, 2H, 8, 9), 4.53-4.56 (m, 2H, 2, 15) 3.51-3.53 (m, 2H, 5, 18), 3.64-3.66 (m, 2H, 5, 18), 2.32-2.37 (m, 2H; 1H₃, 1H₁₆), 1.99-2.02 (m, 6H, 4,17, 3 y 16), RMN-¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 176.0 (2C-1, 14), 170.7 (2C-6,13), 137.7 (2C-7, 10), 126.5-129.0 (4C-8, 9, 11, 12), 60.5 (2C-2, 15), 50.4 (2C-5, 18), 30.0 (2C-3,16), 25.0 (2C-4, 17).



Bencil (S)-2-(((S)-3-(1H-indol-3-yl)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato; Semisólido amarillo; RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.45- 8.33 (sa, 1H, NH), 7.42-7.52 (m, 1H, 18), 7.24-7.33 (m, 6H, aromaticos), 7.12 (sa, 1H, NH), 6.80-7.07 (m, 3H, aromaticos), 4.96-5.09 (m, 2H, 7), 4.83-4.87 (m, 1H, 14), 4.21-4.30 (m, 1H, 2), 3.63 (s, 3H, 25), 3.20-3.39 (m, 4H, 5,15) 1.99-2.22 (m, 1H, 3,) 1.83-1.97 (m, 1H, 3), 1.47-1.79 (m, 2H, 4), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 157.0 (C-6), 137.73 (C-22), 137.21 (C-8), 123.0-129.6 (7C; 9-13, 17,19), 120.7 (C-23), 120.5 (C-20), 119.5 (C-18), 112.4 (C-21), 110.7 (C-16), 61.5 (C-2), 54.2 (C-14), 53.5 (C-25), 48.0 (C-5), 29.7 (C-3), 28.5 (C-15), 25.5 (C-4).



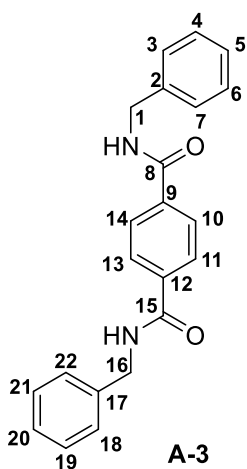
(R)-4-Feniloxazolidin-2-ona; Solido blanco; punto de fusión= 130 °C; $[\alpha]_D = -25.0$ (c=1, CH₂Cl₂.) RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.32-7.40 (m, 5H, 5-9), 6.37 (sa, 1H, NH), 4.97 (s, 1H, 3), 4.72 (t, J=8.7 Hz, 1H, 2), 4.716 (dd, J=7 y 8.7 Hz, 1H, 2), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 158.9 (C-1), 139.6 (C-4), 128.5 (2C-6,8), 126.9 (C-7), 126.8 (2C-5,9), 72.8 (C-2), 52.4 (C-3).



A-2

N1,N3-Dibencilisofthalamida; Solido blanco; punto de fusión= 310 °C;

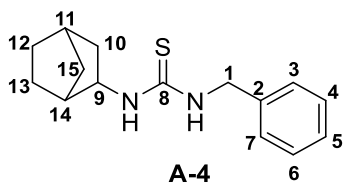
RMN-¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9.17 (t, J= 6 Hz, 2H, NH), 8.43 (s, 1H, 14), 8.05 (dd, J= 2 y 8 Hz, 2H, 10,12), 7.58 (t, J= 7 Hz, 1H, 11), 7.24-7.34 (m, 10H; 3-7 y 18-22), 4.51 (d, J=6, 4H, 1, 16). RMN-¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 165.7 (2C-8, 15), 139.4 (2C-2, 17), 134.5 (2C-10, 12), 126.3-128.3 (10C; 3-7 y 18-22), 126.3 (C-14), 42.6 (2C-1, 6).



A-3

N1,N4-Dibenciltereftalamida; Solido amarillo; punto de fusión= 265 °C;

RMN-¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9.21 (t, J= 6 Hz, 2H, NH), 7.99 (s, 4H, 10-14), 7.23-7.33 (m, 10H; 3-7 y 18-22), 4.50 (d, J=6, 4H, 1, 16). RMN-¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 165.4 (2C-8, 15), 139.4 (2C-2, 17), 136.5 (2C-9, 12), 127.1-128.2 (6C; 4-6 y 19-21), 126.68 (4C-3, 7, 18, 22), 42.5 (2C-1, 6).



