



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS DE DOCTORADO

“Estudio supramolecular de cristales multicomponente derivados de 2-metil-1H-benzo[d]imidazol, 1,3-bis(1H-benzimidazol-2-il)propano y piridin-2,6-dimetanol con los ácidos cloranílico, trimésico y gálico.”

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

M.C. JOSÉ CARLOS PALACIOS RODRÍGUEZ

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. MARTHA SOSA RIVADENEYRA

DR. JUDITH PERCINO ZACARIAS

DICIEMBRE 2023

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dra. Martha Sosa Rivadeneyra y la Dra. Judith Percino con el apoyo otorgado por CONACyT a través de su programa de becas nacionales 737995.

Índice

RESUMEN.....	10
SUMMARY	11
Capítulo 1. Síntesis orgánica.....	12
1. Introducción	13
2. Marco teórico	14
2.1. Imidazol	14
2.2. Bencimidazol	16
3. Antecedentes	18
4. Objetivo general.....	21
4.1. Objetivos particulares.....	21
5. Discusión de resultados.....	22
5.1. Síntesis del 2-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 1	22
5.2. Síntesis del 1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etan-1-ol 2	23
5.3. Síntesis del (<i>S</i>)-1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etan-1-ol 3	25
5.4. Síntesis del 2,2'-dimetil-1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> -5,5'-bibenzo[<i>d</i>]imidazol 4	26
5.5. Síntesis del 1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzo[<i>d</i>]imidazol 5	28
5.6. Síntesis del 1,3-bis(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)propano 6	31
5.7. Síntesis del 1,4-bis(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)benceno 7	32
6. Conclusiones	34
7. Parte experimental.....	35
7.1. Materiales y métodos de caracterización.....	35
7.2. Síntesis de bencimidazoles.....	35
7.2.1. Síntesis del 2-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 1	35
7.2.2. Síntesis del 1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etan-1-ol 2	35
7.2.3. Síntesis del (<i>S</i>)-1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etan-1-ol 3	36
7.2.4. Síntesis del 2,2'-dimetil-1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> -5,5'-bibenzo[<i>d</i>]imidazol 4	36
7.2.5. Síntesis del 1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -2,2'-bibenzo[<i>d</i>]imidazol 5	36
7.2.6. Síntesis del 1,3-bis(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)propano 6	36
7.2.7. Síntesis del imidazol 1,4-bis(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)benceno 7	37
Capítulo 2. Síntesis supramolecular	38
1. Introducción	39
2. Marco teórico	41
2.1. Historia de la química supramolecular	41
2.2. Interacciones intermoleculares	42
2.2.1. Interacciones ion-ion	42
2.2.2. Interacciones de van der Waals	43
2.2.3. Ion-dipolo	43

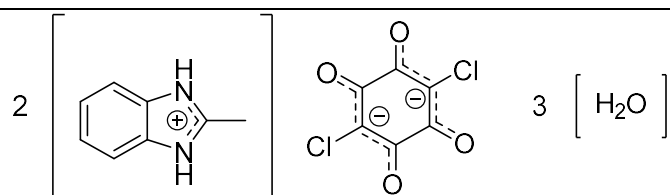
2.2.4. Dipolo-dipolo	44
2.2.5. Enlace de halógeno.....	44
2.2.6. Interacción $\pi\cdots\pi$	44
2.2.7. Interacciones catión $\cdots\pi$	45
2.2.8. Interacción anión $\cdots\pi$	46
2.2.9. Interacciones de enlace de hidrógeno	46
2.3. Co-cristales.....	49
2.3.1. Importancia de los co-cristales	50
2.3.2. Productos supramoleculares resultantes de un proceso de co-cristalización	50
2.3.3. Sólidos supramoleculares cristalinos.....	51
2.3.4. Regla del pK_a	51
2.3.5. Complejos de transferencia de carga	52
2.4. Técnicas de co-cristalización	53
2.5. Bencimidazoles	56
2.6. Piridinas	56
2.7. Ácidos carboxílicos.....	56
2.7.1. Ácido trimésico	57
2.7.2. Ácido gálico	57
2.8. Ácidos anílicos.....	57
3. Antecedentes	58
4. Objetivos	68
4.1. Objetivos particulares.....	68
5. Resultados y discusión	69
5.1. Obtención de las sales moleculares 8-18 . Análisis estructural y de superficies de Hirshfeld.....	69
5.1.1. Sal molecular 8 , $MBIH^{1+}:ATM^{1-}$ (1:1)	70
5.1.2. Sal molecular 9 , $MBIH^{1+}:AGA^{1-}:H_2O$ (1:1:1)	74
5.1.3. Sal molecular 10 , $MBIH^{1+}:ACA^{1-}$ (1:1).....	76
5.1.4. Sal molecular 11 , $MBIH^{1+}:ACA^{2-}:H_2O$ (2:1:2).....	79
5.1.5. Sal molecular 12 , $MBIH^{1+}:ACA^{2-}:H_2O$ (2:1:3).....	83
5.1.6. Sal molecular 13 , $MBIH^{1+}:ACA^{2-}:H_2O$ (2:1:3).....	86
5.1.7. Sal molecular 14 , $MBIH^{1+}:ACA^{2-}:H_2O$ (2:1:4).....	89
5.1.8. Sal molecular 15 , $PDMH^{1+}:ACA^{1-}$ (1:1)	93
5.1.9. Sal molecular 16 , $PDMH^{1+}:ACA^{1-}:H_2O$ (1:1:1).....	95
5.1.10. Sal molecular 17 , $PDMH^{1+}:ACA^{2-}$ (2:1)	98
5.1.11. Sal molecular 18 , $BBIG:BBIGH^{1+}:AGA^{1-}$ (1:2:2)	100
5.2. Caracterización por espectroscopía IR de las sales moleculares 8-18	104
5.3. Caracterización por difracción de rayos X de polvos de las sales moleculares 8-18 obtenidos por las técnicas de molienda o slurry.	105

5.4. Caracterización por RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos 10 , 15 y 16	108
6. Conclusiones	116
7. Parte experimental.....	117
7.1. Materiales y métodos de caracterización.....	117
7.2. Síntesis de sales moleculares.....	117
7.2.1. Co-cristalización por molienda asistida por el disolvente	117
7.2.2. Co-cristalización por slurry	117
7.2.3. Co-cristalización por evaporación lenta del disolvente	118
7.4. Obtención de sales moleculares	118
7.4.1. Síntesis de la sal molecular 8	118
7.4.2. Síntesis de la sal molecular 9	118
7.4.3. Síntesis de la sal molecular 10	119
7.4.4. Síntesis de la sal molecular 11	119
7.4.5. Síntesis de la sal molecular 12	119
7.4.6. Síntesis de la sal molecular 13	119
7.4.7. Síntesis de la sal molecular 14	120
7.4.8. Síntesis de la sal molecular 15	120
7.4.9. Síntesis de la sal molecular 16	120
7.4.10. Síntesis de la sal molecular 17	120
7.4.11. Síntesis de la sal molecular 18	120
8. Anexos	121
8.1. Datos cristalográficos de las sales moleculares 8-18	121
8.2. Superficies de Hirshfeld de las sales moleculares 8-18	124
8.3. Espectros de IR para los compuestos 8 , 9 , 10 , 12 , 15 , 16 y 17 obtenidos por molienda asistida y/o slurry	126
Bibliografía	138

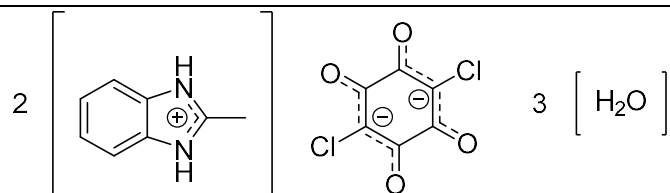
|

LISTA DE COMPUESTOS

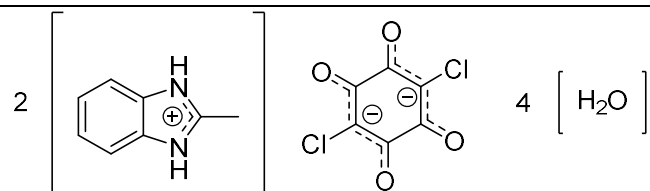
Imidazoles sintetizados	
Sales moleculares sintetizadas	



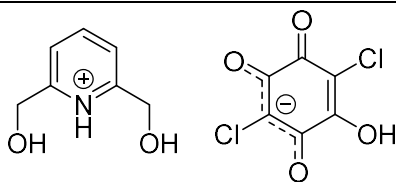
12 (Polimorfo a)



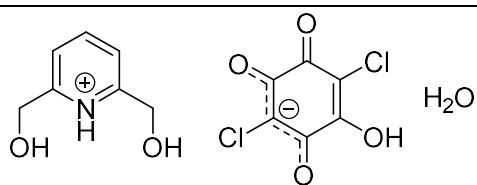
13 (Polimorfo b)



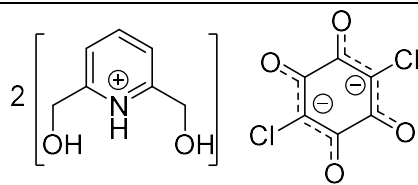
14



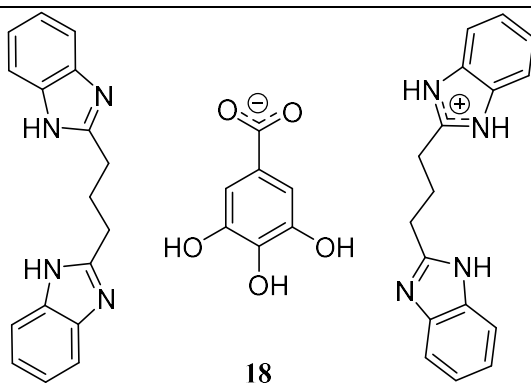
15



16



17



LISTA DE ABREVIATURAS

A3FB	Ácido 3-fenilbutírico
A4FB	Ácido-4-fluorobenzoico
ACA	2,5-Dicloro-3,6-dihidroxiclohexa-2,5-dien1,4-diona (ácido cloroanílico)
ACA¹⁻	2,5-Dicloro-4-hidroxi-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-olato
ACA²⁻	2,5-Dicloro-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1,4-bis(olato)
AcOEt	Acetato de etilo
AGA	Ácido-3,4,5-trihidroxibenzoico (ácido gálico)
AGA¹⁻	3,4,5-Trihidroxibenzoato
AIF	Ácido isoftálico
AN	Ácido nicotínico
ATF	Ácido tereftálico
ATM	Ácido-1,3,5-bencentricarboxílico (ácido trimésico)
ATM¹⁻	3,5-Dicarboxibenzoato
BBIG	1,3-Bis(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)propano
BBIGH¹⁺	2-(3-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)propil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-3-onio
CH₃COOH	Ácido acético
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DHQ	2,5-Dihidroxiclohexa-2,5-dien-1,4-diona (dihidroxibenzoquinona)
DRXMC	Difracción de rayos X de monocristal
DSC-TGA	Thermogravimetric analysis - differential scanning calorimetry (análisis termogravimétrico - escaneo de calorimetría diferencial)
HBf₄	Ácido fluorobórico
HCl	Ácido clorhídrico
hr	Hora
IR	Infrarrojo
MBI	2-Metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol
MBIH¹⁺	2-Metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-3-onio
MeOH	Metanol
PDM	Piridil-2,6-dimetanol
PDMH¹⁺	2,6-Bis(hidroximetil)piridin-1-onio
RMN	Resonancia magnética nuclear
SBIL	(<i>S</i>)-1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etan-1-ol
SBILH¹⁺	(<i>S</i>)-2-(1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-3-onio
UV-Vis	Ultravioleta – visible

RESUMEN

La primera parte de este trabajo se enfoca en la síntesis de bencimidazoles y bis-bencimidazoles. Con base en la bibliografía se establecieron diferentes metodologías de síntesis y se lograron obtener y caracterizar siete compuestos de interés.

Una vez obtenidos los bencimidazoles y bis-bencimidazoles, se llevaron a cabo los ensayos de co-cristalización. Además, también se utilizó el piridil-2,6-dimetanol como base nitrogenada para la preparación de otros compuestos multicomponentes. Las técnicas utilizadas para este objetivo fueron: evaporación lenta del disolvente, molienda asistida y slurry, obteniendo once nuevos cristales multicomponentes no reportados en la literatura, identificados por medio de difracción de rayos X de monocristal, difracción de rayos X de polvos, y en algunos casos por medio de RMN de ^1H y ^{13}C , así como espectroscopía UV/Vis. Adicionalmente, las muestras se caracterizaron por espectroscopia IR. A través de cada técnica espectroscópica que se utilizó, fue posible confirmar la formación de los nuevos compuestos supramoleculares.

Las once sales moleculares obtenidas se caracterizan por estar formadas por moléculas orgánicas que presentan cargas debido a la transferencia de uno o más protones ácidos del ácido co-formador hacia la base nitrogenada. Los resultados del análisis supramolecular y de superficies de Hirshfeld de estos sólidos moleculares revelaron que las interacciones de $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ y de van der Waals son dominantes. Para el caso de los compuestos derivados del ácido cloranílico, se suman las interacciones $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$. Fue posible observar en la estructuras cristalinas las interacciones de tipo $\pi\cdots\pi$ que auxilian en gran medida la formación de una red cristalina estable, así como las interacciones de tipo iónicas. Por lo tanto es posible utilizar lo aprendido en el trabajo de doctorado como un importante precedente en el extenso campo de la ingeniería de cristales.

SUMMARY

The first part of this work focuses on the synthesis of benzimidazoles and bis-benzimidazoles. Based on the literatures, different synthesis methodologies were established, and seven compounds of interest were obtained and characterized.

Subsequently co-crystallization tests were carried out with these benzimidazoles and bis-benzimidazoles and different carboxylic acids and chloroanilic acid. In addition, pyridyl-2,6-dimethanol was also used as a nitrogenous base for the preparation of other multicomponent compounds. The techniques used for this objective were: slow evaporation of the solvent, assisted grinding and slurry, obtaining eleven new multicomponent crystals not reported in the literature, identified by means of single crystal X-ray diffraction, powder X-ray diffraction, and in some cases by means of ^1H and ^{13}C NMR and UV/Vis spectroscopy. Additionally, the samples were characterized by IR spectroscopy. Through each spectroscopic technique that was used, it was possible to confirm the formation of the new supramolecular compounds.

The eleven molecular salts obtained are characterized by being formed by organic molecules that have charges due to the transfer of one or more acid protons from the co-forming acid to the nitrogenous base. The results of the supramolecular and Hirshfeld surface analysis of these molecular solids revealed that the interactions of $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ and van der Waals contacts are dominant, in the case of compounds derived from chloranilic acid, the contacts are added $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$. It was possible to observe in the crystalline structures the $\pi\cdots\pi$ type interactions that greatly assist the formation of a stable crystalline network, as well as the ionic type interactions that in supramolecular structures do not always occur between the atoms that support the opposite charges. Therefore, it is possible to use what was learned in this doctoral work as another precedent in the extensive field of crystal engineering.

Capítulo 1. Síntesis orgánica

1. Introducción

Dentro de la química orgánica uno de los campos de estudio de gran importancia es la de los compuestos heterociclos debido a que estas unidades estructurales están presentes en compuestos de interés farmacológico, de uso industrial, en medios fisiológicos, etc.¹

Específicamente, dentro de los compuestos heterociclos nitrogenados algunos cumplen funciones como, de enlazar fármacos a vectores de entrega,² hasta actuar como precursores para la síntesis de ligantes de carbeno *N*-heterocíclicos para fármacos antitumorales.³ Los compuestos heterociclos que contienen nitrógeno tienen una extensa historia en la biomedicina como moléculas bioactivas. Dentro de estos los imidazoles y sus sales se encuentran en un campo emergente de estudio. En este sentido, el anillo del imidazol contiene dos átomos de nitrógeno separados por un metileno, esto permite la formación de enlaces de hidrógeno donde el hidrógeno del amino actúa como el donador y el nitrógeno actúa como el aceptor de hidrógeno.^{4,5}

El extenso uso del imidazol como agente bioactivo se debe a la capacidad de enlazarse a metales como ligante,^{6,7,8,9,10} y su capacidad de formar puentes de hidrógeno con fármacos y proteínas. Esto ha dado lugar al uso de poli-imidazoles en membranas para el transporte de oxígeno.⁹ Además, la biocompatibilidad del anillo de imidazol provee una base para aplicaciones biomiméticas.¹⁰ Es posible usar a los imidazoles como herramienta para la alquilación del ADN y suprimir la expresión de genes.¹¹ Los derivados de imidazol no son solo biocompatibles sino que también pueden ser usados como antimicrobianos, como los 1-alkil imidazoles que presentan actividad antimicrobiana,¹² así como actuar como inhibidores de enzimas y eliminar hongos patógenos.¹² El aminoácido histamina, un imidazol que se encuentra naturalmente en el cuerpo, se involucra en funciones como dormir, comer, beber y procesos cognitivos.¹² Los imidazoles también funcionan como agentes antiinflamatorios y, regulan la presión arterial.¹³

Las propiedades físicas de los imidazoles incluyen una alta estabilidad térmica y se usan en productos poliméricos de alta temperatura.¹⁴ Presenta también alta estabilidad química, contra ácidos y bases así, como resistencia a la hidrogenación, pero además es susceptible a reacciones de sustitución aromáticas y obtener como resultados derivados funcionales.¹⁴

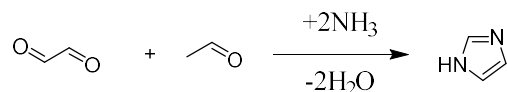
La fusión de un anillo de benceno a las posiciones 4,5 de un anillo de imidazol da como resultado un bencimidazol,¹⁵ Algunos de los compuestos que incorporan el núcleo bencimidazol y que presentan actividades biológicas son el tiabendazol, mebendazol o albendazol que se utilizan como fármacos antihelmínticos,¹⁶ antagonistas para los receptores opioides,¹⁷ antinociceptivos,¹⁸ activadores de los canales de potasio, etc.¹⁹

Debido a la importancia de este tipo de heterociclos, este trabajo de tesis se centró en la síntesis de bencimidazoles y su estudio en el campo de la química supramolecular, a través de la síntesis de cristales multicomponente derivados de bencimidazoles con ácidos carboxílicos. Además de los bencimidazoles se incluyó en este estudio al piridil-2,6-dimetanol.

2. Marco teórico

2.1. Imidazol

Heinrich Debus en 1858²⁰ sintetizó el imidazol por primera vez, el método consistió en hacer reaccionar glioxal, formaldehído y amoníaco. (*Esquema 1*). A este producto químico se le llamó inicialmente glioxalina, no obstante, ya desde la década de 1840 se habían descubierto algunos derivados de imidazol.²¹ La desventaja de este método son los rendimientos químicos bajos, sin embargo, hoy en día aún se utiliza para sintetizar imidazoles C-sustituídos.²²



Esquema 1. Síntesis del imidazol utilizando glioxal y formaldehído en amoníaco. (Extraído del artículo de Tolomeu et. al.²²)

Los imidazoles presentan una amplia variedad de aplicaciones, como: en óptica no lineal, aplicaciones biológicas y de catálisis, esto se extiende por lo tanto a las áreas de la medicina, la química orgánica sintética y la química industrial. Debido a su importancia se han desarrollado diversas estrategias sintéticas con el fin de obtener esta unidad estructural diversamente funcionalizada,²³ (*Figura 1*).

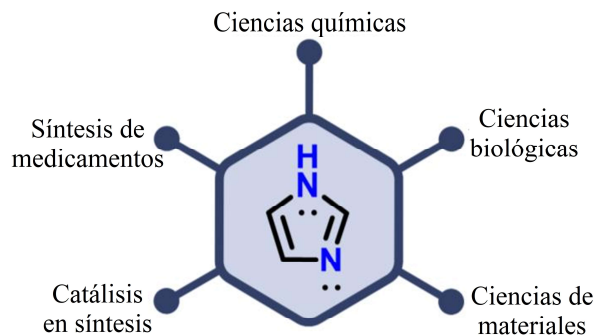


Figura 1. Aplicaciones del imidazol en diferentes áreas de conocimiento. (Extraído del artículo de Tolomeu et. al.²²)

Además, como se mencionó anteriormente, el imidazol forma parte de diferentes moléculas en sistemas biológicos como: histamina adenosina y guanina.²⁴ Algunas moléculas con importancia incluyen biotina o vitamina H, azomicina, metronidazol y el clotrimazol,²⁵ (*Figura 2*).

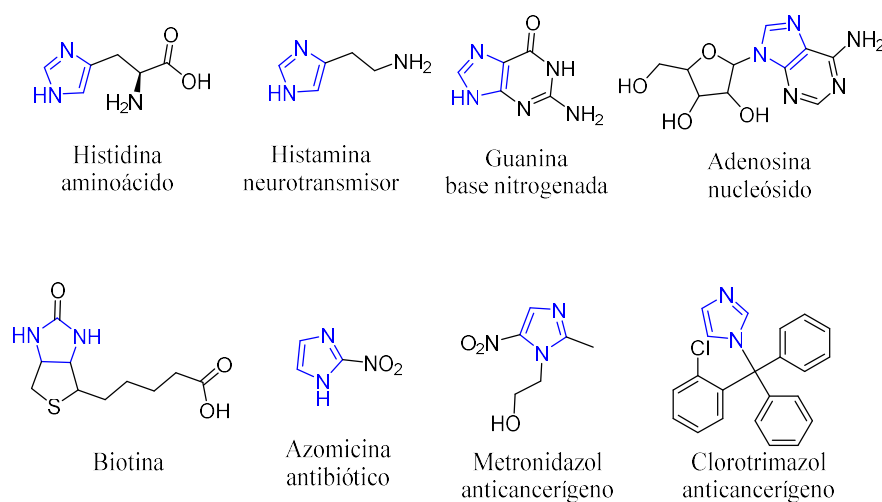


Figura 2. Moléculas presentes en sistemas biológicos o con actividad biológica (en azul se encuentra resaltado el imidazol).

Múltiples estructuras farmacéuticamente activas contienen el anillo de imidazol debido a sus propiedades químicas que favorecen el reconocimiento molecular. La presencia del imidazol en compuestos bioactivos incluye antibacteriales,^{26,27,28,29} antiinflamatorios,^{30,31,32} antidiabéticos,³³ antiparasitarios,³⁴ antituberculosos,³⁵ antifúngicos,^{36,37,38} antioxidantes,³⁹ antitumorales,^{40,41,42} antimaláricos,^{43,44} anticancerígenos,^{45,46,47} antidepressivos⁴⁸ y muchos otros compuestos, (Figura 3).