A-4

1-Bencil-3-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)tiourea; Solido amarillo;

punto de fusión= 138 °C; RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.29-7.35 (m, 5H, 3-7), 6.02 (sa, 2H, NH), 4.71 (s, 2H, 1), 2.24-2.27 (m, 2H, 11, 14), 1.74-1.78 (m, 1H, 9), 1.08-1.52 (m, 8H, 10, 12,13 ,15), RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 180.6 (C-8), 137.3 (C-2), 128.9 (2C-4, 6), 127.8 (C-5), 127.5 (2C-3,7), 56.9 (C-9), 48.9 (C-1), 42.0 (C-14), 40.4 (C-10), 35.6 (C-11), 35.6 (C-15), 28.0 (C-12), 26.2 (C-13).

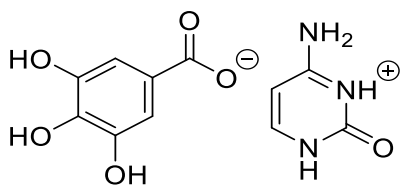
7.2 Parte experimental sección 2

Espectroscopia Infrarroja (FT-IR). Todas las muestras cristalinas se caracterizaron usando un espectrofotómetro Bruker Vector 22FT y se midieron en el rango de 4000-400 cm⁻¹.

Difracción de rayos X de monocristal (SCXRD). Los datos de intensidad de difracción de rayos X se recopilaron a 295 K en monocristales utilizando un difractómetro Stoe-Stadivari¹⁰⁶ equipado con una microfuelle Axi (radiación AgKα, λ = 0,56083 Å) y un detector DectrisPilatus. La recopilación de datos y los refinamientos de la estructura eran rutinarios, y las posiciones de casi todos los átomos de hidrógeno eran visibles en los mapas de diferencias de Fourier. Los átomos de hidrógeno con enlaces de carbono se colocaron en posiciones idealizadas, mientras que los átomos de hidrógeno para los grupos N-H y O-H se refinaron con coordenadas libres, con el fin de obtener parámetros más precisos para los enlaces de hidrógeno.¹⁰⁷

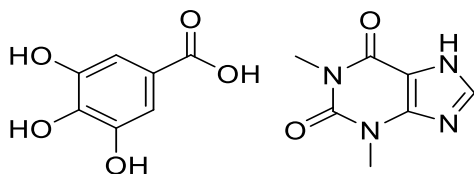
¹⁰⁶ Stoe & Cie, (2018), X-AREA and X-RED32, Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.

¹⁰⁷ Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*, 71(1), 3–8.



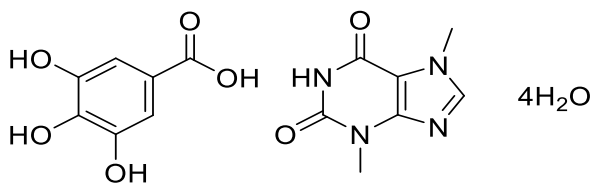
C-1

Una mezcla de citosina (0,015 g, 0,134 mmol) y ácido gálico (0,023 g, 0,134 mmol) se agitó durante 120 min en presencia de una pequeña cantidad de acetona hasta obtener un polvo fino. Una solución de 10 mg de polvo fino (obtenida por técnica de slurry) en 6 mL de metanol se calentó hasta la disolución de los reactivos. Después de la filtración, la solución se dejó a temperatura ambiente hasta la evaporación lenta del disolvente, obteniendo cristales incoloros para el análisis de difracción de rayos X de monocristal. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3530 (w), 3361 (w), 3223 (w), 3096 (m), 2680 (s), 2346 (m), 2125 (w), 1722 (m), 1655 (s), 1603 (w), 1547 (w), 1492 (w), 1388 (s), 1312 (s), 1273 (s), 1224 (m), 1192 (m), 1094 (w), 1042 (w), 973 (w), 940 (w), 870 (w), 835 (w), 808 (w), 745 (m), 725 (m), 691 (w) cm^{-1} .