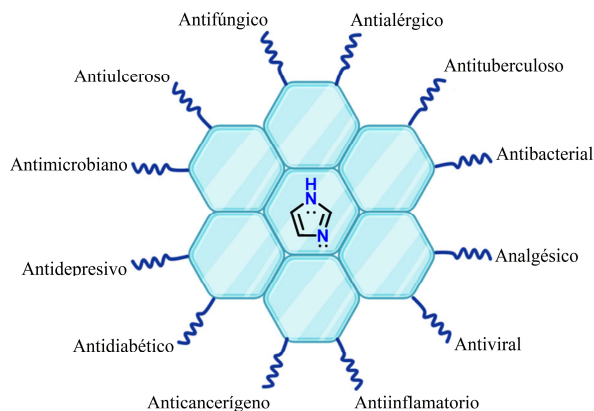


Figura 3. Presencia del imidazol en compuestos bioactivos. (Extraído del artículo de Tolomeu et. al.²²)

La extensa biocompatibilidad del imidazol se debe a su reactividad química, una de las principales características es capacidad que tiene para actuar como anfótero, es decir, como ácido o base, por tanto, permite dirigir la reactividad hacia sustratos electrofílicos o nucleofílicos,²³(Figura 4).

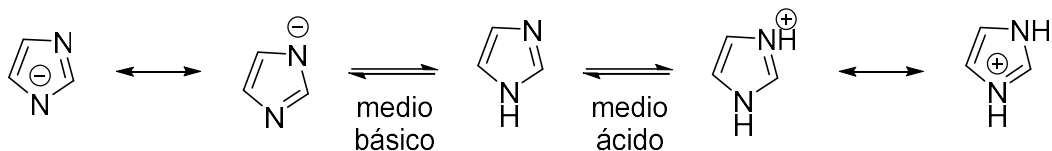


Figura 4. Distribución electrónica del imidazol en medio básico y medio ácido.(Extraído del artículo de Tolomeu et. al.²²)

Desde el punto de vista de la química supramolecular, esta característica hace que el imidazol pueda actuar como un sintón molecular capaz de comportarse tanto como un aceptor y como donador de enlaces de hidrógeno; esto debido a los diferentes nitrógenos que forman parte de este ciclo. Uno de los nitrógenos tiene un par de electrones libre en el orbital sp^2 perpendicular a los orbitales p que puede actuar como un aceptor de enlaces de hidrógeno. Mientras que el nitrógeno restante tiene un par de electrones libre perpendicular al plano del anillo que entran en resonancia, (Figura 5).

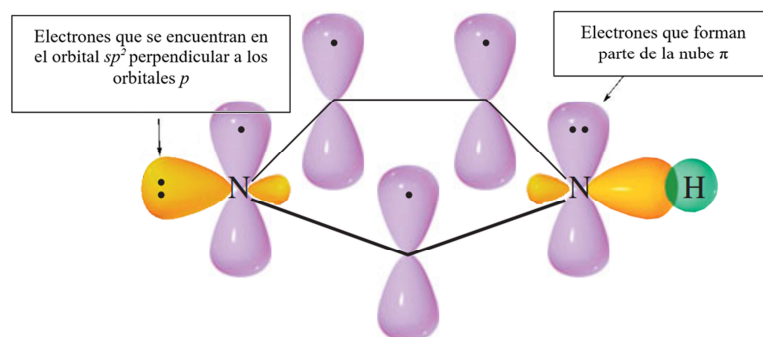


Figura 5. Representación de la distribución electrónica en el imidazol, (figura extraída del libro de Yurkanis P.⁴⁹).

El grupo funcional imidazol puede formar interacciones de enlace de hidrógeno con otras moléculas de imidazol, formando estructuras de cadena infinita **C(4)**, (Figura 6).^{50, 51}

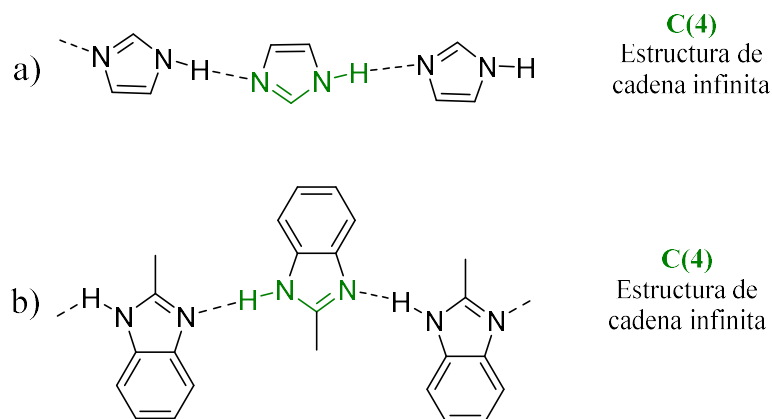
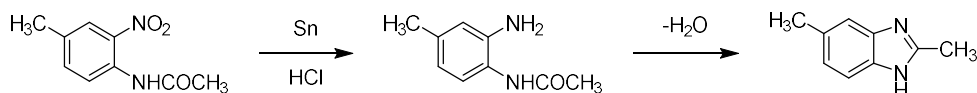


Figura 6. (a) Estructura de cadena infinita por puente de hidrógeno C(4) en el imidazol y (b) en el 2-metilbencimidazol (**MBI**). Estas interacciones permiten la formación de una red cristalina en los imidazoles y bencimidazoles.

2.2. Bencimidazol

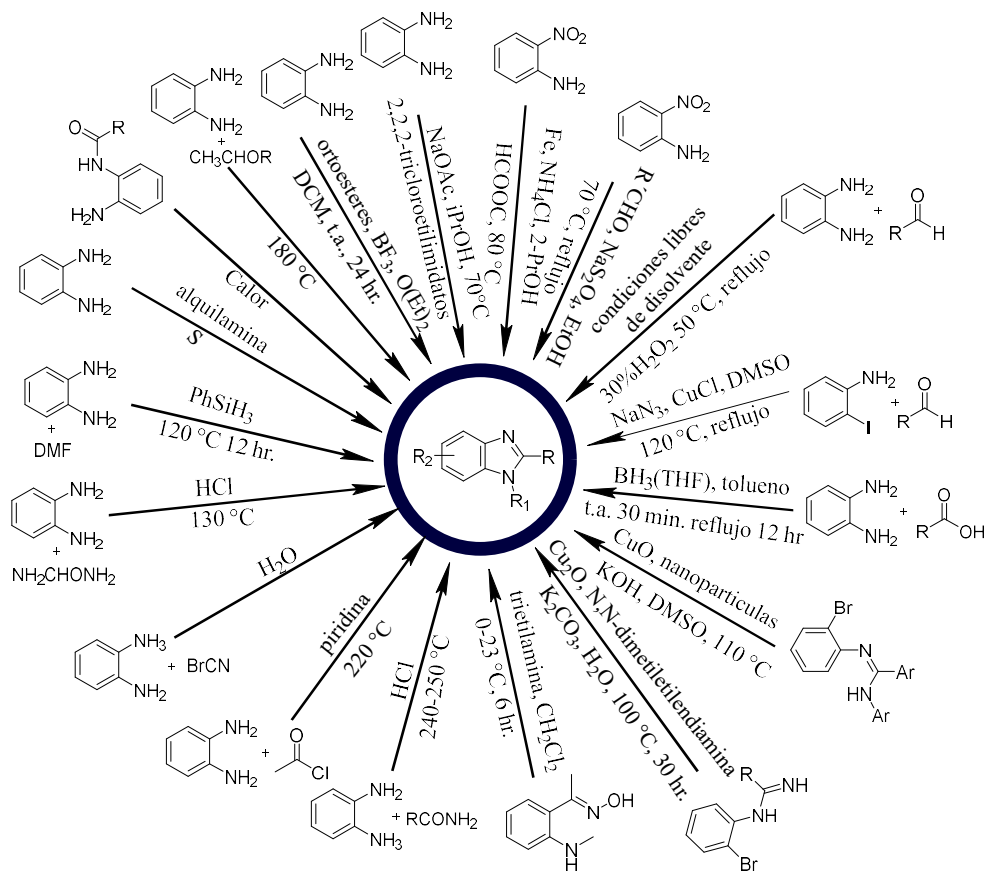
En la década de 1950 se encontró que el 5,6-dimetil-1(α -D-ribofuranosilo) bencimidazol forma parte de la estructura de la vitamina B₁₂, lo que generó más interés en la química basada en los bencimidazoles.⁵² La molécula de bencimidazol es un isómero de los ácidos nucleicos derivados de la purina, debido a esto, se utiliza en el diseño y síntesis de un extenso número de moléculas con propiedades biológicas,⁵³ tales como antibacteriales,⁵⁴ antifúngicas,⁵⁵ analgésicas,⁵⁶ cardiovasculares⁵⁷ y anticancerígenas.^{58,59,60}

La síntesis inicial del bencimidazol fue realizada por Hoebrecker en 1872,⁶¹ siendo uno de los primeros heterociclos nitrogenados en descubrirse, el compuesto sintetizado fue el 2,5-dimetilbencimidazol y se obtuvo a través de la reducción y deshidratación del 2-nitro-4-metilacetanilida, (*Esquema 2*). Al igual que el imidazol, el bencimidazol contiene dos átomos de nitrógeno que le confieren a la molécula carácter anfótero.^{58,60} La estrategia sintética más común para la síntesis de bencimidazoles consiste en construir el anillo de imidazol en un núcleo bencílico sustituido.⁶²



Esquema 2. Ciclación intramolecular para la obtención del 2,5-dimetilbencimidazol realizada por Hoebrecker.⁶¹

La *o*-fenilendiamina o sus derivados en la mayoría de los casos son las materias primas utilizadas para la síntesis de bencimidazoles, los reactivos capaces de actuar como donadores de carbono y las condiciones de reacción para la obtención de bencimidazoles se resumen en el *Esquema 3*.^{63,64,65,66,67,68}

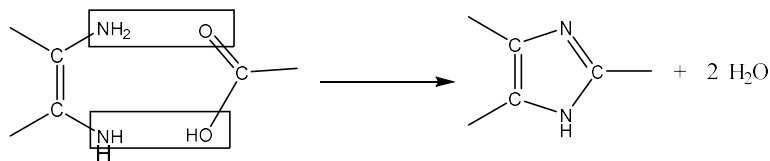


Esquema 3. Rutas sintéticas bencimidazoles 2 sustituidos o derivados. (Extraído del artículo de Ibrahim et. al.⁶²⁻⁶⁷).

Tomando en cuenta todo lo anterior se presentan a continuación algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis y propiedades de los bencimidazoles 2-sustituidos y sus derivados.

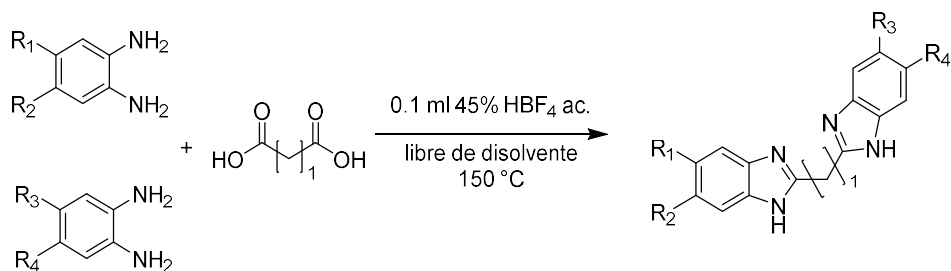
3. Antecedentes

En 1940 Wagner⁶⁹ sintetizó una serie de bencimidazoles 2-sustituidos a partir de la condensación de amidinas con ácidos carboxílicos, (*Esquema 4*).



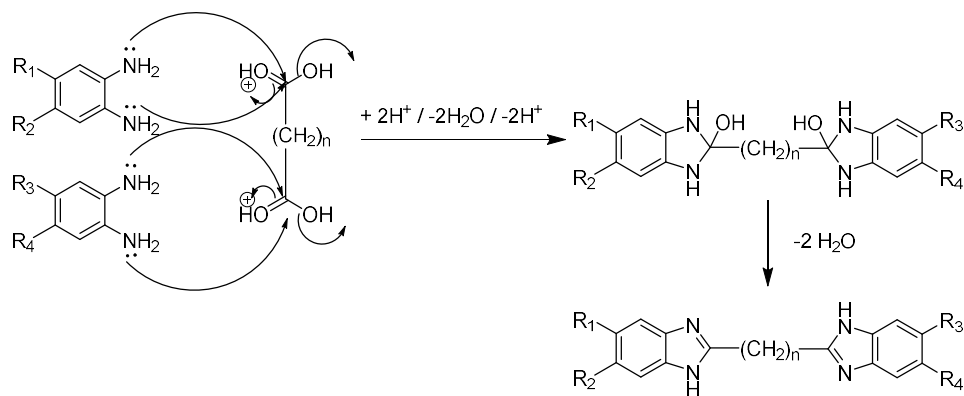
Esquema 4. Reacción de las amidinas con ácidos carboxílicos reportada por Wagner.⁶⁹

La síntesis de bis-bencimidazoles biológica y químicamente activos a partir de compuestos de bajo costo, es un tópico importante en la química orgánica moderna.⁷⁰ Mukhopadhyay y colaboradores en 2010,⁷¹ utilizaron la *o*-fenilendiamina y derivados mono y dimetil sustituidos en la síntesis de bis-bencimidazoles empleando ácido fluorobórico como catalizador en condiciones libres de disolventes, (*Esquema 5*).



Esquema 5. Reacción de Mukhopadhyay para la síntesis de bis-bencimidazoles, (extraído de la referencia ⁷¹).

Dentro del reporte de Mukhopadhyay se describe un posible mecanismo de reacción para la síntesis de bis-bencimidazoles donde la reacción ocurre simultáneamente entre tres moléculas de una forma concertada, (*Esquema 6*).



Esquema 6. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de bis-bencimidazoles por Mukhopadhyay, (extraído de la referencia ⁷¹).

Debido a la importancia de los bencimidazoles biológicamente activos, la síntesis de estos a partir de la *o*-fenilendiamina ha sido estudiada ampliamente. Alkahtani y colaboradores⁷² sintetizaron

bencimidazoles tetrasustituídos, (Figura 7), que se probaron como fármacos antiproliferativos de células cancerígenas.

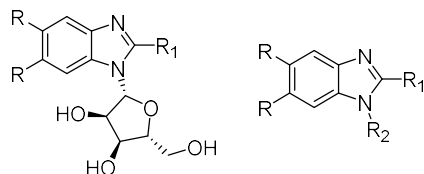


Figura 7. Bencimidazoles sintetizados por el grupo de Alkahtani, (extraído de la referencia ⁷²).

Por otro lado, en el reporte realizado por Hranjec y colaboradores en 2012⁷³ y 2017⁷⁴ se describe la síntesis de bencimidazoles, así como su estudio espectroscópico, ya que presentaban la capacidad de funcionar como posibles sensores para detectar diferentes cationes. El compuesto utilizado para el estudio de sensores, (Figura 8) presentaba una fluorescencia relativamente baja, pero en presencia de cationes Zn^{2+} y Ag^{+} la fluorescencia se incrementaba, confirmando la utilidad de los compuestos derivados de bencimidazoles como sensores catiónicos.

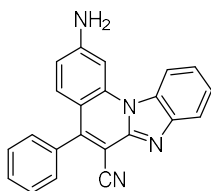
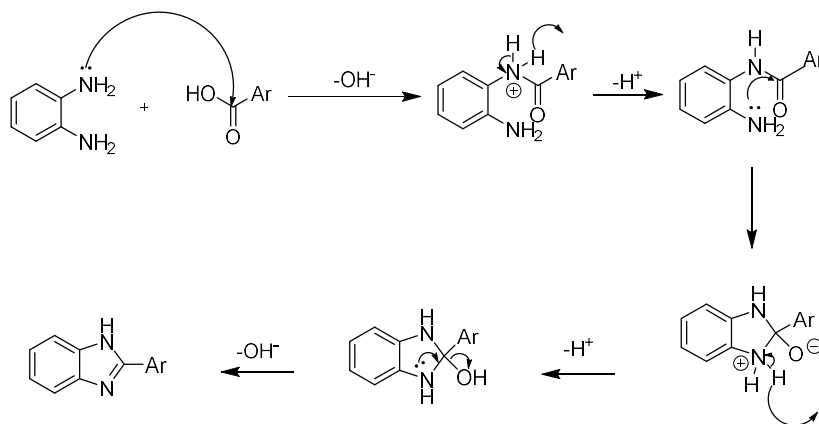


Figura 8. Compuesto derivado de bencimidazol utilizado en el estudio espectroscópico de Hranjec.⁷³

En 2018, Mohanty S. K. y colaboradores⁷⁵ reportaron la síntesis de una serie de bencimidazoles a partir de la *o*-fenilendiamina y ácidos carboxílicos. Cabe señalar que estas reacciones funcionan con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos. También propusieron un mecanismo de reacción que explica la formación de la serie de bencimidazoles, (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de bencimidazoles por Mohanty S. K.⁷⁵

El uso de ácidos carboxílicos para la síntesis de bencimidazoles que permitan la consecuente funcionalización de estos fue estudiada por Madawali en 2018.⁷⁶ Los autores emplearon el racemato del ácido láctico para la síntesis de bencimidazoles 2-sustituídos que posteriormente funcionalizaron y estudiaron su actividad como agentes antihelmínticos.

Tomando en cuenta la gran importancia que tienen los bencimidazoles debido a sus diversas propiedades, como farmacológicas, ópticas, etc., es que en este trabajo de tesis doctoral se propusieron los siguientes objetivos.

4. Objetivo general

Sintetizar una serie de bencimidazoles y bis-bencimidazoles 2-sustituidos, optimizar los métodos de purificación y caracterizar los productos por métodos espectroscópicos.

4.1. Objetivos particulares

1. Utilizar la *o*-fenilendiamina con diferentes ácidos carboxílicos y di ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos para sintetizar bencimidazoles y bis-bencimidazoles 2 sustituidos.

2. Determinar las condiciones de reacción y purificación óptimas para cada uno de los bencimidazoles.

3. Caracterizar los bencimidazoles y bis-bencimidazoles a través de espectroscopia de IR y resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C .

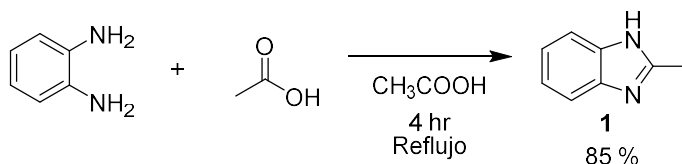
4. Utilizar los bencimidazoles y bis-bencimidazoles sintetizados para un estudio de síntesis supramolecular.

5. Discusión de resultados

Es importante mencionar que, para la síntesis de bencimidazoles y bis-bencimidazoles fue necesario ajustar las condiciones de reacción que ya han sido reportadas con el fin de aumentar los rendimientos de reacción.

5.1. Síntesis del 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **1**

El imidazol **1** se obtuvo siguiendo la metodología de Wagner⁶⁹ que consistió en mezclar la *o*-fenilendiamina y ácido acético como reactivo y disolvente, utilizando ácido clorhídrico como catalizador. Transcurrido el tiempo de reacción se agrega hidróxido de amonio hasta la precipitación del producto deseado en forma de un sólido blanco. El producto se obtuvo en un 85% de conversión, (*Esquema 8*).



Esquema 8. Reacción para la obtención del compuesto **1**.

Es posible confirmar la obtención del producto esperado a través del análisis de RMN de ¹H, (*Figura 9*) donde se observa una señal simple en 2.48 ppm que integra para 3 hidrógenos, de 7.15 a 7.45 ppm una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos asignados a los hidrógenos aromáticos. Finalmente, una señal ancha en 12.19 ppm que integra para un hidrógeno, asignada al hidrógeno NH del imidazol.

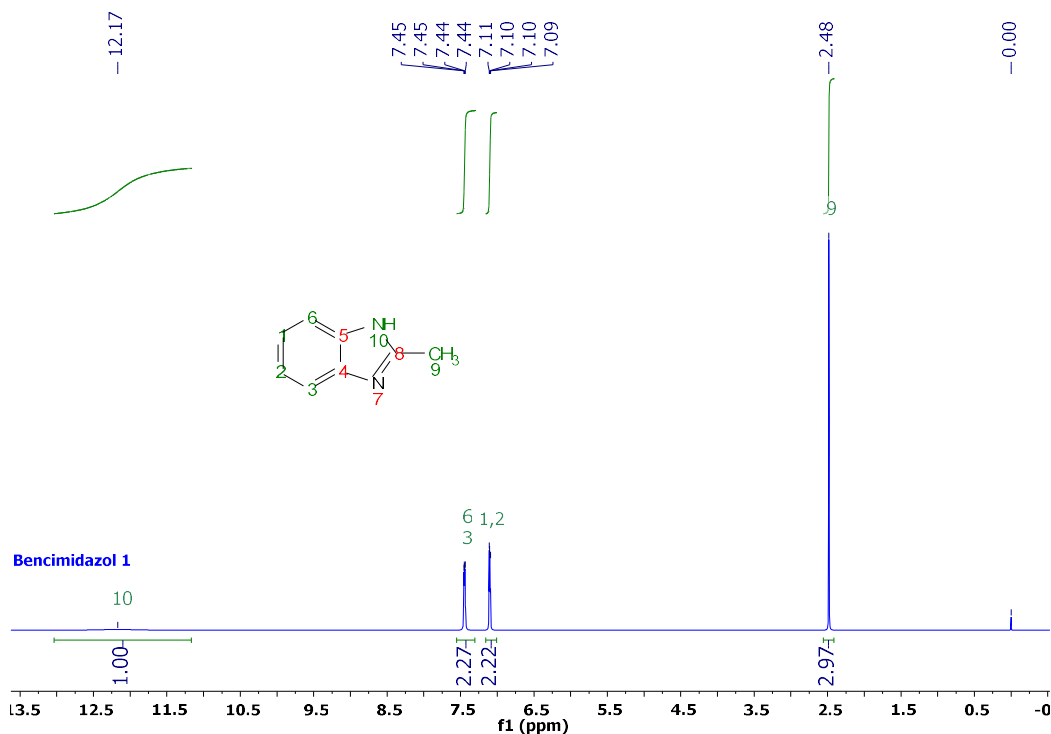


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H del bencimidazol **1** (MBI).

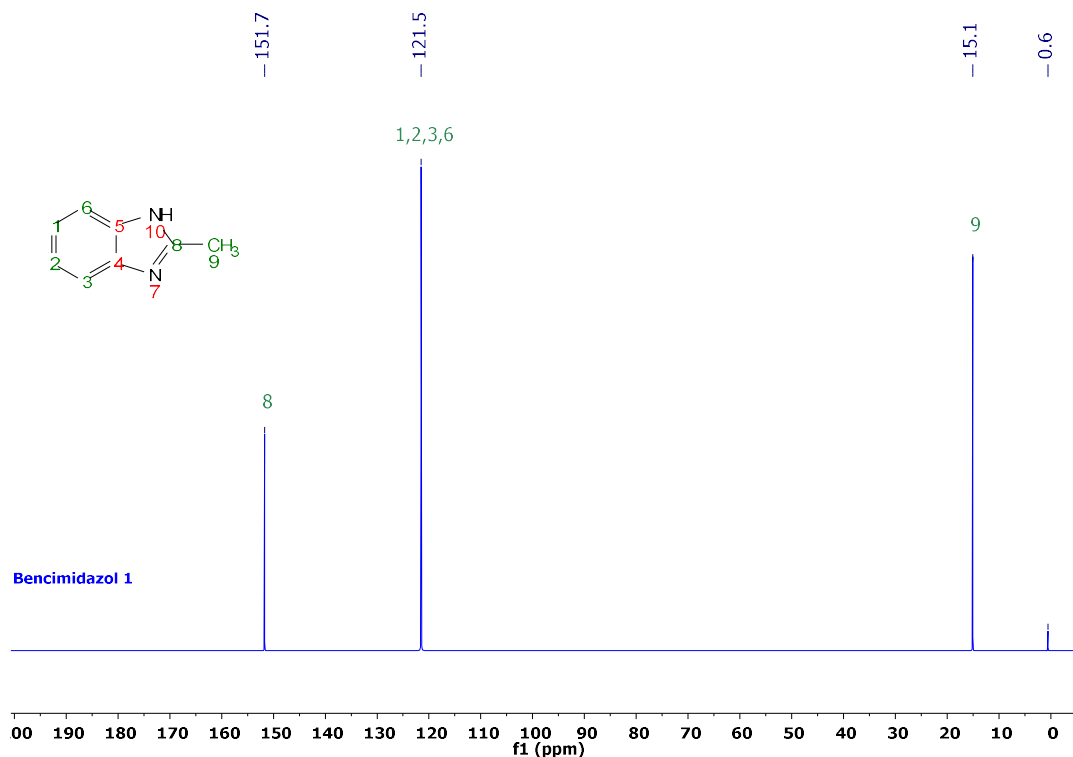
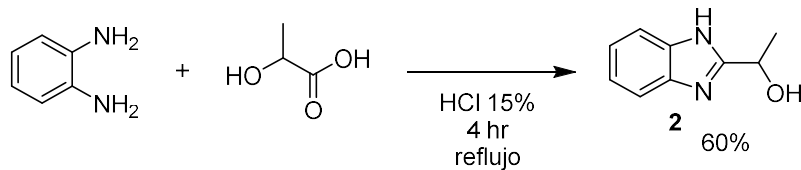


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C del bencimidazol **1** (MBI).

5.2. Síntesis del 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-ol **2**

La obtención del imidazol **2** se logró mezclando *o*-fenilendiamina y el racemato del ácido láctico, utilizando agua como disolvente y agregando ácido clorhídrico como catalizador, (*Esquema 9*). El producto se obtuvo en una conversión del 60%. Las señales de RMN de ^1H (*Figura 11*) concuerdan con el reporte de Madawali,⁷⁶ donde se observa una señal doble en 1.51 ppm asignada al grupo metilo del ácido láctico y que integran para tres hidrógenos, la señal cuádruple en 4.93 ppm que integra para un hidrógeno y las señales restantes a frecuencias superiores a 7.00 ppm asignadas a los hidrógenos aromáticos.



Esquema 9. Reacción para la obtención del compuesto **2**.

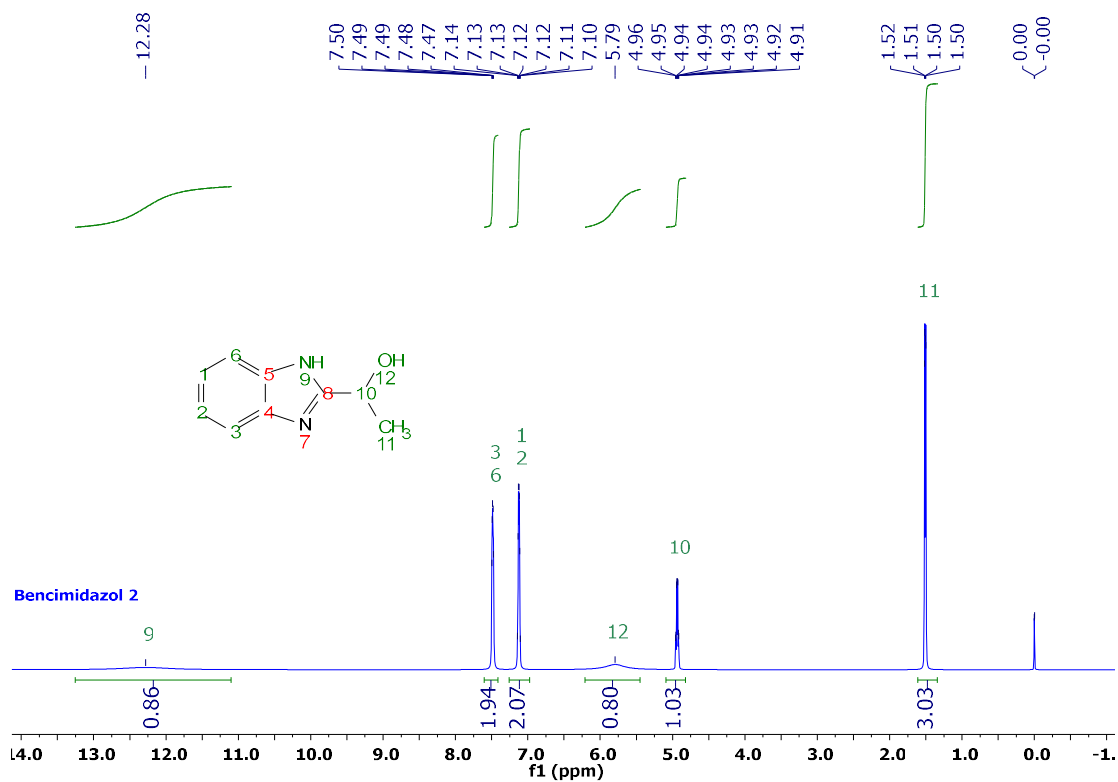


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H del bencimidazol 2 (LBI).

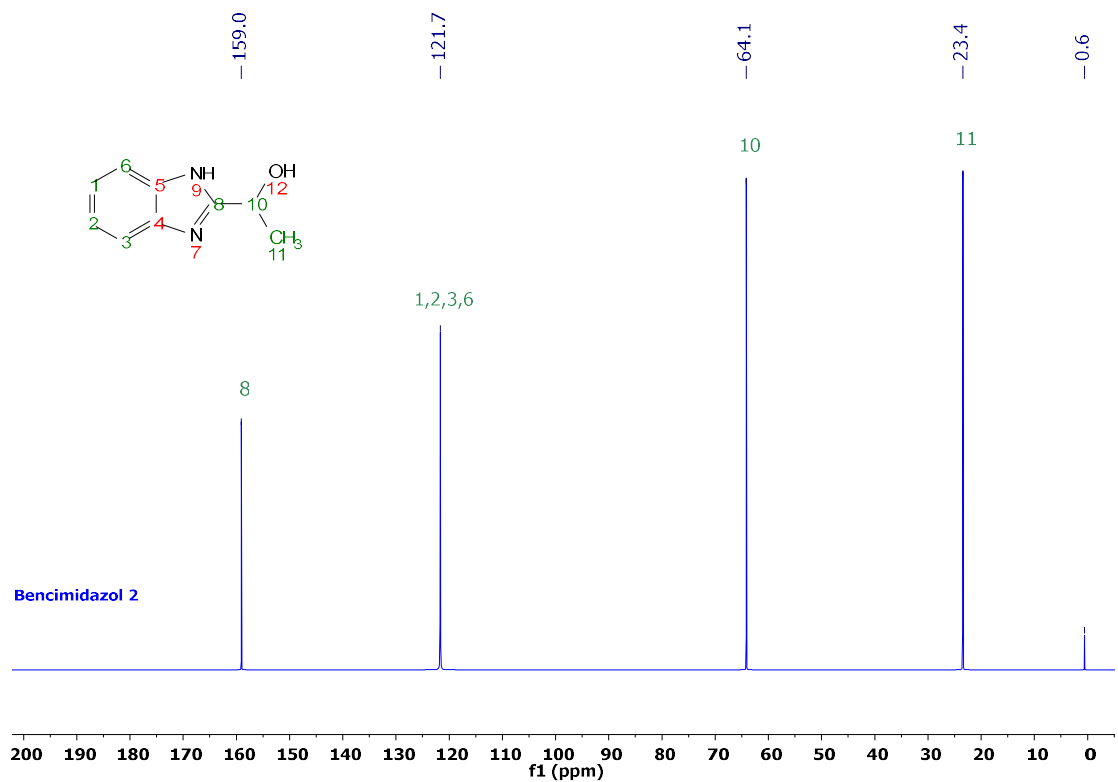
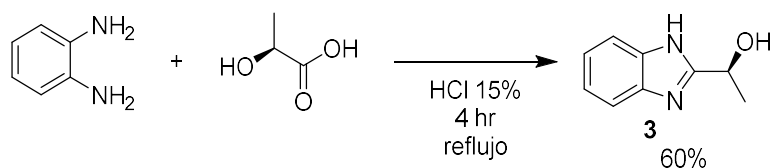


Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C del bencimidazol 2 (LBI).

5.3. Síntesis del (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-ol **3**

Para la obtención del imidazol **3** se siguieron las mismas condiciones de reacción. Se mezcló la *o*-fenilendiamina y el (S)-(-)-ácido láctico, usando agua como disolvente y ácido clorhídrico como catalizador obteniendo el producto con una conversión del 60%, (*Esquema 10*).



Esquema 10. Reacción para la obtención del compuesto **3**.

En el espectro de RMN de ^1H destacan las señales en 1.51 y 4.95 ppm que integran para tres y un hidrógeno respectivamente, asignadas al metilo y CH-OH. En la zona de aromáticos se aprecian dos señales una de ellas centrada en 7.14 ppm que integra para dos hidrógenos; la otra señal se encuentra en 7.50 ppm que integra para dos hidrógenos, lo que confirma la obtención del compuesto, (*Figura 13*). Además, coinciden con los datos reportados en la literatura.⁷⁷

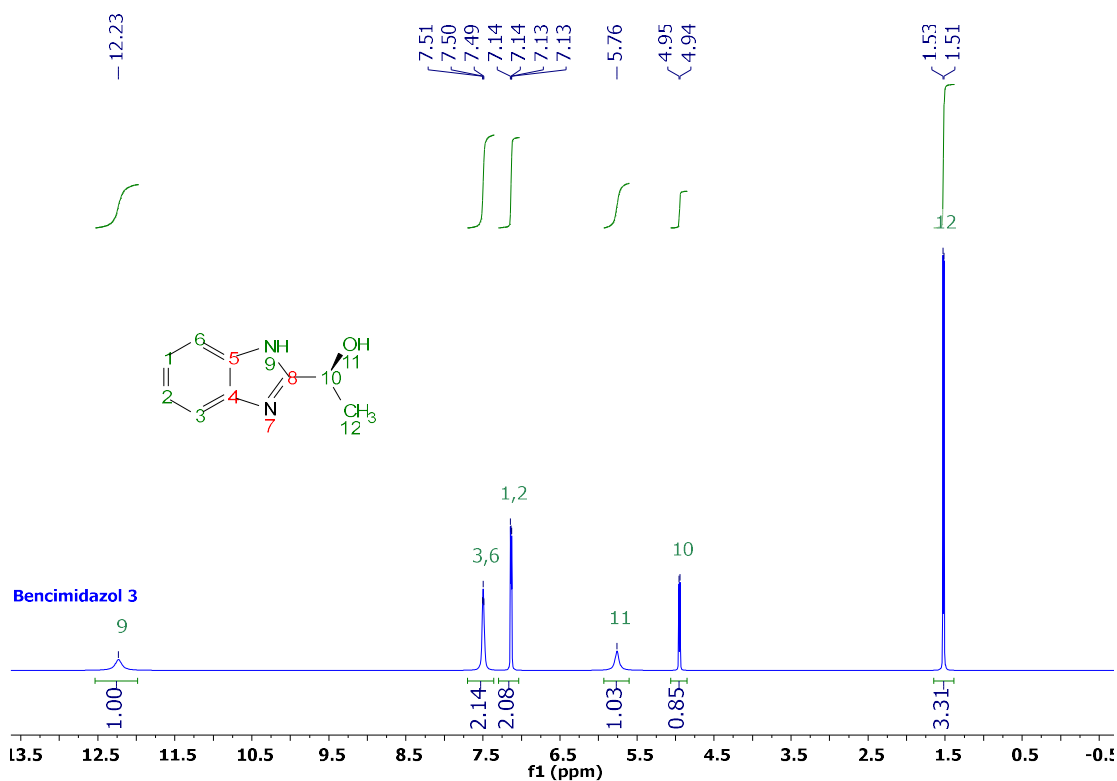


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H del bencimidazol **3** (SLBI).

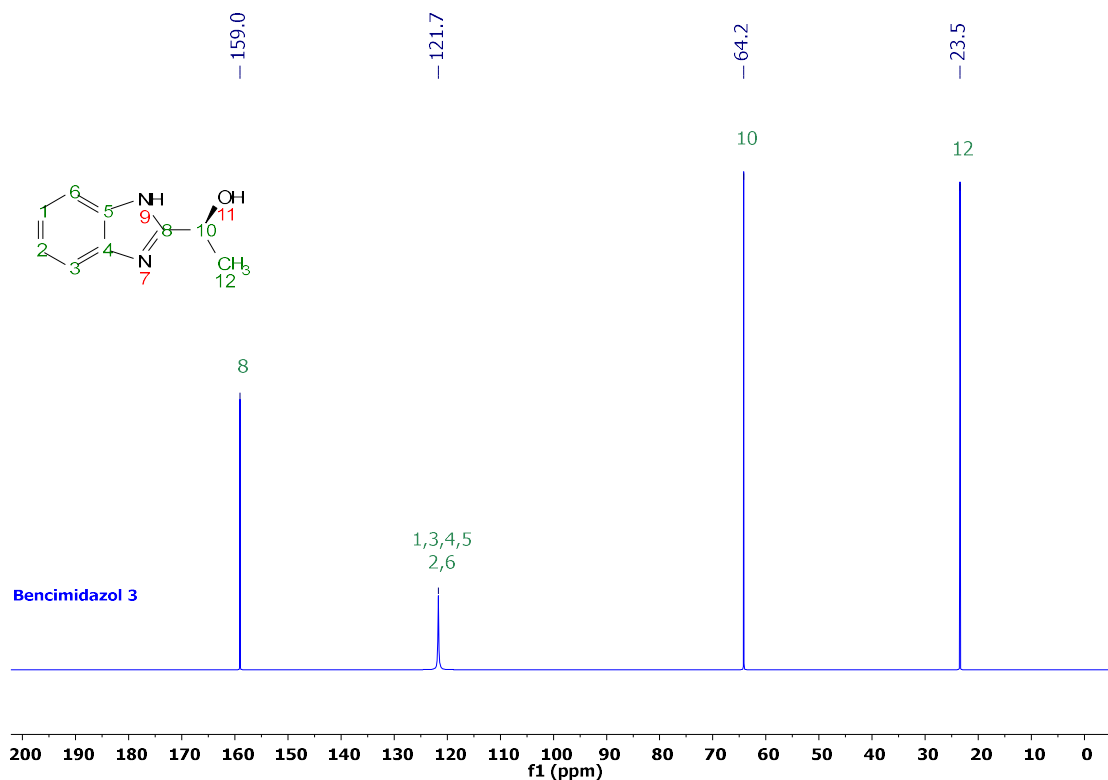
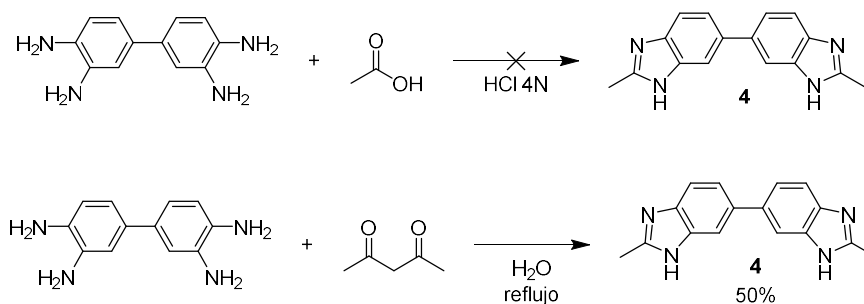


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C del bencimidazol 3 (SLBI).

5.4. Síntesis del 2,2'-dimetil-1*H*,3'-*H*-5,5'-bibenzo[*d*]imidazol 4

Para la obtención del imidazol 4 se probaron dos metodologías; una de estas metodologías consistió en colocar la 3,3'-diaminobencidina con ácido acético como disolvente y ácido clorhídrico como catalizador, obteniendo el imidazol 4 esperado en un rendimiento muy pobre. Consecuentemente se optó por emplear la metodología de Wang,⁷⁸ que consistió en colocar 3,3'-diaminobencidina con acetilacetona y agua como disolvente a temperatura de reflujo, (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción para la obtención del imidazol 4.

El compuesto obtenido se analizó por RMN de ^1H , (Figura 15). En el espectro se aprecia una señal ancha en 12.22 ppm que integra para dos hidrógenos, asignada a los hidrógenos N-H del bencimidazol, 4 señales centradas en 7.67, 7.51, 7.43, y 7.41 ppm las cuales se asignan a los 6 hidrógenos aromáticos, y en 2.51 ppm una señal simple que integra para seis hidrógenos para los grupos metilo del imidazol.

Comparando las señales con el reporte de Wang,⁷⁸ se confirma la obtención del producto esperado que se obtuvo en un 50% de conversión.

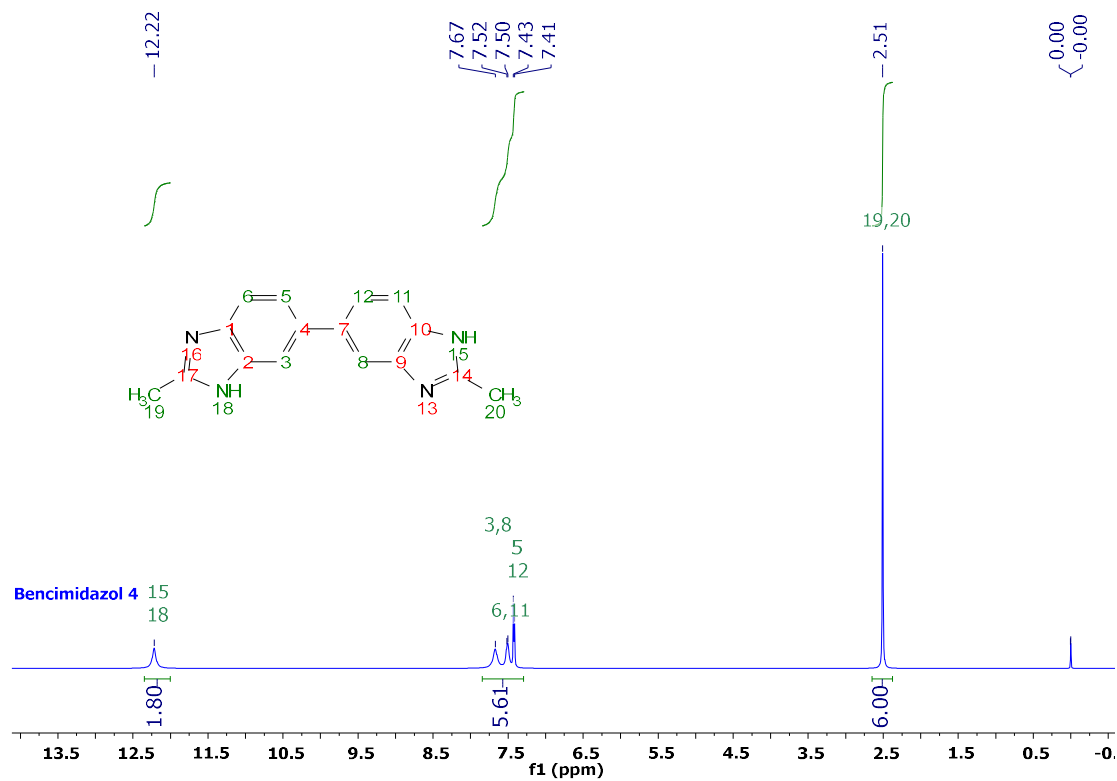


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H del bencimidazol 4.

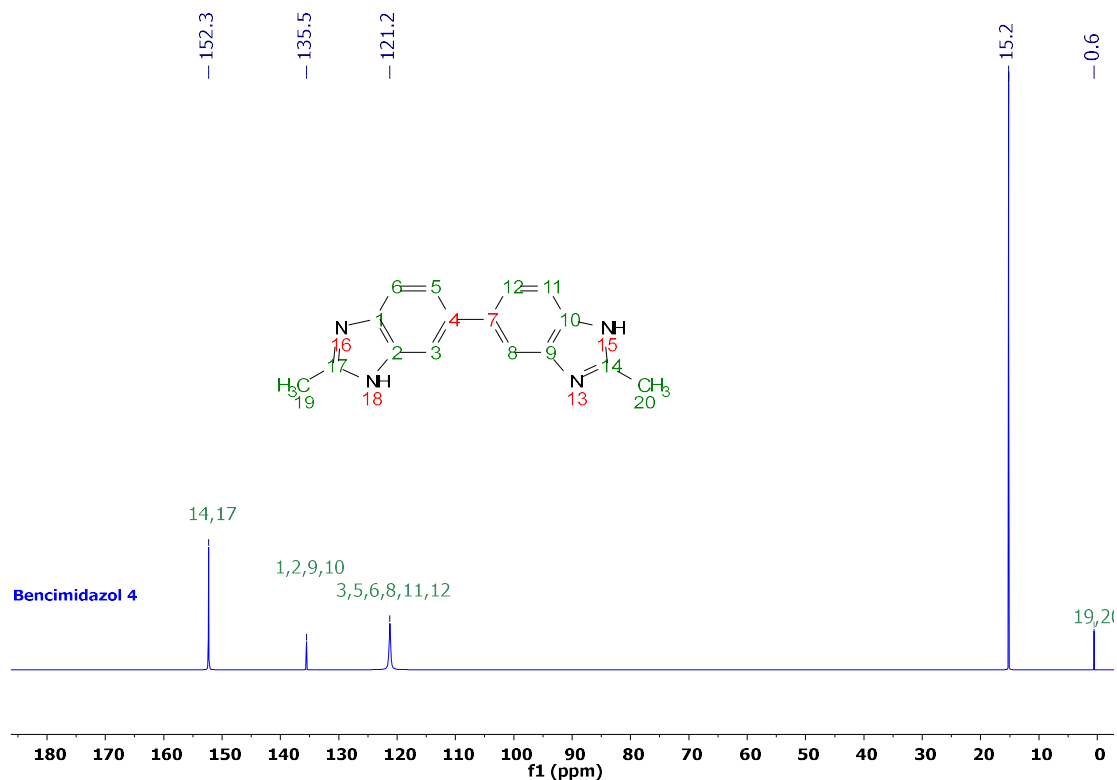
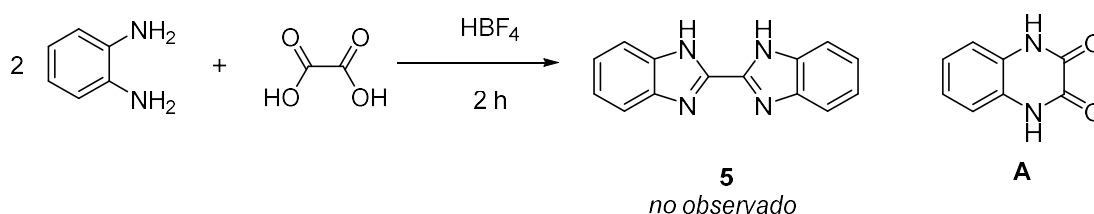


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C del bencimidazol 4.