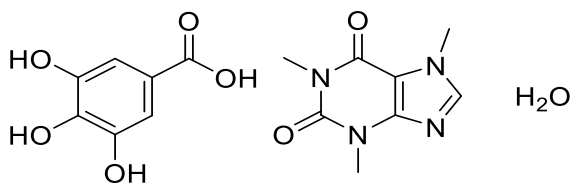
C-2

Una mezcla de teofilina (0,030 g, 0,17 mmol) y ácido gálico (0,029 g, 0,17 mmol) se agitó durante 120 min en presencia de una pequeña cantidad de acetona hasta obtener un polvo fino. Una solución de 10 mg de polvo fino en 6 mL de acetonitrilo se calentó hasta la disolución de este. Después de la filtración, la solución se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lenta del disolvente, dando cristales incoloros con forma de prisma adecuados para el análisis de difracción de rayos X de monocristales. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3528 (w), 3350 (m), 3270 (w), 3146 (w), 3083 (w), 3008 (w), 2923 (w), 2762 (w), 2637 (w), 2322 (w), 1700 (s), 1677 (s), 1634 (s), 1558 (s), 1448 (s), 1395 (w), 1331 (m), 1237 (s), 1194 (m), 1096 (w), 1064 (w), 1032 (w), 982 (m), 810 (w), 760 (m), 738 (w) cm^{-1} .



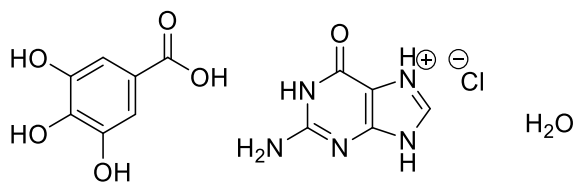
C-3

Una mezcla de teobromina (0,015 g, 0,085 mmol) y ácido gálico (0,014 g, 0,085 mmol) se agitó durante 120 min en presencia de una pequeña cantidad de acetona hasta obtener un polvo fino. Una solución de 10 mg de polvo fino en 3 mL de agua se calentó hasta la disolución de los reactivos. Después de la filtración, la solución se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lenta del disolvente, dando cristales con forma de prisma color café adecuados para el análisis de difracción de rayos X de un solo cristal. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3610 (w), 3422 (w), 3089 (w), 2980 (w), 2971 (w), 2829 (w), 2785 (w), 2313 (w), 2201 (w), 2155 (w), 1700 (s), 1683 (s), 1625 (w), 1558 (m), 1482 (w), 1455 (m), 1418 (m), 1418 (m), 1332 (w), 1291 (w), 1247 (m), 1224 (m), 1193 (m), 1144 (w), 1105 (w), 1030 (m), 881 (w), 848 (m), 784 (w), 762 (m), 734 (w), 710 (m), 684 (w) cm^{-1} .



C-4

Una mezcla de cafeína (0,033 g, 0,17 mmol) y ácido gálico (0,029 g, 0,17 mmol) se agitó durante 120 min en presencia de una pequeña cantidad de acetona hasta obtener un polvo fino. Una solución de 10 mg de polvo fino en 6 mL de metanol se calentó hasta la disolución de los reactivos. Después de la filtración, la solución se dejó a temperatura ambiente hasta la evaporación lenta del disolvente, dando cristales incoloros con forma de prisma adecuados para el análisis de difracción de rayos X de monocristales. IR (FTIR): $\tilde{\nu}$ 3278 (w), 3232 (w), 3154 (w), 2554 (w), 1702 (m), 1675 (s), 1627 (s), 1500 (m), 1474 (w), 1420 (w), 1368 (w), 1304 (m), 1256 (w), 1208 (s), 1163 (w), 1029 (s), 985 (w), 943 (w), 853 (w), 776 (w), 751 (w), 702 (w), 640 (w) cm^{-1} .



C-5

A una solución de guanina (0,028 g, 0,186 mmol) en 5 mL de agua, se le añadieron 0,6 mL de HCl 6N y se agitó durante 5 minutos. Posteriormente, se agregó el ácido gálico (0,031 g, 0,186 mmol) y se calentó hasta la disolución de los reactivos. Después de la filtración, la solución se dejó a temperatura ambiente hasta que el disolvente se evaporara lentamente, dando cristales amarillos adecuados para el análisis de difracción de rayos X de monocristal. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3433 (m), 3236 (m), 3195 (m), 3096 (m), 3083 (m), 3064 (s), 2967 (m), 2701 (m), 2367 (w), 1702 (s), 1618 (s), 1442 (m), 1375 (m), 1198 (s), 1032 (m), 818 (m), 768 (m), 741 (m), 702 (m), 669 (m) cm⁻¹.