5.5. Síntesis del 1*H*,1'-*H*-2,2'-bibenzo[*d*]imidazol 5

Para la síntesis del imidazol **5** se siguió la metodología reportada por Mukhopadhyay,⁷¹ en la cual se coloca la *o*-fenilendiamina, el ácido oxálico y el ácido fluorobórico como catalizador en ausencia de disolvente durante 2 horas, (*Esquema 12*). Sin embargo, después de múltiples intentos fallidos y variando distintas condiciones de reacción no fue posible acceder al compuesto esperado; siguiendo la metodología mencionada, se accedía al compuesto 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona (designado intermediario **A**), la formación de este compuesto se atribuyó a la estabilidad del nuevo ciclo de seis miembros formado por la reacción intramolecular de cierre de anillo 6-exo-trig según las reglas de Baldwin.⁷⁹



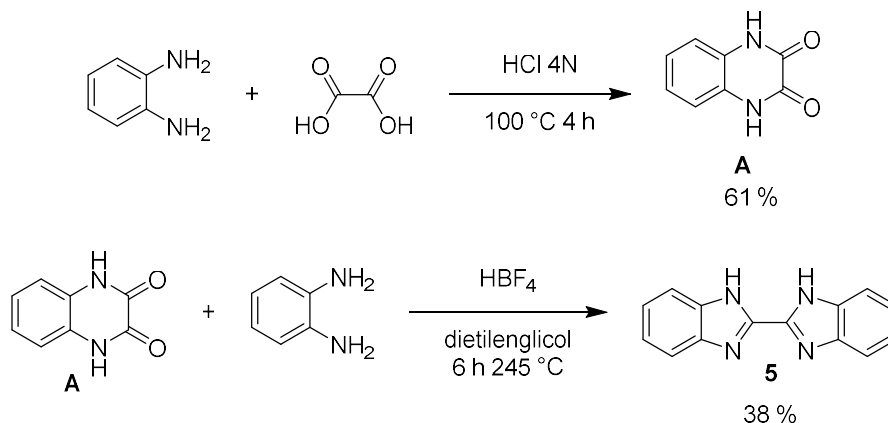
Esquema 12. Producto de reacción obtenido siguiendo la metodología de Mukhopadhyay.⁷¹

En consecuencia, se buscó una síntesis alternativa para el imidazol **5**, se encontró la metodología de Madrzak L. I. y Borowiak R. A.⁸⁰ donde se refuta la obtención del imidazol **5** por el grupo de Mukhopadhyay, y describen dos rutas para la obtención del compuesto deseado.

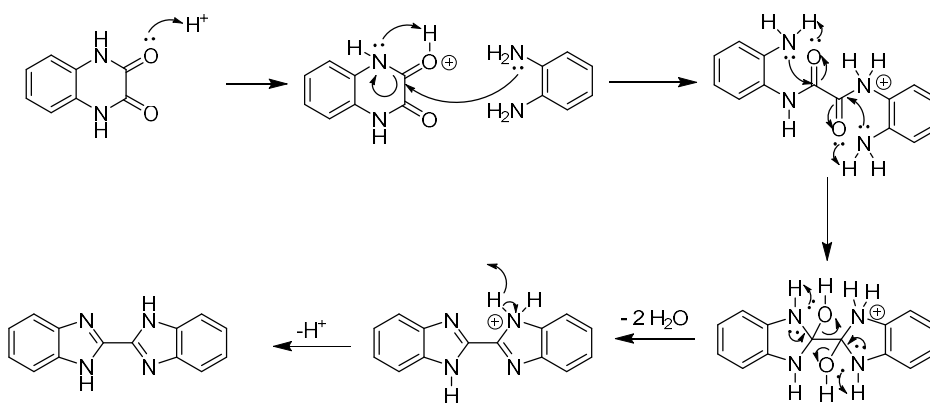
Se seleccionó la ruta sintética de dos pasos, (*Esquema 13*). Se agregó la *o*-fenilendiamina, el ácido oxálico y se utilizó una solución de ácido clorhídrico 4*N*. Se obtuvo el intermediario **A** (1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona) cuya estructura fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . Destacan, una señal

ancha en 11.92 ppm asignada a los hidrógenos enlazados a nitrógeno y una señal múltiple en 7.12 y 7.09 ppm que integran para cuatro hidrógenos asignados a los hidrógenos aromáticos.

Una vez caracterizado el intermediario **A** se hace reaccionar con un equivalente de *o*-fenilendiamina en dietilenglicol como disolvente a temperatura de reflujo (245 °C) y HBF₄ como catalizador accediendo finalmente al imidazol **5** deseado. La propuesta del mecanismo de reacción para la obtención del bis-bencimidazol **5** se presenta en el (*Esquema 13*).



Esquema 13. Resultados de la reacción de la *o*-fenilendiamina con el ácido oxálico siguiendo la metodología propuesta por Madrzak⁷⁸ y obtención del producto **5**.



Esquema 14. Propuesta del mecanismo de reacción para la obtención del imidazol **5** a partir del intermediario **A**.

El imidazol **5** se obtuvo en un rendimiento del 38% y su caracterización por RMN de ¹H y ¹³C confirma su obtención, (*Figuras 17 y 18*). Una señal ancha en 13.56 ppm que integra para dos hidrógenos se asigna a los hidrógenos enlazados a nitrógeno, en la zona de los hidrógenos aromáticos se aprecian dos señales en 7.76 y 7.57 ppm que integran para dos hidrógenos cada una y la señal restante en 7.30 ppm integra para cuatro hidrógenos.

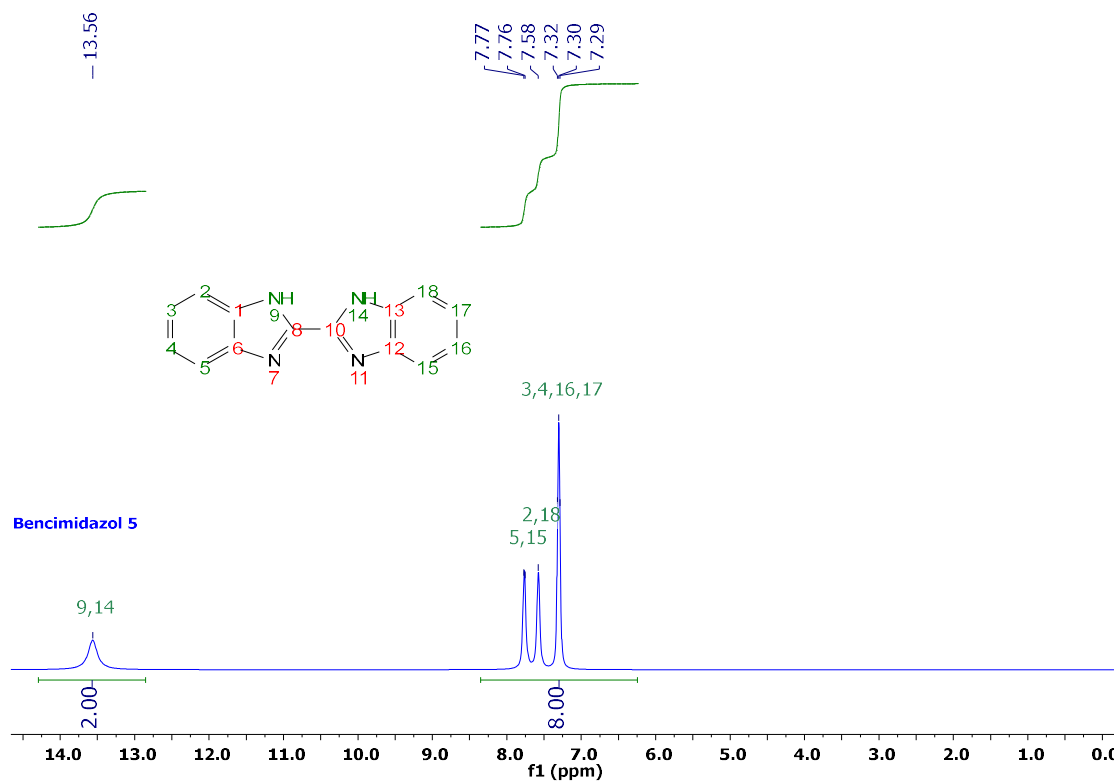


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H del bencimidazol 5.

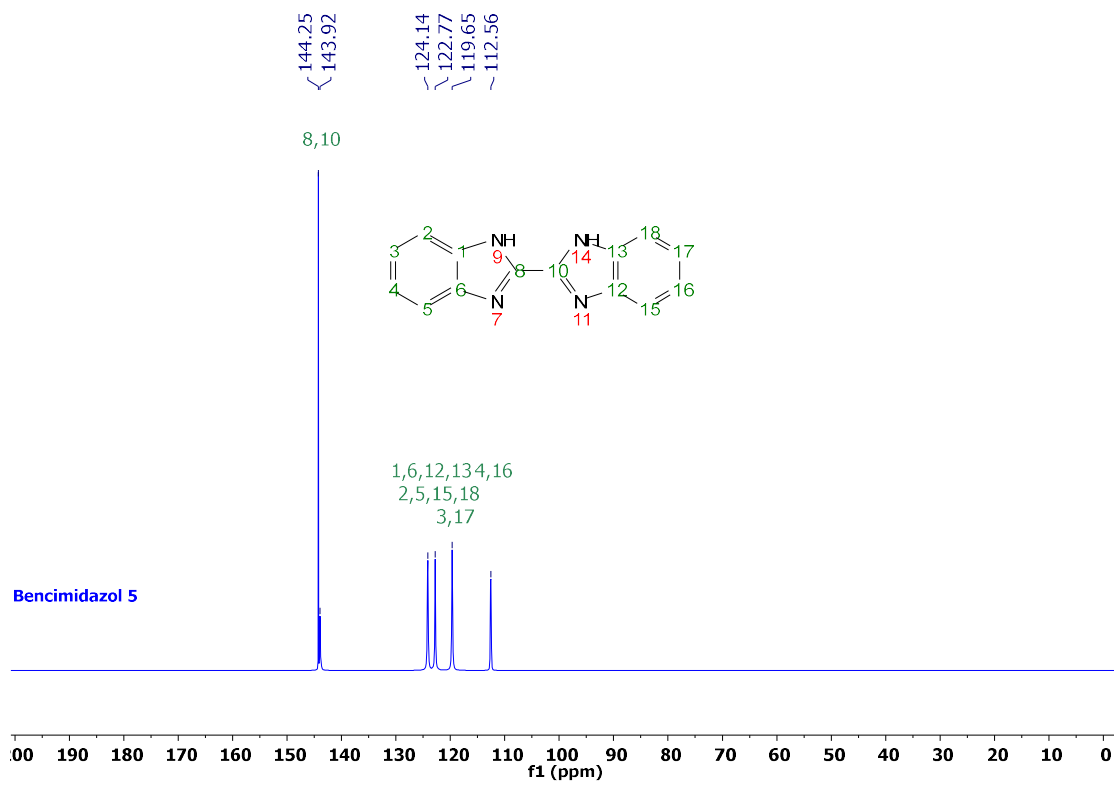
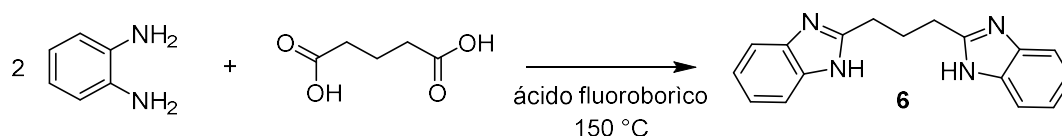


Figura 18. Espectro de RMN de ¹³C del bencimidazol 5.

5.6. Síntesis del 1,3-bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propano **6**

La metodología propuesta por Mukhopadhyay⁷¹ resultó ser eficiente en la obtención del bis-bencimidazol **6**. El compuesto se sintetizó mezclando la *o*-fenilendiamina, el ácido glutárico y ácido fluorobórico como catalizador, no se agregó disolvente y la reacción se llevó a 150 °C, el producto esperado se obtuvo en un rendimiento del 90 %, (*Esquema 15*).



Esquema 15. Reacción para la obtención del imidazol **6**.

El espectro de RMN de ¹H presenta una señal ancha en 12.19 ppm asignada a los hidrógenos enlazados a nitrógeno e integra para dos hidrógenos. En 7.48 y 7.13 ppm se aprecian dos señales múltiples que integran para ocho hidrógenos asignados a los hidrógenos aromáticos. En 2.93 ppm se aprecia una señal triple que integra para cuatro hidrógenos asignados a los grupos metilenos más cercanos a los anillos de imidazol. En 2.32 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para dos hidrógenos que corresponde al grupo metileno central, (*Figura 19*).

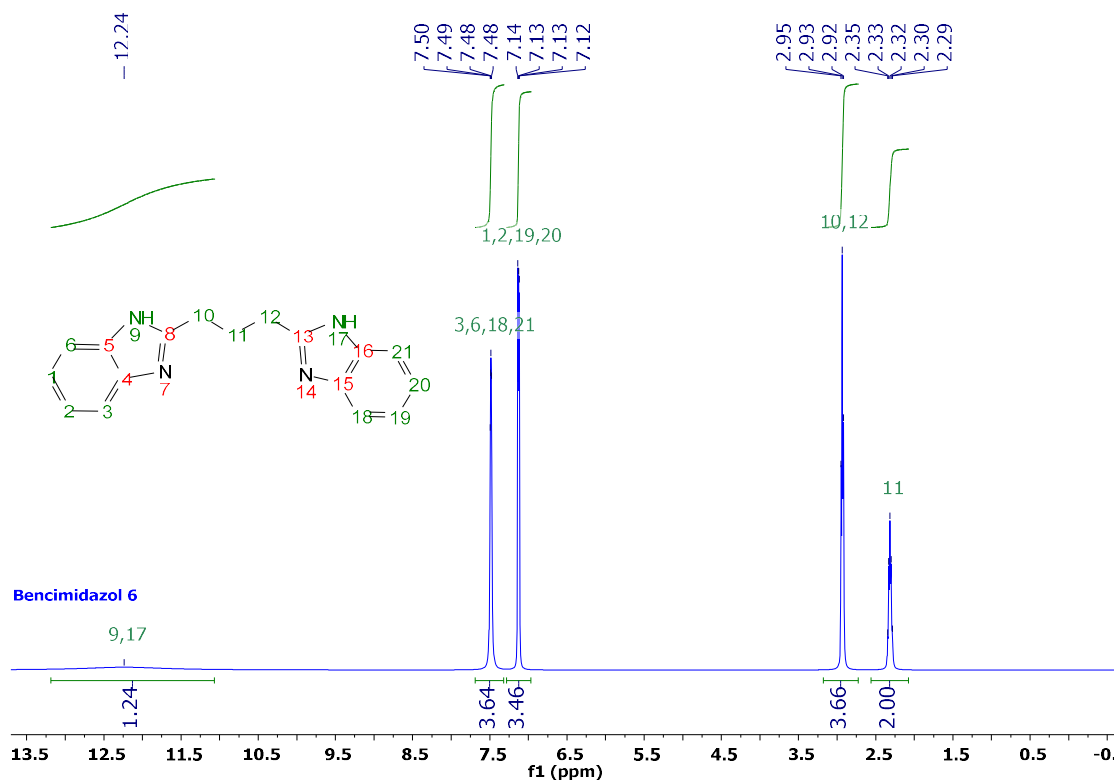


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H del bencimidazol **6**.

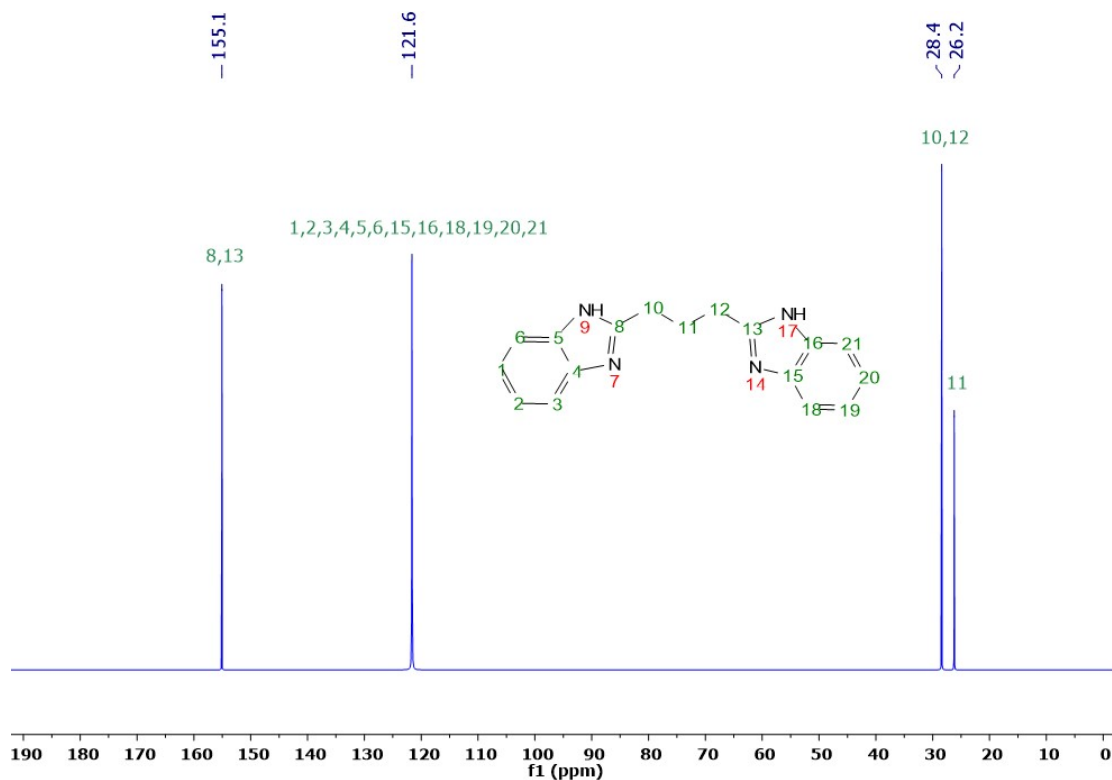
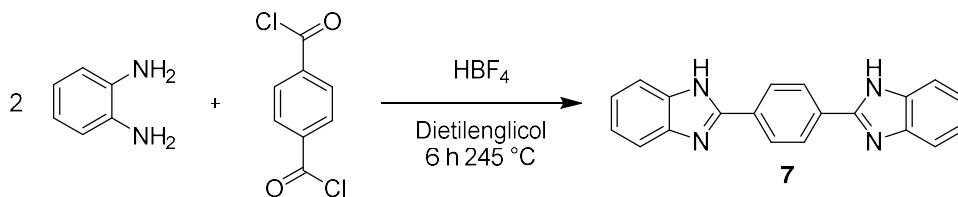


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C del bencimidazol 6.

5.7. Síntesis del 1,4-bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benceno 7

El bis-bencimidazol 7 se obtuvo mezclando la *o*-fenilendiamina, cloruro de tereftaloilo, ácido fluorobórico como catalizador y dietilenglicol como disolvente a temperatura de 245 °C durante 6 horas, (Esquema 16). Transcurrido el tiempo de reacción se apagó el calentamiento y se esperó al enfriamiento, fue posible apreciar la precipitación de un producto de color café claro, después se agrega una cantidad suficiente de una solución de carbonato de sodio para llevar la reacción a pH básico.



Esquema 16. Reacción para la obtención del imidazol 7.

Debido a la falta de tiempo el producto no fue purificado, sin embargo, el crudo de reacción se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C , (Figuras 21 y 22). En el espectro de RMN de ^1H destaca la presencia de la señal en 13.1 ppm al hidrógeno del nitrógeno confirma la obtención del producto. En 8.36 ppm se observa una señal simple asignada a los hidrógenos aromáticos provenientes del anillo del cloruro de tereftaloilo que integraría para cuatro hidrógenos. Una señal centrada en 7.65 ppm que integra para cuatro hidrógenos y la señal centrada 7.25 ppm que integra para 4 hidrógenos.

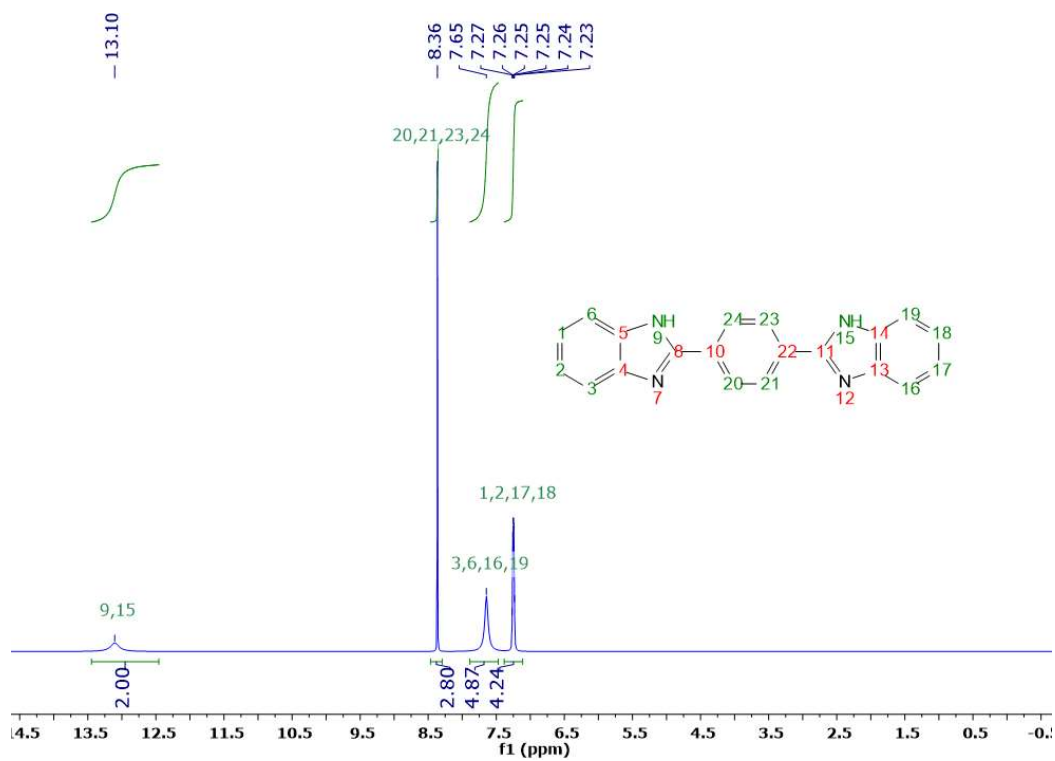


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H del bencimidazol 7.

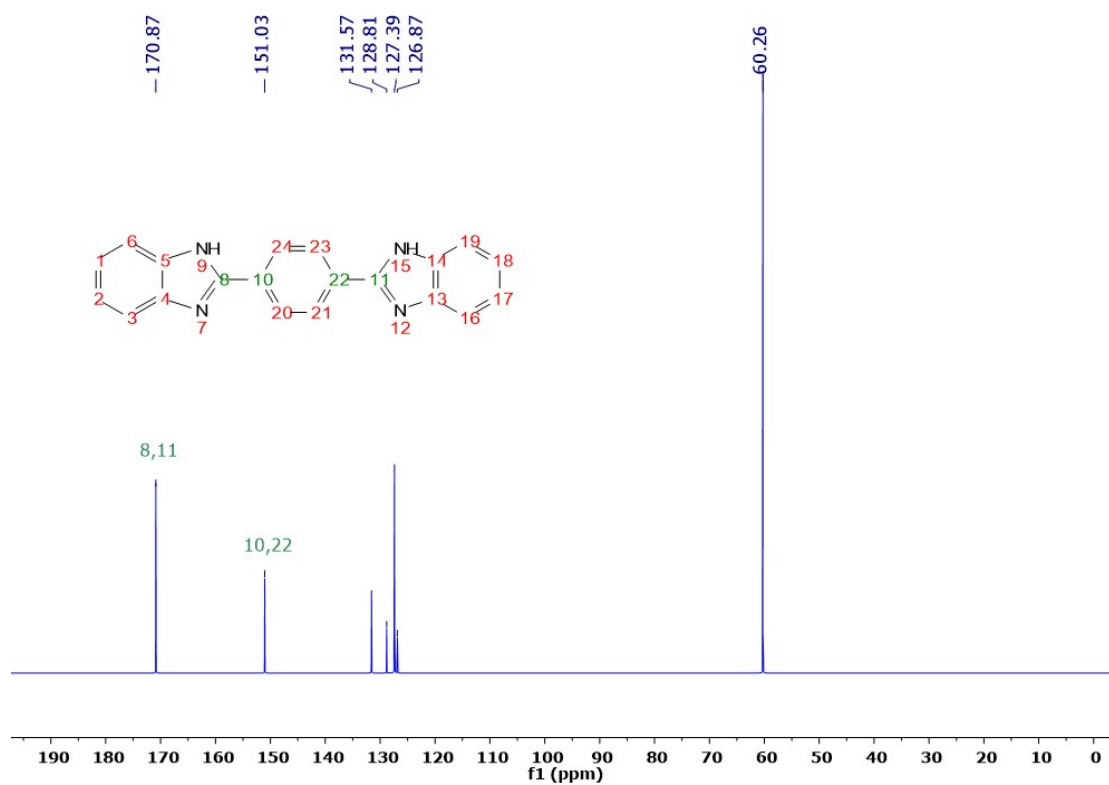


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C del bencimidazol 7.

6. Conclusiones

La síntesis de los bencimidazoles y bis-bencimidazoles fue exitosa. Se deben de tomar en cuenta las metodologías utilizadas para cada caso en específico.

Se propone la teoría que la síntesis de bencimidazoles y bis-bencimidazoles es dependiente de la temperatura.

7. Parte experimental

7.1. Materiales y métodos de caracterización

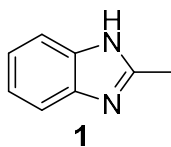
Los reactivos químicos y disolventes utilizados fueron comprados comercialmente de Sigma Aldrich; fueron empleados como se recibieron sin purificación adicional; los disolventes no se secaron antes de su uso.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en una solución de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO d_6) usando el espectrómetro: BRUKER AVANCE III (Bruker 500 MHz), usando TMS como referencia interna. 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), dd (doble de dobles), sa (señal ancha) y m (múltiple o sistema no analizado).

Las muestras se caracterizaron por espectroscopía IR utilizando un espectrofotómetro Agilent Cary 630 FTIR con un interferómetro Michelson de alto rendimiento con espejos planos fijos y móviles. Un separador de rayos estándar de ZnSe (selenuro de zinc). Una resolución espectral máxima de 2 cm^{-1} . El equipo utiliza un láser de estado sólido de bajo poder. Un elemento de alambre enrollado como fuente infrarroja. Un detector de 1.3 mm de diámetro enfriado termoeléctricamente utilizando el aditamento de ATR.

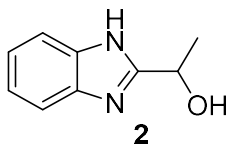
7.2. Síntesis de bencimidazoles

7.2.1. Síntesis del 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **1**



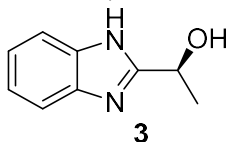
La síntesis del imidazol **1** se llevó a cabo colocando 0.02 mol (2.2 g) de la *o*-fenilendiamina y 5.6 mL de ácido acético como catalizador. Se utilizaron 40 mL de ácido clorhídrico al 15 %. La reacción se colocó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ o temperatura de reflujo. Transcurridas 4 horas la reacción se neutralizó con hidróxido de amonio hasta alcanzar pH de 9 y la completa precipitación del compuesto esperado. El producto se filtró y se lavó con agua para remoción de las sales inorgánicas, se retiró el papel filtro del embudo Büchner se colocó en una caja de Petri y se guardó en la estufa para llevarlo a sequedad. El producto se obtuvo en un rendimiento del 85%. Punto de fusión: $175\text{--}179\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 7.44 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 2.48 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 151.7, 121.5, 15.0.

7.2.2. Síntesis del 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-ol **2**



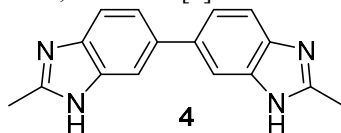
La síntesis del imidazol **2** se llevó a cabo colocando 0.01 mol (1.1 g) de la *o*-fenilendiamina, 0.02 mol (1.51 mL) de ácido láctico racémico y 20 mL de ácido clorhídrico al 15 %. La mezcla se colocó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ o temperatura de reflujo. Transcurridas 4 horas la reacción se neutralizó con hidróxido de amonio hasta alcanzar pH de 9 y la completa precipitación del compuesto esperado. A continuación, se filtró y se lavó con agua para la remoción de las sales inorgánicas y se sometió a sequedad dentro de una estufa para obtener un producto seco con un rendimiento de 60 %. Punto de fusión: $180\text{--}182\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 12.23 (sa, 1H NH), 7.48 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.82 (sa, 1H OH), 4.93 (c, 1H), 1.51 (d, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 159.0, 121.6, 64.1, 23.6.

7.2.3. Síntesis del (S)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-ol **3**



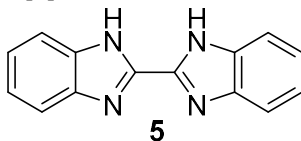
La síntesis del imidazol **3** se llevó a cabo colocando 0.01 mol (1.1 g) de la *o*-fenilendiamina, 0.02 mol (1.51 mL) de (*S*)-(-)-ácido láctico y 20 ml de ácido clorhídrico al 15 %. La mezcla se colocó a 100 °C o temperatura de reflujo. Transcurridas 4 horas la reacción se neutralizó con hidróxido de amonio hasta alcanzar pH de 9 y la completa precipitación del compuesto esperado. A continuación, se filtró, se lavó con agua para remoción de las sales inorgánicas y se secó en la estufa. El producto se obtuvo en un rendimiento de 60 %. Punto de fusión 180-182 °C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO *d*₆) δ (ppm): 12.23 (sa, 1H NH), 7.48 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.82 (sa, 1H OH), 4.93 (c, 1H), 1.51 (d, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, DMSO *d*₆) δ (ppm): 159.0, 121.6, 64.1, 23.6.

7.2.4. Síntesis del 2,2'-dimetil-1*H*,3'-*H*-5,5'-bibenzo[*d*]imidazol **4**



Para la síntesis del imidazol **4** se mezclaron 0.0023 mol (0.5 g) de la 3,3'-diaminobencidina y 0.0093 mol (0.93 g) de la acetilacetona en agua destilada, se sustituyó el aire por atmósfera de argón y se colocó a temperatura de reflujo con agitación, por 6 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto sólido se filtró y se lavó con agua destilada y se llevó a sequedad. El compuesto se obtuvo en un rendimiento del 50%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO *d*₆) δ (ppm): 12.22 (sa, 2H, NH) 7.67 (s, 2H), 7.43 (dd, 4H), 2.51 (s, 6H). RMN ¹³C (125 MHz, DMSO *d*₆) δ (ppm): 152.3, 135.4, 121.2, 15.1.

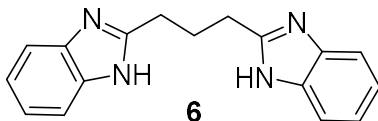
7.2.5. Síntesis del 1*H*,1'-*H*-2,2'-bibenzo[*d*]imidazol **5**



La síntesis del imidazol **5** se realizó en dos pasos: primero se colocaron 0.0042 mol (0.46 g) de *o*-fenilendiamina, 0.0042 mol (0.536 g) de ácido oxálico dihidratado, ácido clorhídrico (2.25 ml) y agua (10 ml). La reacción se llevó a 100 °C por 4 horas, observando la precipitación de la 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona la cual se filtró, se lavó y se secó. El compuesto se obtuvo en un rendimiento del 61%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO *d*₆) δ: 11.92 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.09 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO *d*₆) δ: 155.6, 126.0, 123.4, 115.6.

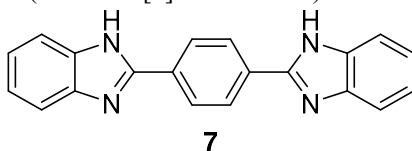
Posteriormente se colocó la 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona 0.00196 mol (0.3138 g) y 0.0025 mol (0.2544 g) de *o*-fenilendiamina en dietilenglicol como disolvente y se agregaron 0.4 ml de ácido fluorobórico. Transcurrido el tiempo de reacción se neutralizó el ácido fluorobórico con una solución de carbonato de sodio, se filtró y lavó con agua destilada, 1*H*,1'-*H*-2,2'-bibenzo[*d*]imidazol se obtuvo en un rendimiento del 38%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO *d*₆) δ: 13.56 (s, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.58 (m, 2H) 7.30 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO *d*₆) δ: 144.2, 143.9, 135.2, 124.1, 122.7, 119.6, 112.5.

7.2.6. Síntesis del 1,3-bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propano **6**



Se colocaron 0.0021 mol (0.23 g) de la *o*-fenilendiamina, 0.001 mol del ácido glutárico, (0.14 g)?? en un matraz sin disolvente, y sobre esta mezcla se agregó 0.1 ml del catalizador ácido fluorobórico. El matraz se colocó en un baño de aceite y se elevó la temperatura hasta 150 °C. Se mantuvo a esta temperatura por 4 horas, transcurrido el tiempo la reacción se dejó enfriar. El producto de reacción se neutralizó con 10 ml de una solución saturada de carbonato de sodio. Al alcanzar un pH de 8-9 la reacción se volvió a calentar buscando la disolución de las impurezas en el agua; se procedió a filtrar mientras la disolución de la reacción se encontraba caliente, se lavó el sólido con agua caliente para la remoción de las impurezas, se llevó a sequedad en la estufa. El producto se obtuvo en un rendimiento del 78%. Punto de fusión: 252-254 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO d₆) δ: 7.49 (4H m), 7.14 (4H m), 2.93 (4H t), 2.32 (2H c). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO d₆) δ: 155.1, 139.0, 121.7, 114.8, 49.0, 28.3, 26.2.

7.2.7. Síntesis del imidazol 1,4-bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benceno **7**



En un matraz de bola de 150 mL, se disolvieron 0.0021 mol (0.23 g) de la *o*-fenilendiamina, 0.001 mol del cloruro de tereftaloilo. (0.203 g) en dietilenglicol como disolvente, y sobre esta mezcla se agregó 0.1 ml del catalizador ácido fluorobórico. El matraz se colocó en una manta de calentamiento y agitación y se elevó la temperatura hasta 245 °C. Se mantuvo a esta temperatura por 4 horas, transcurrido el tiempo la reacción se dejó enfriar. El producto de reacción se neutralizó con 10 ml de una solución saturada de carbonato de sodio. Al alcanzar un pH de 8-9 la reacción se volvió a calentar buscando la disolución de las impurezas en el agua; se procedió a filtrar mientras la disolución de la reacción se encontraba caliente, se lavó el sólido con agua caliente para la remoción de las impurezas, se llevó a sequedad en la estufa. El producto se obtuvo en un rendimiento del 78%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO d₆) δ: 13.10. (sa, 2H), 8.36 (4H s), 7.65 (4H sa), 7.25 (4H m). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO d₆) δ: 170.8, 151.0, 131.5, 128.8, 127.3, 126.8.

Capítulo 2. Síntesis supramolecular

1. Introducción

Dentro de la química una de las ramas más estudiadas es la *química supramolecular*,⁸¹ esta es abordada de manera experimental y teórica, debido a que es altamente interdisciplinaria. Es atractiva no solamente para los químicos sino también para bioquímicos, biólogos, científicos ambientales, ingenieros, farmacólogos, físicos y químicos teóricos. Su alcance es muy extenso y tiende a llevar a los sujetos que la estudian a cruzar los límites tradicionales de sus respectivas disciplinas; esto con la finalidad de alcanzar los objetivos previamente establecidos.⁸¹

El estudio de esta rama de la química se ha acelerado en los últimos 25 años, dando como resultado una extensa diversidad en los sistemas químicos diseñados y aquellos encontrados por serendipia, descubrimientos que se pueden atribuir a la naturaleza de la química supramolecular.⁸²

La química supramolecular⁸³ está asociada con la formación de entidades moleculares complejas a partir de componentes moleculares más simples.⁸¹ La entidad química básica es el átomo, y la formación de enlaces covalentes entre ellos es la fuerza que permite a las moléculas comportarse como entidades individuales⁸⁴ para combinarse a través de interacciones intermoleculares y generar las supramoléculas.

En esta área frecuentemente se utiliza la frase “la química más allá de la molécula”, también se usan términos como: la química hospedero-huésped, reconocimiento molecular, fenómenos de inclusión, química del enlace no covalente y la química no molecular. Estos términos son utilizados junto con el de “ingeniería de cristales” como sinónimos, para referirse a esta rama de la química, sin embargo, son temas diferentes, aunque complementarios y estudiados por los químicos supramoleculares, (*Figura 23*).⁸¹

Las especies supramoleculares se mantienen unidas a través de una extensa gama de interacciones intermoleculares, y la química supramolecular involucra el estudio de estas interacciones enlazantes no covalentes; este concepto engloba un extenso rango de efectos de atracción, los cuales tienen diferentes energías que dependen de la manera en la cual interaccionan las moléculas que forman las supramoléculas.⁸⁴

La capacidad de alterar las propiedades fisicoquímicas de una molécula al incluirla dentro de una estructura supramolecular es resultado de la relación propiedad-estructura del compuesto supramolecular, (*Figura 23*). La habilidad de combinar compuestos químicos por medio de las interacciones supramoleculares es la clave para la ingeniería de cristales moderna.^{85,86} Esto requiere una comprensión de las interacciones intermoleculares y el subsecuente uso de estas para crear sólidos con propiedades deseadas,⁸⁷ o propiedades inesperadas.

Por otro lado, la cristalinidad juega un papel importante para el estudio de las supramoléculas; este es el fenómeno de generación de una red cristalina en la cual existe un orden tridimensional a nivel atómico o molecular. Por lo tanto, un material cristalino consiste en un arreglo periódico y repetitivo de átomos, iones o moléculas, que pueden ser representados por formulas químicas definidas, que forman una red cristalina extendida en todas las direcciones.⁸⁸ Uno de los temas de gran interés dentro de la química supramolecular es la co-cristalización, siendo los co-cristales la representación del fenómeno de cristalinidad con la agregación de dos o más entidades químicas en una relación estequiométrica definida, es decir la presencia de un orden tridimensional molecular que se forma a través de las interacciones supramoleculares.¹²⁸ Los co-cristales se encuentran formados por moléculas neutras, y se mantienen unidas por interacciones intermoleculares, donde las interacciones iónicas no se encuentran presentes, esto a diferencia de las sales orgánicas, las cuales se caracterizan por reaccionar químicamente entre sí y formar iones, por lo que se hacen presentes las interacciones iónicas; por otro lado, cabe mencionar a los solvatos, que se caracterizan por ser sólidos cristalinos multicomponentes que contiene agua o algún disolvente orgánico que se incorpora en el arreglo cristalino.

Bajo todo este contexto, se ha podido comprobar que los derivados imidazolinicos han resultado materias primas útiles para la síntesis de compuestos supramoleculares, debido a su ocurrencia natural dentro de las estructuras de ciertos aminoácidos ya que juegan un rol esencial en muchas estructuras y funciones en el cuerpo humano. Se ha demostrado la biocompatibilidad de imidazoles y las sales

formadas a partir de estos, además de presentar propiedades antimicrobianas y antifúngicas, lo cual hace que estos derivados sean considerados buenos candidatos para la formación de nuevas formulaciones farmacéuticas multicomponentes. Por otro lado, los ácidos carboxílicos aromáticos han jugado un papel importante en este tema ya que tienen la característica de ser planos, y de acuerdo con los principios de pre-organización y complementariedad de la química supramolecular, es posible que el uso de estos, presente una ventaja debido a que las moléculas podrían empaquetarse de una manera más eficiente para la síntesis de co-cristales o sales moleculares orgánicas.

Tomando en cuenta la información anterior, y el trabajo de síntesis orgánica que se realizó en la primera parte del periodo de doctorado, la segunda parte de este proyecto, se centró en la utilización de los bencimidazoles, bis-bencimidazoles y piridil-2,6-dimetanol como materias primas, para ensayos de co-cristalización con diferentes ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos anílicos como co-formadores, esto con la finalidad de extender el conocimiento de las interacciones intermoleculares que ocurren en los nuevos materiales orgánicos cristalinos.

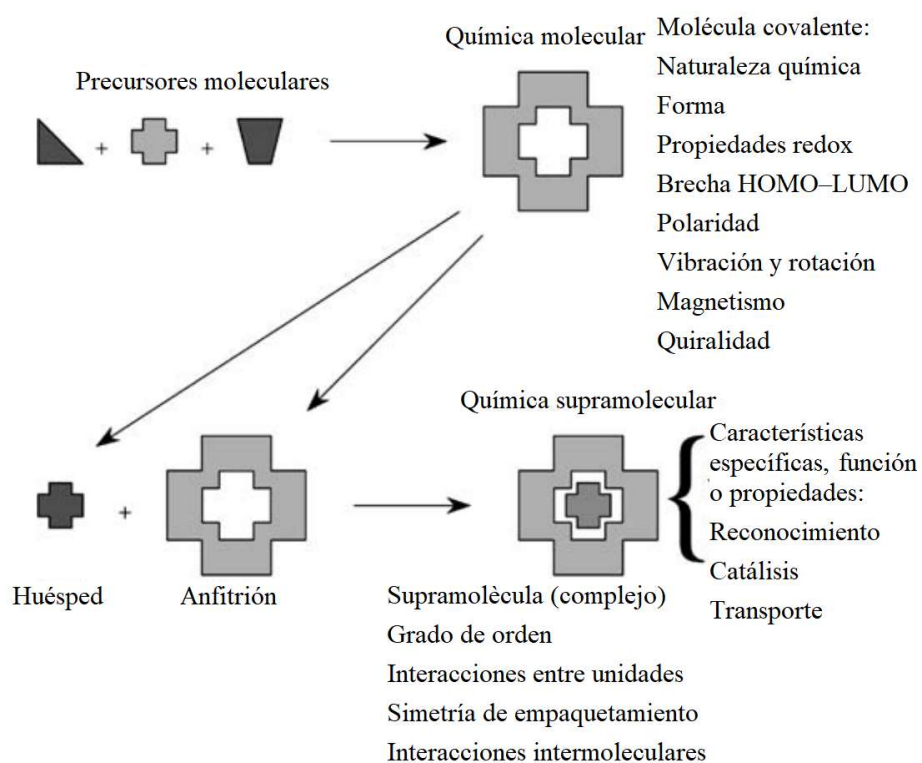


Figura 23. Comparación entre el alcance de la química molecular y la química supramolecular, (extraído de libro de Steed y Atwood ⁸¹)

2. Marco teórico

2.1. Historia de la química supramolecular

El inicio, el desarrollo y los avances de la química supramolecular a través de la historia,⁸¹ se encuentran resumidos en la *Tabla 1*, tomando en cuenta la novedad de la disciplina que data de finales de la década de 1960 e inicios de 1970. Los conceptos y raíces que dieron lugar a esta rama de la química pueden rastrearse hasta los inicios de la química moderna.

Tabla 1. Línea temporal de los descubrimientos que dieron origen a la química supramolecular.⁸¹

1810	Sir Humphry Davy: descubre el hidrato de cloral.
1823	Michael Faraday: determina la fórmula del hidrato de cloral.
1841	C. Schafhäult: estudio de los intercalados de grafito.
1849	F. Wöhler: clatrato del H ₂ S β -quinol.
1891	Villiers y Hebd: compuesto de inclusión de la ciclodextrina. Primeras moléculas anfitrionas
1893	Alfred Werner: acuña el termino química de coordinación.
1894	Emil Fischer: proposición del concepto de llave-cerradura.
1906	Paul Ehrlich: introducción al concepto de un receptor.
1937	K. L. Wolf: se acuña el término <i>Übermolekül</i> “supramolécula” para describir las entidades organizadas, que surgen de la asociación de especies saturadas de coordinación.
1939	Linus Pauling: los enlaces de hidrógeno están incluidos en el revolucionario libro <i>la naturaleza del enlace químico</i> .
1940	M. F. Bengen: compuestos de inclusión en canales de urea.
1945	H. M. Powell: determinación de la estructura cristalina a través de rayos X del compuesto de inclusión del β -quinol; se acuña el término “clatrato” para describir compuestos donde un componente esta encapsulado dentro de la red de otro compuesto.
1949	Brown and Farthing: síntesis del [2.2] paraciclofano.
1953	Watson y Crick: descifran la estructura del ADN.
1956	Dorothy Crowfoot Hodgkin: determinación de la estructura cristalina de la vitamina B ₁₂ a través de rayos-X.
1959	Donald Cram: intento de la síntesis de los compuestos de transferencia de carga del ciclofano con (NC) ₂ C=C(CN) ₂ .
1961	N. F. Curtis: sintetizó primera base de Schiff el macrociclo formado a partir de acetona y etilendiamina.
1964	Busch y Jäger: macrociclos basados en bases de Schiff.
1967	Charles Pedersen: éteres corona.
1968	Park y Simmons: Katapinandos hospederos de aniones.
1969	Jean Marie Lehn: síntesis de los primeros criptandos.
1969	Jerry Atwood: clatratos líquidos a partir de sales de alquil aluminio.
1969	Ronald Breslow: catálisis por ciclodextrinas.
1973	Donald Cram: hospederos esferantes que fueron producidos para probar la importancia de la pre-organización.
1978	Jean-Marie Lehn: introducción del término de química supramolecular definido como “la química del ensamblaje molecular y del enlace intermolecular”.
1979	Gokel y Okahara: el desarrollo de los éteres lariat como una subclase de hospederos.
1981	Vögtle y Weber: hospederos podantes y el desarrollo de la nomenclatura.
1986	A. P. de Silva: síntesis de derivados de éteres, capas que funcionan como sensores fluorescentes de materiales alcalinos.
1987	El premio Nobel de química es otorgado a Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn y Charles J. Pedersen por su trabajo en la química supramolecular.
1996	Atwood, Davies, MacNicol & Vögtle: publican “Comprehensive Supramolecular Chemistry” la cual contiene contribuciones clave de múltiples grupos de investigación, y resumen en ésta el desarrollo y los últimos avances.
1996	Kroto Harold W.; Smalley Richard y Curl Jr. Robert recibieron el premio Nobel de química por su trabajo en la química de los fullerenos.

2003	Peter Agre y Roderick MacKinnon fueron distinguidos con el premio Nobel de química por el descubrimiento de los canales de agua y la caracterización de los canales de cationes y aniones, respectivamente.
2004	J. Fraser Stoddart y los primeros anillos moleculares borromeos, un desarrollo importante en la síntesis topológica.
2005 a la fecha	Los estudios de la química supramolecular se han incrementado de tal forma que existen aplicaciones en la industria alimentaria, en la agricultura, en la síntesis orgánica, en la industria energética y en la farmacéutica. Algunos de los ejemplos de estos avances se describieron en la introducción de este trabajo.

2.2. Interacciones intermoleculares

La química supramolecular se centra en el estudio de las interacciones no covalentes, este término engloba un extenso rango de efectos de atracción y repulsión. Las interacciones se encuentran resumidas en la *Tabla 2*, cada interacción supramolecular presenta un rango de energías de enlace, es de suma importancia considerar todas las interacciones que podrían encontrarse presentes en un compuesto supramolecular con la finalidad de comprender la formación de un nuevo aducto.⁸¹

Tabla 2. Interacciones supramoleculares descritas por Steed y Atwood, ejemplos y rangos de energías presentes en estas.⁸¹

Interacción supramolecular	Direccionalidad	Energías de enlace (kJ/mol)	Ejemplos
Ion-ion	No direccional	100-350	NaCl
van der Waals	No direccional	<5	Compuestos de inclusión
Ion-dipolo	Medianamente direccional	50-200	Complejo de éter corona + Na ⁺
Dipolo-dipolo	Medianamente direccional	5-50	Grupos nitrilo -C≡N
Enlaces de hidrógeno	Direccional	4-120	Dímeros de ácido carboxílico
Enlaces de halógeno	Direccional	10-50	Complejos yodo – azufre
Interacciones $\pi \cdots \pi$	Direccional	2-50	Benceno orilla – cara ADN cara – cara
Interacciones catión $\cdots\pi$ anión $\cdots\pi$	Direccional	5-80	N ⁺ (CH ₃) ₄ $\cdots$ tolueno

2.2.1. Interacciones ion-ion

Estas interacciones, puramente electrostáticas, están fundamentadas en la Ley de Coulomb, y ocurren entre iones de cargas opuestas, son fuertemente dependientes de la distancia y son no direccionales, es decir: pueden ocurrir independientemente de la orientación de las especies participantes dando lugar a los enlaces iónicos; tanto los enlaces iónicos, como los covalentes son comparables en fuerzas de enlace (energía de enlace = 100 – 350 kJ/mol). Para esquematizar estos conceptos consideremos el cloruro de sodio. Este compuesto iónico se arregla en una red cristalina cúbica, donde el sodio Na⁺ se encuentra rodeado por seis aniones cloruro, maximizando las interacciones no covalentes ion-ion, (*Figura 24*).

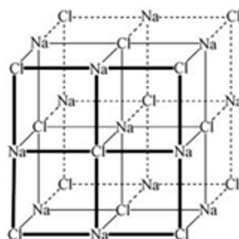


Figura 24. La red cristalina iónica del NaCl. (Imagen extraída del libro de Steed y Atwood⁸¹).

De manera semejante la visualización de las similitudes de la red cristalina de una sal inorgánica contra una estructura supramolecular es complicada. Un análogo supramolecular de las interacciones en el cloruro de sodio son las interacciones intermoleculares entre el 1,1',1''-((2,4,6-trimetilbenzen-1,3,5-tri-il)tris(metileno))tris(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-onio) y el $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, (Figura 25) el anfitrión lleva una carga 3+ que se coordinan con 3 aniones.^{81, 89, 90.}

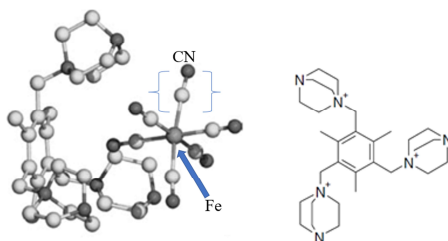


Figura 25. Interacciones supramoleculares ion-ion comparadas con las interacciones entre el 1,1',1''-((2,4,6-trimetilbenzen-1,3,5-tri-il)tris(metileno))tris(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-onio) y el $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, (imagen extraída del libro de Steed y Atwood⁸¹).

2.2.2. Interacciones de van der Waals

Esta clase de interacciones se dividen en: **ion-ion**, **ion-dipolo** y **dipolo-dipolo**. Estas son dependientes de las fluctuaciones de electrones de dos especies que se encuentran cercanas. El primer reporte acerca de la evidencia de estas interacciones se realizó en 1881 por Johannes Diderik van der Waals.⁹¹ La fuerza de estas interacciones depende de la capacidad de las moléculas de ser polarizadas por otras moléculas, aquellas moléculas con una mayor cantidad de polarización son las que forman las interacciones más fuertes.

Este tipo de interacciones surgen de la polarización de una nube electrónica debido a la aproximación con núcleos adyacentes, el resultado es una atracción débilmente electrostática y suelen ser pronunciadas en la fase condensada (el estado sólido), donde los efectos de los disolventes no se encuentran presentes. En la química supramolecular las interacciones de van der Waals son las más importantes en la formación de compuestos de “inclusión”, en los cuales moléculas pequeñas típicamente orgánicas se incorporan en las redes cristalinas o cavidades moleculares. Las interacciones de van der Waals incluyen las fuerzas de dispersión de London o de repulsión; las interacciones de dispersión son el resultado de la interacción de multipolos fluctuantes entre moléculas adyacentes, la fuerza de este tipo de interacción disminuye drásticamente conforme se incrementa la distancia entre las moléculas. El intercambio de repulsión define la forma molecular y equilibra las interacciones de dispersión a corto alcance.^{92, 93}

2.2.3. Ion-dipolo

Si una molécula con un dipolo permanente induce un dipolo en una molécula cercana se nombra interacción de Debye. Estas interacciones surgen de la atracción electrostática entre un ion y una molécula neutra con un dipolo (como un ion de Na^+ con una molécula polar como el agua), estas interacciones se presentan en un rango de energía de 50 – 200 kJ/mol. Es posible observar este tipo de interacción en el estado sólido y en disolución. Para el caso de los cationes de metales alcalinos existe un análogo supramolecular, este permite sustituir el rol que cumplen las moléculas polares de agua y se

les conocen como éteres corona, (Figura 26), donde los oxígenos del macrociclo juegan el mismo papel que el agua. Estas interacciones se consideran de fuerza moderada a débil, y tienen cierto grado de direccionalidad, además, suelen alterar las propiedades fisicoquímicas de las moléculas en conjunto, por ejemplo, el punto de ebullición.⁸¹

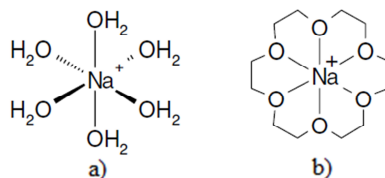


Figura 26. (a) Esfera de solvatación del catión de Na^+ , (b) coordinación del catión de Na^+ dentro de la estructura del 18-corona-6, (imagen extraída del libro de Steed y Atwood⁸¹).

2.2.4. Dipolo-dipolo

El momento dipolar generado de la aproximación de moléculas con dipolos permanentes alineados se conoce como interacción de Keesom. La alineación de un dipolo con otro puede producir una importante fuerza atractiva entre moléculas adyacentes, existen dos tipos de alineamientos que pueden ocurrir, los cuales son: el alineamiento directo de dipolos, o el alineamiento opuesto donde se alinean dos dipolos, (Figura 27). Estos presentan energías en un rango de 5-50 kJ/mol.⁸¹

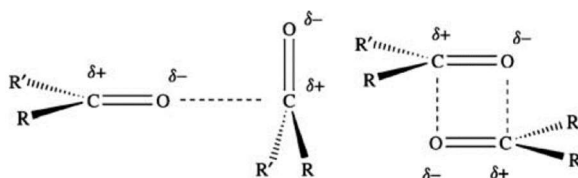


Figura 27. Interacciones dipolo-dipolo en carbonilos orgánicos, (imagen extraída del libro de Steed y Atwood⁸¹).

2.2.5. Enlace de halógeno

Los enlaces de halógeno se empezaron a estudiar en las décadas de 1990 y 2000 por Resnati y Metrangolo.⁹⁴ El enlace de halógeno, está definido como $\text{D} \cdots \text{X}-\text{Y}$; donde X es un átomo electronegativo deficiente de electrones (este halógeno se considera un ácido de Lewis) D es un átomo rico en electrones libres (que actúa como una base de Lewis, y puede ser un átomo de carbono, nitrógeno u otro halógeno) esta interacción es de tipo atractiva.

Los estudios teóricos y experimentales han demostrado que los enlaces de halógeno son similares a los enlaces de hidrógeno y tienden a la linealidad. Al formarse esta interacción supramolecular, el enlace covalente entre el halógeno que actúa como donador y el resto de la molécula puede alargarse. Esta interacción intermolecular engloba un extenso rango de energías entre 5 – 180 kJ/mol, que van desde la interacción débil entre clorocarbonos $\text{C}-\text{Cl} \cdots \text{Cl}-\text{C}$ y las fuertes como en la molécula de I_3^- con la forma de interacción $\text{I} \cdots \text{I}_2$.

2.2.6. Interacción $\pi \cdots \pi$

Las interacciones entre las superficies π juegan un rol importante en el ensamblaje de moléculas biológicas, así como en las estructuras supramoleculares del tipo orgánico. En 1990 Hunter y Sanders⁹⁵ propusieron un modelo básico de interacciones electrostáticas y de van der Waals que explica las diferentes geometrías de algunos sistemas π . Los estudios experimentales y teóricos proveen una explicación a la naturaleza de las interacciones $\pi \cdots \pi$; dichos estudios computacionales revelan que los anillos aromáticos adquieren orientaciones geométricas *borde-cara* y *cara-cara*, esto debido a que los compuestos aromáticos poseen una polarización en los enlaces C-H, resultando en una ligera carga negativa en el centro del enlace en relación con la ligera carga positiva de los hidrógenos del borde de la molécula; esto puede inducir dipolos moleculares. Cuando Los dipolos se presentan, la energía de

estabilización electroestática es la fuente de la direccionalidad en las interacciones aromáticas, como en el caso del dímero del benceno. Existen tres orientaciones posibles que facilitan este tipo de interacciones, (*Figura 28*), donde las geometrías son: paralelas (a), paralelas desfasadas (b) y en forma de “T” (c). La energía de esta interacción está dada por dos factores: las atracciones electroestáticas, de van der Waals, donde la primera interacción depende de la distribución de las cargas y la última de la superficie del área de contacto.⁹⁵

Estas interacciones son débiles, de tal forma que la interacción entre un par de moléculas de benceno tiene una energía de 2.2 kJ/mol. Los sistemas aromáticos que presentan sustituyentes heteroaromáticos como oxígeno, nitrógeno o azufre en su estructura son más propensos a presentar interacciones de tipo π - π debido a la deslocalización electrónica en el sistema.

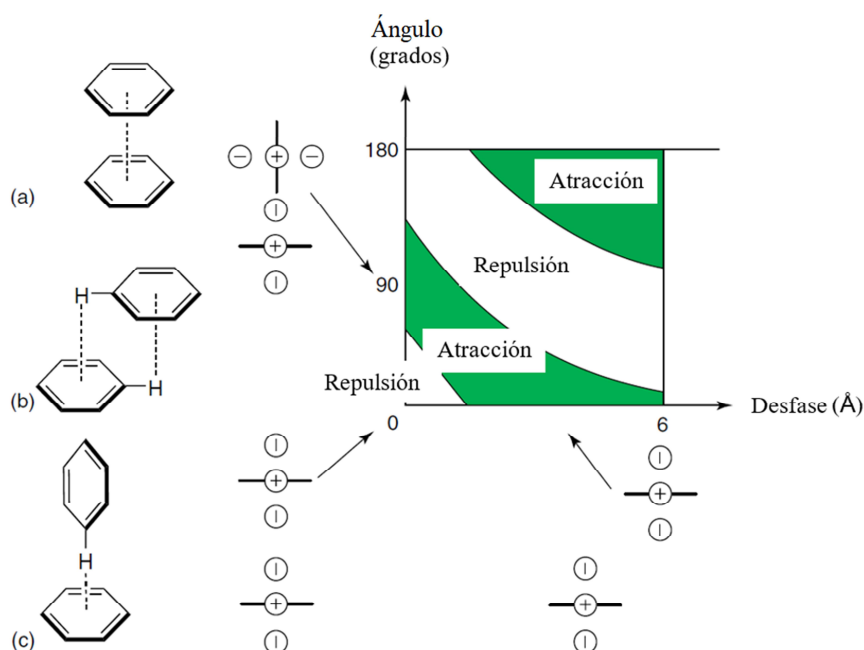


Figura 28. Descripción de la interacción de repulsión o atracción de los anillos de benceno de acuerdo con el modelo de Hunter.⁹⁵

2.2.7. Interacciones catión••• π

Las interacciones catión••• π se consideran de tipo electroestáticas, y dependen de la aproximación de un catión a una nube de electrones π , como la nube electrónica del benceno o la presente en el acetileno, (*Figura 29*). Gracias a experimentos de espectrometría de masas y estudios de resonancia utilizando iones en ciclotrón se ha podido comprobar que los cationes de los metales alcalinos, como el sodio, se enlazan fuertemente a compuestos aromáticos simples.⁹⁶

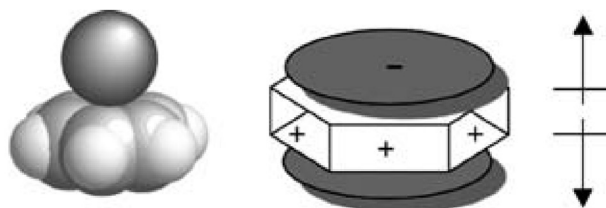


Figura 29. Dibujo esquemático de la interacción catión••• π que muestra el contacto entre dos fracciones una fracción rica en electrones y una fracción pobre en electrones, (imagen extraída del libro de Steed y Atwood⁸¹).

2.2.8. Interacción anión••• π

Las interacciones anión••• π se forman entre una especie con carga negativa que es atraída al centro de un anillo aromático con carga neutra, pero con una deficiencia electrónica, (Figura 30).⁹⁷ Mucha de la información que se tiene como evidencia de las interacciones anión••• π se ha obtenido de estudios teóricos.^{98,99,100,101}

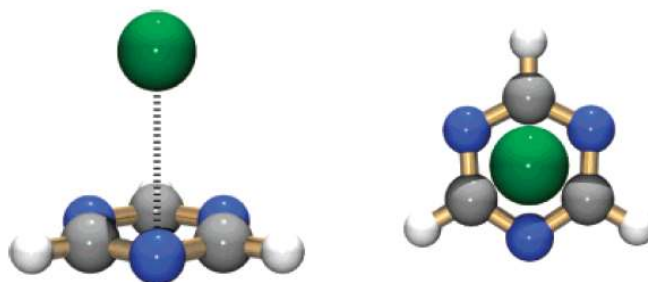


Figura 30. Observación inicial teórica de los complejos anión••• π que ocurren entre el anión cloruro y la triazina, (imagen extraída del artículo de Berryman et. al.⁹⁷)

2.2.9. Interacciones de enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno¹⁰² está definido como una interacción entre tres átomos que comparten cuatro electrones, es decir, $X-H\cdots Y$, en donde X es un átomo electronegativo (C, N, O, S), y el átomo central es un átomo de hidrógeno (considerado un hidrógeno ácido), que está formando un enlace débil con el par de electrones libres de otro átomo electronegativo $Y (N, O, S)$. Esta es una de las interacciones supramoleculares que guían los eventos de reconocimiento molecular, asimismo se ha confirmado su existencia a través del análisis estadístico de una extensa cantidad de estructuras cristalinas.¹⁰³

En 1990 Etter¹⁰⁴ utilizó la información depositada en la base de datos CSD (Cambridge Structural Database),¹⁰⁵ con la finalidad de encontrar si los enlaces de hidrógeno podrían ser predecibles. Con los resultados obtenidos estableció reglas generales y específicas para la formación de enlaces hidrógeno con diversos grupos funcionales. Los fragmentos moleculares que son capaces de formar enlaces de hidrógeno son conocidos como *sintones* supramoleculares. El término *sintones supramoleculares* (unidades estructurales individuales dentro de las moléculas que permiten el reconocimiento estructural, es esta capacidad lo que permite a los sintones ensamblarse o formar estructuras más complejas) fue acuñado por Desiraju,¹⁰⁶ quien lo empleó para subrayar las similitudes con el análisis retrosintético de la química orgánica. Los diferentes grupos funcionales presentes en la química orgánica pueden formar enlaces de hidrógeno en las estructuras cristalinas, estos se presentan en un amplio rango de energías dependiendo de los átomos y el ángulo de enlace de hidrógeno del cual forman parte, (Tabla 3).^{81,107,108}

Tabla 3. Propiedades de los enlaces de hidrógeno, (tabla extraída del libro de Steed y Atwood.⁸¹)

	Fuerte	Moderado	Débil
X-H...Y	Parcialmente covalente	Mayormente electroestática	Electroestática
Energía	60-120 kJ/mol	16-60 kJ/mol	<12 kJ/mol
Longitudes (Å)	X-H~H...Y	X-H < H...Y	X-H << H...Y
H...A	1.2-1.5 Å	1.5-2.2 Å	2.2-3.2 Å
D...A	2.2-2.5 Å	2.5-3.2 Å	3.2-4.0 Å
Ángulos (°)	175-180	130-180	90-150
Ejemplos	Ácidos fuertes/bases fuertes; esponjas de protones; complejos de HF	Ácidos; alcoholes; moléculas biológicas	Componentes menores de enlaces bifurcados, C-H...O, O-H... π

La identificación de los *sintones* supramoleculares realizada por Desiraju y el estudio de Etter lograron generar un método de clasificación de los enlaces de hidrógeno a través del análisis de los conjuntos de gráficos (*graph sets*) presentes en las estructuras cristalinas estudiadas. Las redes complejas de enlaces de hidrógeno pueden ser representadas por combinaciones de cuatro tipos de patrones simples: cadenas, anillos, estructuras intramoleculares de enlaces de hidrógeno y estructuras discretas las cuales se les asignaron las letras **C**, **R**, **S** y **D** (por las palabras en inglés que representan **C**hains, **R**ings, **S**elf y **D**iscrete, respectivamente). Posteriormente el patrón del enlace de hidrógeno es detallado a través de la adición del número de donadores de hidrógeno (d, como subíndice) y el número de aceptores (a, como superíndice). El número de átomos involucrados en el patrón del enlace de hidrógeno (n) es indicado dentro de paréntesis.

El descriptor del gráfico se presenta entonces como $G_d^a(n)$, los conjuntos de gráficos para describir los patrones de enlaces de hidrógeno en los cristales moleculares se representan en la Figura 31.¹⁰⁹

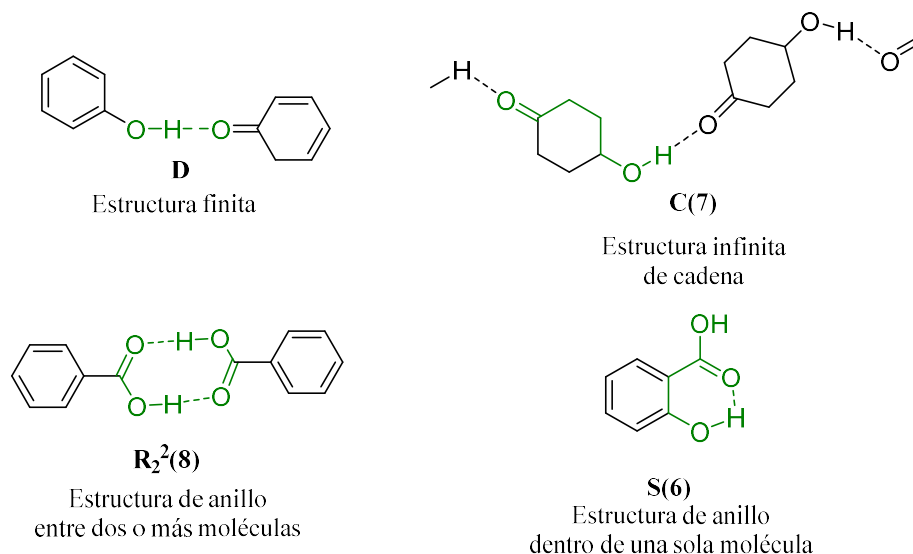


Figura 31. Sintones supramoleculares (verde) formados por dos grupos funcionales compatibles, que pertenecen a dos moléculas (negro), las líneas punteadas representan las interacciones supramoleculares enlazando dos grupos funcionales, (extraído del artículo de Corpinot¹⁰⁹).

En la segunda parte de la década de 1980, Wuest^{110,111} estableció el término “*tectón molecular*” término que se considera como “bloque de construcción” para facilitar la descripción de las redes

moleculares con topologías predecibles y controladas. Los *tectones* supramoleculares son las moléculas más simples con las cuales se construyen las estructuras supramoleculares. Estos *sintones* supramoleculares tienen grupos funcionales periféricos capaces de formar interacciones supramoleculares como enlaces de hidrógeno o de halógeno. El número de los grupos funcionales y su arreglo predetermina la topología de la red, (Figura 32).

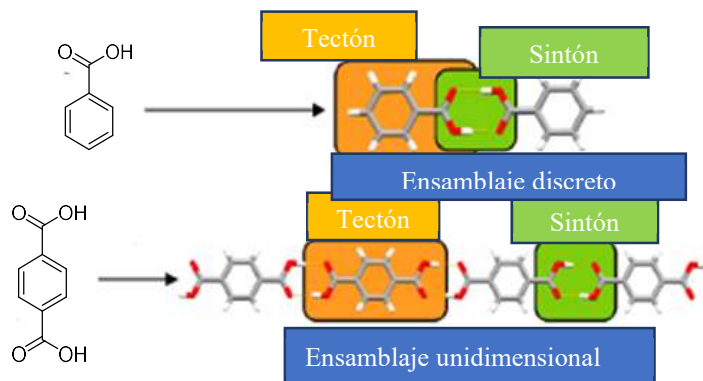


Figura 32. Tectones supramoleculares basados en ácidos carboxílicos aromáticos y la formación de ensamblajes supramoleculares, (imagen de Corpinot et al.)¹⁰⁹

El diseño de una red cristalina utilizando la ingeniería de cristales usa *tectones* moleculares que pueden tener uno o más grupos funcionales, los cuales pueden actuar como *sintones* supramoleculares; cuando estos forman una interacción no covalente, se puede generar un *homosintón*, entre grupos funcionales iguales o bien, si el enlace de hidrógeno se forma entre fragmentos moleculares diferentes se forma un *heterosintón*, (Figura 33). Este tipo de *sintones* supramoleculares pueden formarse entre imidazoles y ácidos carboxílicos, ya que ambos pueden actuar como donadores y aceptores de hidrógeno para generar nuevas estructuras cristalinas multicomponentes.

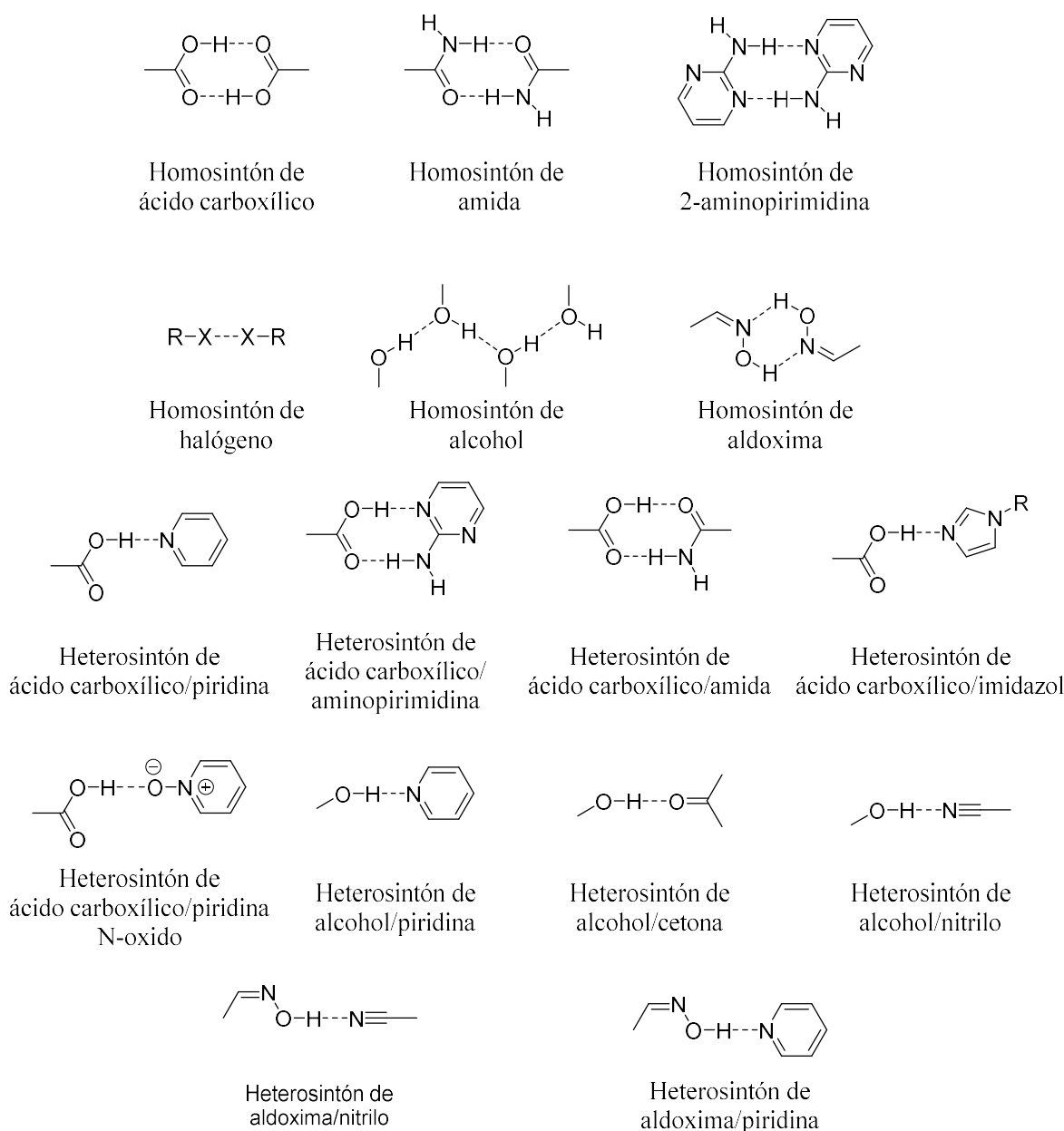


Figura 33. Homosintones y heterosintones supramoleculares utilizados en la ingeniería de cristales, (imagen extraída del artículo de Corpino¹⁰⁹)

2.3. Co-cristales

Los co-cristales están definidos como, estructuras cristalinas con propiedades únicas, que está formada de dos o más componentes. Un componente puede ser un átomo, un compuesto iónico o una molécula.¹¹² De una manera más precisa Kitaigorodsky describe tales componentes como: una parte constitutiva de un sistema, de tal manera que su composición, al menos en un estado de agregación, no depende de la concentración de las otras partes.¹¹³ Si se decide usar esa descripción tan extensa, especies como los hidratos, solvatos o clatratos se consideraran co-cristales. Los hidratos o los solvatos son cristales multicomponentes, en los cuales uno de ellos es el agua o un compuesto orgánico utilizado como disolvente. Existen múltiples definiciones de lo que es un co-cristal, Kitaigorodsky¹¹³ los describe

como: cristales compuestos de moléculas diferentes y también como sólidos que son una mezcla de cristales con estructuras diferentes. Otros autores como Stahaly¹¹⁴ se refiere a ellos como “cocristales”, Dunitz¹¹⁵ los denomina “co-cristales”, Desiraju¹¹⁶ los describe como “complejos moleculares” y Bond¹¹⁷ utiliza el término “cristal molecular multicomponentes.” La definición de los co-cristales es “estructuras formadas por componentes, los cuales son sólidos cristalinos a temperatura ambiente”,¹¹⁸ estas definiciones englobarían a las sales moleculares o solvatos sin proponer una diferenciación entre ellos.

Aunque en la literatura se suele encontrar términos como “compuesto” o “complejo” para referirse a los co-cristales, es posible encontrar el uso de otros términos. Tal es el caso de la quinihidrona, descrito como un compuesto que contiene la misma proporción de quinona y de quinol, nombrado así por su descubridor en 1884.¹¹⁹ Después, su definición cambió por “compuesto molecular”,¹²⁰ siendo este el primer co-cristal formado por dos compuestos orgánicos, (Figura 34). La estructura cristalina de la quinihidrona fue estudiada por Sakurai en 1968¹²¹

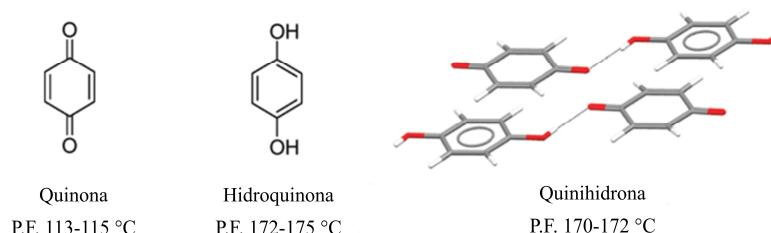


Figura 34. Estructuras de la quinona, hidroquinona y la quinihidrona.^{119,121}

2.3.1. Importancia de los co-cristales

En la literatura podemos encontrar una gran cantidad de información acerca de la síntesis y usos de los co-cristales, enfocados, principalmente en la industria farmacéutica,¹²² de donde se ha podido observar que los co-cristales farmacéuticos han evolucionado de una manera rápida desde su descubrimiento. Una extensa clase de formas cristalinas en el contexto de la ingeniería y la ciencia farmacéutica ha permitido diversificar los ingredientes farmacéuticos activos, mejorando sus propiedades fisicoquímicas y por ende su relevancia clínica.¹²³ Existen aplicaciones de los co-cristales en la industria alimentaria,¹²⁴ en la agricultura,¹²⁵ en la síntesis orgánica¹²⁶ y en la industria energética, a través de la ciencia de materiales permitiendo la síntesis compuestos aptos para la creación de celdas solares para la generación de energía eléctrica.¹²⁷

2.3.2. Productos supramoleculares resultantes de un proceso de co-cristalización

La co-cristalización es esencialmente un proceso supramolecular, esté depende completamente de las sustancias que se combinan, estos materiales pueden condensarse en una extensa serie de productos como son: co-cristales, sales orgánicas, solvatos, soluciones sólidas, eutécticos, líquidos iónicos, dispersiones sólidas y productos mezclados, (Figura 35). Incluso para la misma combinación de materias primas se pueden obtener diferentes productos, no necesariamente uno en específico, usualmente se obtendrá el producto más estable además de otras variables como son polimorfos y/o compuestos con diferentes relaciones estequiométricas, esto dependerá de las condiciones de la co-cristalización. Los principios termodinámicos del sistema y los alrededores serán los parámetros que determinen el resultado de la co-cristalización por ello es necesario controlarlos para obtener óptimos resultados.¹²⁸



Figura 35. Diferentes resultados de un proceso de co-cristalización, (figura extraída del artículo de Cherukuvada ¹²⁸).

2.3.3. Sólidos supramoleculares cristalinos

El diseño de sólidos cristalinos multicomponentes, como co-cristales, sales orgánicas o solvatos, (Figura 36), permite modificar las propiedades fisicoquímicas de sus componentes sin alterar las propiedades químicas que estos posean.⁸⁶ Dichos aductos supramoleculares pueden pertenecer a una clasificación u otra, esto debido a la dificultad para llegar a un consenso de lo que es son los sólidos multicomponentes. Haciendo uso de las herramientas teóricas, es posible generar estructuras que se considerarían co-cristales o sales moleculares orgánicas, ya que, cada tipo de estructura supramolecular permite el ensamble de las moléculas usando las múltiples interacciones intermoleculares que ocurren entre ellas. Al momento de utilizar sintones supramoleculares que funcionen como aceptores o donadores de enlace de hidrógeno es posible que ocurran transferencias completas de protón al momento de realizar alguna de las técnicas de co-cristalización, para ello se pueden utilizar cálculos teóricos con la finalidad de predecir y seleccionar los componentes moleculares óptimos para la formación de un tipo específico de estructuras supramoleculares.

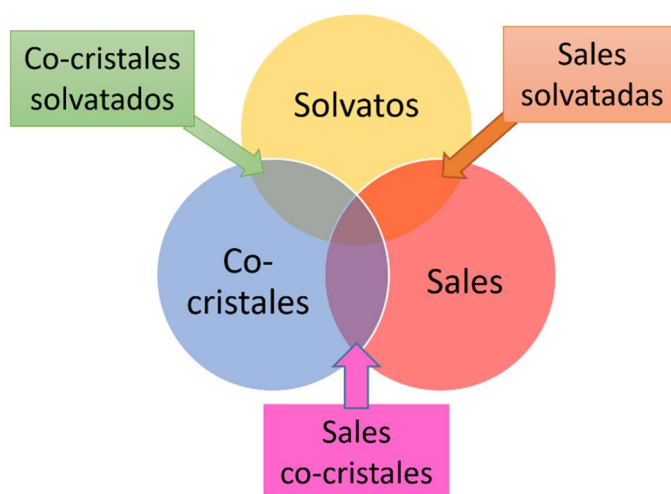


Figura 36. Productos sólidos de un proceso de co-cristalización, (imagen extraída del artículo de Aitipamula ⁸⁵)

2.3.4. Regla del pK_a

En 2009 Gilli y colaboradores¹²⁹ describieron el principio de emparejamiento de pK_a , como una herramienta capaz de predecir la fuerza de los enlaces de hidrógeno; este principio está basado en la

hipótesis de que el fortalecimiento de dichas interacciones intermoleculares se puede llevar a cabo reduciendo progresivamente la diferencia en las afinidades de los protones entre los grupos donadores y aceptores de hidrógeno. Es posible aplicar esta idea para el diseño y formación de co-cristales moleculares, dicha racionalización se puede resumir en la regla del cambio de pK_a , (*Ecuación 1*), donde ΔpK_a es la diferencia entre pK_a del donador de hidrógeno [$pK_a(d)$] y el pK_a del aceptor de hidrógeno protonado [$pK_a(a)$].

$$\Delta pK_a = pK_a(d) - pK_a(a)$$

*Ecuación 1. Regla del pK_a .*¹²⁹

Posteriormente Cruz-Cabeza¹³⁰ realizó un estudio donde se calculó el valor de ΔpK_a de 6465 complejos cristalinos multicomponentes, los cuales contenían pares ácido-base ionizados y no ionizados. En este trabajo se llega a la conclusión de que, existe una relación lineal entre el valor de ΔpK_a y la probabilidad que ocurra una transferencia de protón (reacción ácido-base) entre dichos componentes. Dependiendo del resultado de la ecuación del cambio de pK_a es posible predecir con un alto grado de probabilidad la formación de una sal molecular, un co-cristal o una mezcla de los dos productos supramoleculares. Si el valor de ΔpK_a es mayor de 4 se obtendrá una sal molecular, si el valor es menor a -1 se obtendrá un co-cristal y, en el intervalo entre dichos valores se pueden obtener cualquiera de los resultados anteriores.

La capacidad de predecir la formación de un aducto neutro o iónico supramolecular es una herramienta de suma utilidad para aquellos que realizan química supramolecular, ya que basados en la experiencia, se podría llegar a la conclusión que las sales formadas por compuestos farmacéuticamente activos son más solubles que los co-cristales. Bajo este contexto, Cavanagh y colaboradores¹³¹ realizan un estudio sintetizando sales orgánicas y co-cristales, utilizando lamotrigina con diferentes co-formadores, esperando desafiar la creencia popular que las sales farmacéuticas son más solubles que los co-cristales. Estos autores concluyeron que los co-cristales pueden ser más solubles que las sales orgánicas y viceversa, ya que las propiedades de los complejos supramoleculares dependen de las sustancias que los forman, así como, la relación estequiométrica definida en la cual se encuentren las sustancias para cada caso, los cuales predisponen numerosos, pero predecibles cambios en la solubilidad de estos.

2.3.5. Complejos de transferencia de carga

El artículo de Foster R de 1980¹³² hace énfasis es que no es fácil definir un complejo por lo tanto toma como base la descripción de Longuet-Higgins en 1965¹³³ que dice “una molécula es un átomo o un agregado de átomos lo suficientemente estable que este pueda interactuar con el ambiente sin perder su identidad”. Forest agrega a esta definición que estos átomos tienen una energía de enlace mayor que la energía térmica. Por lo tanto, Forest aclara que un complejo es un grupo de átomos o moléculas con una energía de enlace que no es mayor que su energía térmica. En otras palabras, es un sistema que puede perder su identidad, al interaccionar con el ambiente. El término “transferencia de carga” fue introducido por Mulliken¹³⁴ para después extender su definición como: nuevos tipos de compuestos supramoleculares. Estos complejos suelen ser encontrados como intermediarios en una amplia variedad de reacciones las cuales involucran: especies ricas en electrones o donadores, tales como nucleófilos o bases y especies deficientes de electrones como ácidos. Las interacciones moleculares entre duplas de este tipo de moléculas, se asocia con la presencia de un color intenso, en el espectro de luz visible o en la región UV.¹³⁵ Una gran cantidad de investigación ha sido dedicada a los compuestos de transferencia de carga, debido a su extenso rango de aplicaciones en diferentes campos como: química, biología, física, bioquímica, medicina, farmacología, ciencia de materiales y tecnología industrial.¹³⁶

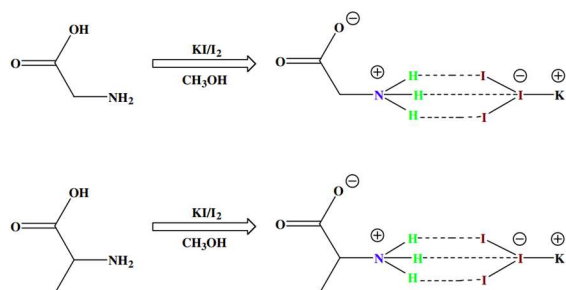


Figura 37. Estructuras propuestas de los complejos de transferencia de carga basados en glicina y alanina de sintetizados por Mahmoud K. R.¹³⁷

2.4. Técnicas de co-cristalización

La co-cristalización se puede llevar a cabo por medio de un conjunto de más de veinte técnicas diferentes, las cuales son clasificadas dependiendo si están basadas en el uso de un disolvente o la ausencia de este, éstas permiten obtener sólidos multicomponentes tales como: sales, solvatos, co-cristales, sales solvatadas, sales co-cristales, co-cristales solvatados y sales co-cristales solvatadas. Cada uno de estos métodos de co-cristalización presenta ventajas y desventajas y han sido extensivamente documentadas,¹³⁸ (Tabla 4 y Tabla 5).

Tabla 4. Técnicas de co-cristalización dependientes de disolvente, (tabla extraída del artículo de Rodrigues et. al.¹³⁸)

Técnica de co-cristalización	Ventajas principales	Desventajas principales
Evaporación del disolvente	Metodología simple, necesidad de poco equipo, eficacia en el cribado de disolventes, útiles en la escala de laboratorio	Formación de cristales de un solo compuesto, ambientalmente dañino, formación de solvatos, dificultad para el escalamiento
Reacción o precipitación	Prevención de cristales de un solo compuesto	Ambientalmente dañino, formación de solvatos, dificultad para el escalamiento
Enfriamiento	Fácilmente escalable	Ambientalmente dañino
Adición de antidisolvente	Co-cristales de alta pureza, alto control de propiedades de los co-cristales (el uso de diferentes disolventes y mezcla de estos)	Ambientalmente dañino, numerosos pasos, bajos rendimientos, dificultad para el escalamiento
<u>Slurry</u>	Metodología simple necesidad de poco equipo, eficacia en el cribado de disolventes, útiles en la escala de laboratorio.	Dificultad para el escalamiento, ambientalmente dañino (pequeñas cantidades de disolventes)
Asistida con ultrasonido	Eficacia en el cribado de disolventes, útiles en la escala de laboratorio, co-cristales de alta pureza	Dificultad para el escalamiento
Tecnología de fluidos supercríticos	Proceso de un paso, evita la formación de solvatos/hidratos	Ambientalmente dañino, formación de cristales de un solo compuesto
Liofilización	Proceso de un paso, proceso continuo, fácilmente escalable.	Ambientalmente dañino
Electrospray	Proceso de un solo paso, facilidad de probar diferentes disolventes, co-cristales de alta pureza, altos rendimientos	Uso de disolventes orgánicos (bajas cantidades)
Secado por pulverización	Proceso de un solo paso, proceso continuo, fácilmente escalable	Ambientalmente dañino

Difusión de vapor	Necesidad energética reducida a comparación de los métodos mecano-químicos	Ambientalmente dañino
Homogenización a alta presión	Proceso de un solo paso, fácilmente escalable, evita la formación de solvatos	Ambientalmente dañino
Granulación de alto cizallamiento	Facilita el procesamiento posterior	Proceso complejo, no es apropiado para materiales termolábiles, formación de solvatos, existen un número limitado de estudios

Tabla 5. Técnicas de co-cristalización sin disolvente, (tabla extraída del artículo de Rodrigues et. al.¹³⁸).

Técnica de co-cristalización	Ventajas principales	Desventajas principales
Molienda	Técnica verde, evita la formación de solvatos	Dificultad para el escalamiento, problemas de eficiencia
Molienda con asistencia de disolvente (cantidad mínima)	Mayor eficiencia y control de las propiedades del co-cristal	Ambientalmente dañino, formación de solvatos
Molienda asistida con polímeros	Evita la formación de solvatos	Impurezas
Extrusión en caliente de materias primas fundidas	Técnica verde, proceso de un solo paso, proceso continuo, fácilmente escalable, co-cristales de alta pureza, evita la formación de solvatos	Inapropiada para materias primas susceptibles a altas temperaturas, método complejo
Asistida por una matriz	Técnica verde, fácilmente escalable, formulación y producción de co-cristales, evita la formación de solvatos	Existen un número limitado de estudios
Asistida con microondas	Técnica verde, evita la formación de solvatos, evita el uso de fuerzas de corte	Existe un número limitado de estudios

Fusión y otros métodos térmicos	Técnica verde, evita la formación de solvatos	Baja tasa de mezclado, inapropiada para materias primas susceptibles a altas temperaturas
Congelamiento en aerosol	Técnica verde, fácilmente escalable, proceso continuo	Inapropiada para materias primas susceptibles a altas temperaturas

2.5. Bencimidazoles

Los bencimidazoles son una opción atractiva para formar parte de agregados supramoleculares y extender el crecimiento de redes cristalinas a través de interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ que, pueden dar lugar a la formación de nuevos y atractivos compuestos con aplicaciones en múltiples áreas de la química.

Los bencimidazoles forman las mismas interacciones de enlace de hidrógeno que el imidazol, (Figura 6). Además, pueden ser utilizados como *tectones* supramoleculares, y el bencimidazol sometido a una protonación puede ser utilizado como un sintón para la ingeniería de cristales. Un ejemplo son los trabajos de Matthews¹³⁹ y Verdan,¹⁴⁰ en los cuales los bencimidazolionios tienen la capacidad de apilarse como “ladrillos” formando interacciones catión $\cdots\pi$, que estabilizan la estructura molecular o supramolecular dependiendo del caso. Los bencimidazoles 2-sustituidos han sido estudiados^{141,142,143,144,145,146,147,148} y se ha podido observar que sus propiedades fluorescentes cambian cuando estos sufren una protonación y/o se encuentran en diferentes disolventes. Los bencimidazoles y sus derivados, son fragmentos moleculares con diversas aplicaciones en materiales como: sensores químicos ópticos,^{149,150} de óptica no lineal,¹⁵¹ de celdas fotovoltaicas^{152,153} y otros.^{154,155}

La posibilidad de modificar las propiedades físicas de un material sin alterar las propiedades químicas de este es una de las grandes ventajas de la química supramolecular.¹⁵⁶ El uso de bencimidazoles para la formación de co-cristales y sales orgánicas, es una herramienta modular para producir estructuras con propiedades funcionales deseadas.^{157,158}

2.6. Piridinas

Los anillos de seis miembros como las piridinas son algunos de los heterociclos más importantes.¹⁵⁹ Además de la presencia de los heterociclos de piridina e imidazol en sistemas vivos y en moléculas sintéticas con actividad fisiológica, la piridina tiene usos también para la síntesis de co-cristales y sales moleculares ya que puede funcionar como un heterosintón dependiendo de las funcionalizaciones presentes en la molécula, además, el aprovechamiento de los espacios estructurales permite reducir la competencia entre los *sintones* primarios. El sintón ácido carboxílico-piridina puede ser utilizado como bloque molecular para la síntesis de nuevos compuestos supramoleculares, diversos trabajos reportan que dicho sintón supramolecular se encuentra presente en el 98% de los casos cuando donadores/aceptores de enlace de hidrógeno no compiten entre ellos.^{160,161,162,163.}

2.7. Ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos son compuestos que se encuentran naturalmente en diversas etapas de los ciclos metabólicos. Pueden ser producidos a gran escala en laboratorios o en la industria a partir de la oxidación de aldehídos, alcoholes primarios, hidrocarburos, ruptura oxidativa de olefinas, hidrólisis de nitrilos, ésteres o amidas. Los ácidos orgánicos juegan diferentes y esenciales roles en la sociedad contemporánea, en los campos de medicina, agricultura, farmacéutica, alimentos y otras industrias. Los ácidos carboxílicos realizan un papel de suma importancia en la industria farmacéutica, ya que son metabolitos intermediarios de un gran número de componentes celulares orgánicos. La industria farmacéutica se beneficia de la presencia y funciones de los ácidos carboxílicos, las cuales son:

- Actuar como un agente solubilizante ya que pueden modular: la solubilidad, lipofilicidad y la permeación celular.
- Funcionar como bio-precusores, compuestos que no son biológicamente activos, pero pueden ser convertidos en compuestos biológicamente activos bajo condiciones específicas.
- Comportarse como farmacóforos ya que pueden proveer interacciones específicas con una enzima, activando o inhibiendo la actividad de ésta.¹⁶⁴

2.7.1. Ácido trimésico

El ácido trimésico es una molécula con tres grupos carboxílicos, y gracias a estas características forma predeciblemente redes en forma de “panales de abeja” con propiedades supramoleculares interesantes (formación de cadenas o anillos, interpenetración, polimorfismo e inclusión), esto debido a la simetría molecular que presenta y a la complementariedad de la capacidad para formar enlaces de hidrógeno.¹⁶⁵ Los ácidos carboxílicos pueden formar homo o heterodímeros con una amplia variedad de grupos funcionales como: piridinas, 2-aminopiridinas y pirimidinas; esto ha permitido que el ácido trimésico funcionalizado¹⁶⁶ y su forma desprotonada,¹⁶⁷ puedan ser utilizados como plantillas en estudios de la ingeniería de cristales.

2.7.2. Ácido gálico

El ácido gálico es un importante producto natural que presenta extensas propiedades de actividades biológicas como: anticancerígenas, antiinflamatorias, antibacteriales, antifúngicas antidiabéticas y actividad antitirocinasa. Las cuales surgen debido a la presencia del grupo carboxílico y los grupos hidroxilo. Los grupos -OH forman enlaces de hidrógeno con los grupos peptídicos en los enlaces de proteínas.¹⁶⁸ El ácido gálico posee además la capacidad de secuestrar radicales libres, por lo tanto, es un excelente antioxidante. El ácido gálico es un excelente co-formador, una búsqueda en la base de datos estructurales de Cambridge (CSD, versión IsoStar 2012.3)^{169,170,171} revela un total de 93 estructuras para co-cristales con el ácido gálico.

2.8. Ácidos anílicos

Los ácidos anílicos, son compuestos que forman parte de la familia de las *quinonas*, el conocimiento de las propiedades de estos compuestos que, presentan una inherente reactividad química, permite comprender el rol que juegan a nivel fisiológico y toxicológico. Dos de las propiedades que son esenciales para la comprensión de los efectos biológicos de las quinonas son: las reacciones de oxidoreducción reversibles y, la susceptibilidad a ataques nucleofílicos debido al carácter electrofílico, es debido a esto que las quinonas se encuentren en todas las células animales y vegetales capaces de “respirar”.¹⁷² La importancia de las quinonas radica en la capacidad para fungir como agentes transportadores de electrones.¹⁷³ Los aceptores de tipo benzoquinonas¹⁷⁴ pueden aceptar y donar protones y electrones para formar a través de enlaces de hidrógeno compuestos de transferencia de carga.¹⁷⁵ Adicionalmente, en su reporte de 2001 Zaman y colaboradores¹⁷⁶ reportaron la síntesis de complejos supramoleculares derivados de compuestos de dipiridilo utilizando ácidos anílicos como co-formadores, llegando a la conclusión que la combinación de ácidos anílicos y compuestos dipiridílicos a través del autoensamblaje por interacciones intermoleculares permiten la creación de una gran variedad de arquitecturas supramoleculares.

La investigación sobre los efectos y presencia del ácido cloroanílico en sistemas *in vivo*, se ha enfocado, en el uso de como materia prima para la formación de compuestos de transferencia de carga, en estos casos, el ácido cloroanílico actúa como un aceptor en la formación de compuestos. Se han reportado múltiples compuestos de transferencia de carga con: 2,3-diaminopiridina,¹⁷⁷ 5,6-dimetilbencimidazol,¹⁷⁸ entre otros. En 2010 Molčanov y Kojić¹⁷⁹ realizaron un estudio en el cual buscaban saber si era posible predecir la formación de sales orgánicas entre el ácido cloroanílico y diversas bases orgánicas. En este estudio concluyeron que la formación de las sales orgánicas ocurrirá, si la diferencia entre los valores de pK_a del ácido cloroanílico y las bases orgánicas es lo suficientemente grande (una diferencia mayor a 3 unidades). La formación de sales orgánicas moleculares ha sido estudiada por diversos grupos de investigación.^{180,181,182}

3. Antecedentes

El trabajo realizado por Rani¹⁸³ es evidencia del avance de la química supramolecular y el uso del imidazol como una materia prima para el desarrollo de nuevos materiales. En este estudio se reporta la síntesis de la sal molecular 2-metilimidazonio-4-aminobenzoato (MIAB), formada por el 2-metilimidazol y el ácido 4-aminobenzoico. La sal molecular MIAB fue obtenida a través de la técnica de co-cristalización por evaporación lenta del disolvente (acetato de etilo). La estructura supramolecular generada se encuentra estabilizada por la formación de enlaces de hidrógeno entre el nitrógeno objetivo de la protonación del imidazol y el fragmento de ácido carboxílico desprotonado, agregando la interacción electrostática entre los iones opuestos. Se tiene que tomar en cuenta que el grupo CH₃ presente en el imidazol incrementa la basicidad y la consecuente estabilización de las cargas en la molécula de MIAB, (Figura 38). La síntesis de este compuesto es un desarrollo importante para la química supramolecular ya que esta sal orgánica presenta propiedades de óptica no lineal.

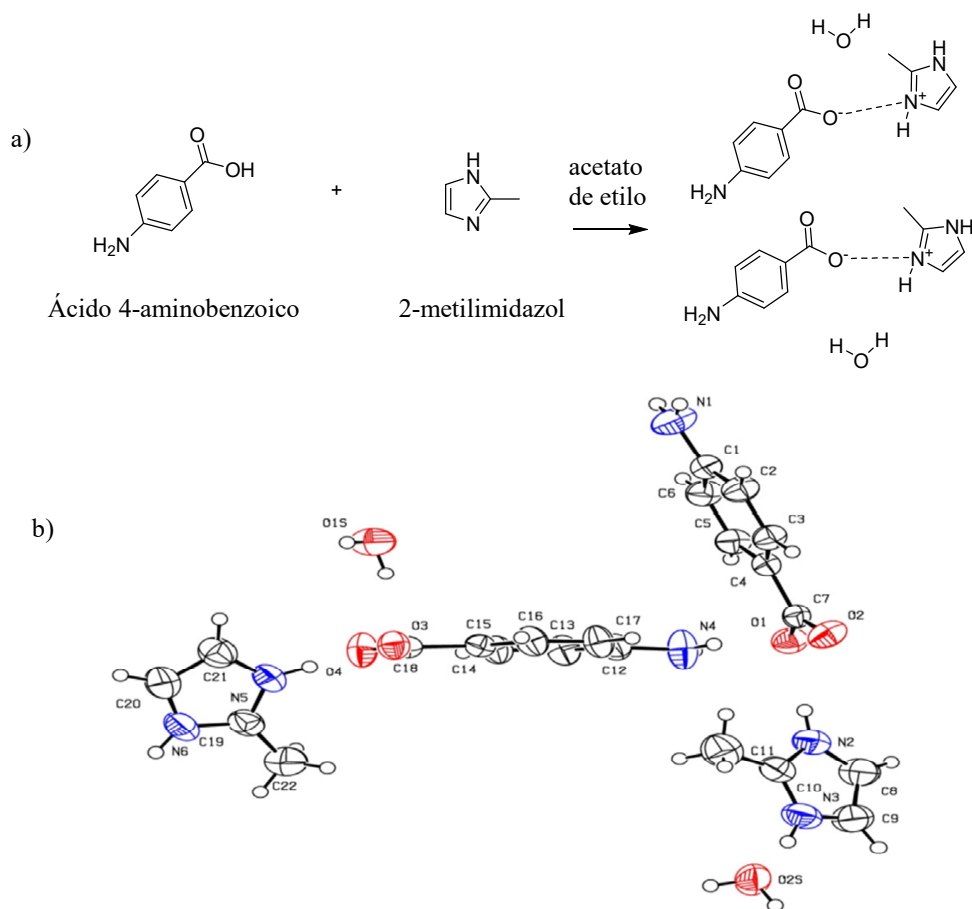


Figura 38. (a) Esquema de la sal molecular MIAB. (b) Vista ORTEP del cristal MIAB, (imágenes extraídas del artículo de Rani¹⁸³).

Wen¹⁸⁴ en 2010 sintetizó la sal orgánica 2,2'-(1,4-butadienil)-bis(3*H*-bencimidazonio)bis(2-carboxibenzoato) dihidrato, (Figura 39). En la estructura cristalina se aprecia la reacción ácido-base entre dos moléculas de ácido ftálico y una de 2,2'-(1,4-butadienil)-bis(3*H*-bencimidazol), es posible observar la formación de distintos tipos de enlaces de hidrógeno: (O3-H3O...O1) que es un enlace de hidrógeno intramolecular dictado por una de las reglas establecidas por Etter; que establece que se formarán los enlaces de hidrógeno intramoleculares antes que los intermoleculares. El enlace (N1-H1...O5) está formado entre uno de los nitrógenos del imidazol y una de las moléculas de agua. La estructura es además estabilizada por interacciones $\pi \cdots \pi$ entre los fragmentos aromáticos.

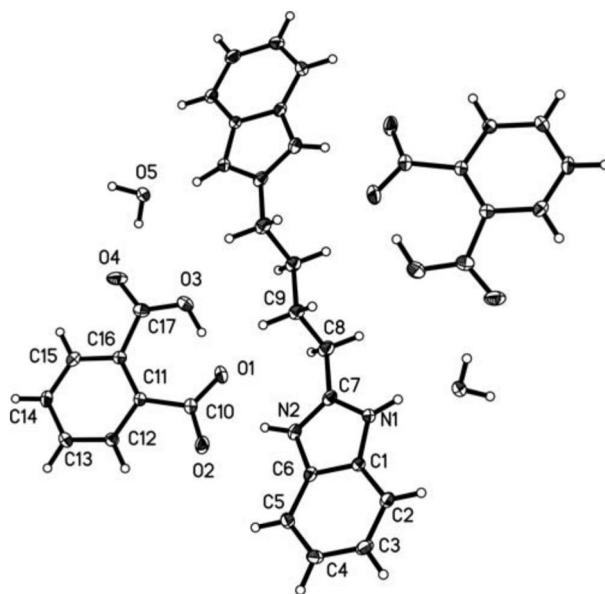


Figura 39. Estructura molecular de la molécula 2,2'-(1,4-butadienil)bis(3*H*-bencimidazolonio)bis(2-carboxibenzoato) dihidrato, (imagen extraída del artículo de Wen¹⁸⁴).

Ojha y Das¹⁸⁵ sintetizaron en 2010 derivados de bencimidazol para ser co-cristalizados con diferentes ácidos carboxílicos, (Figura 40). Las 6 estructuras supramoleculares obtenidas son estabilizadas por interacciones de enlace de hidrógeno, e interacciones $\pi \cdots \pi$.

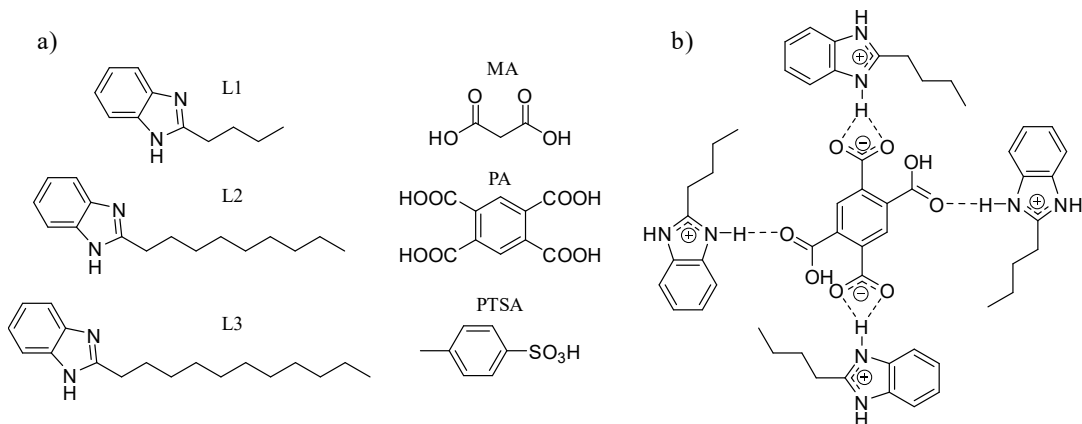


Figura 40. a) Aceptores y donadores de enlace de hidrógeno utilizados. b) Sintones supramoleculares presentes en el trabajo de Ojha y Das.¹⁸⁵

En 2019, el grupo de Ganduri y colaboradores concluyeron que en cristales moleculares formados por L-histidina o ácido urocánico con ácidos benzoicos mono-, di- y trihidroxisustituidos, los enlaces de hidrógeno asistidos por cargas establecen el empaquetamiento cristalino, ya sea cuando se trata de moléculas o de co-cristales moleculares, (Figura 41).¹⁸⁶

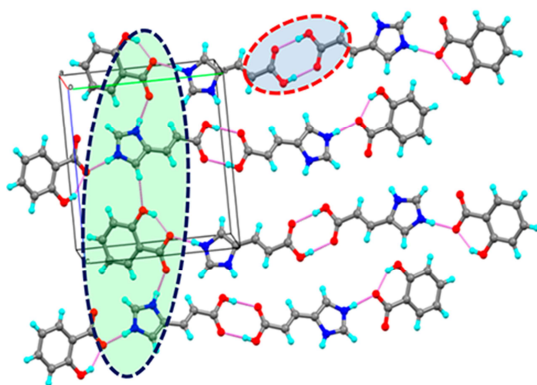


Figura 41. Representación de la estructura de la sal formada entre el ácido urocánico y el ácido salicílico. Las interacciones de enlace de hidrógeno se encuentran resaltadas.¹⁸⁶

Lin y colaboradores sintetizaron una sal molecular derivada del 2-metilbencimidazol (**MBI**) y el ácido ftálico; estas moléculas intercambian un protón en una reacción ácido-base generando protonación sobre el nitrógeno del imidazol con hibridación sp^2 y, una carga negativa en uno de los grupos carboxilato formado. En este compuesto se forma un enlace de hidrógeno intramolecular O-H...O en la molécula de ftalato, adicionalmente se forman interacciones intermoleculares N-H...O, interacciones de tipo C-H...O proveen estabilización a la nueva estructura supramolecular formada; son estas interacciones las que permiten la formación de cadenas a lo largo de [210] y es posible apreciarlo en la *Figura 42*.¹⁸⁷

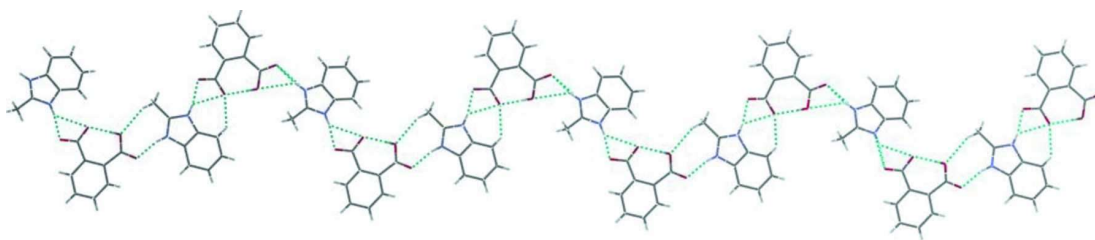


Figura 42. Cadenas unidimensionales formadas a lo largo de [210] con enlace de hidrógeno representados como líneas punteadas.¹⁸⁷

En el trabajo del 2015 de Aakeröy y colaboradores se reporta la síntesis de 4 compuestos con el grupo funcional imidazol, de los cuales tres contenían el grupo funcional piridina. Dichas bases nitrogenadas se co-cristalizaron con diferentes di-ácidos carboxílicos alifáticos, (*Figura 43*) para estudiar si existía alguna clase de selectividad entre los aceptores de enlace de hidrógeno presentes en las moléculas. A través de herramientas de química computacional, se realizaron los cálculos para obtener los valores de potencial electrostático de superficie para los sitios donadores de enlace de hidrógeno en competencia, obteniendo como resultado que, las fracciones de ácido carboxílico forman enlaces de hidrógeno con el mejor aceptor, siendo este con el que existe una mayor diferencia entre los valores de potencial electrostático, para el caso de estos compuestos el mejor donador fueron los nitrógenos de los grupo piridina. De la estructura supramolecular formada del 1,1'-dibencil-1H,1'-H-2,2'-bimidazol y en ácido málico es posible llegar a la conclusión que los patrones de formación establecidos por esta familia de compuestos no son, un resultado del impedimento estérico al momento del empaquetamiento cristalino si no como se mencionó anteriormente la complementariedad del par donador y aceptor de enlace de hidrógeno.¹⁸⁸

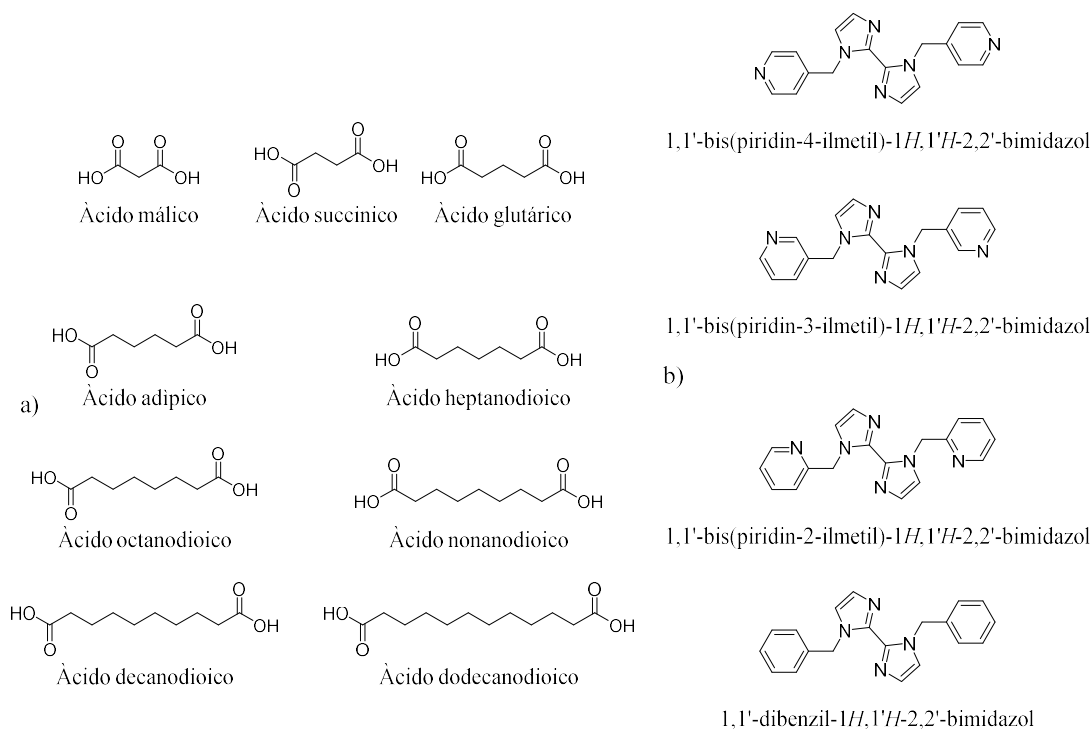


Figura 43. (a) Aceptores de enlaces de hidrógeno, (b) donadores de enlace de hidrógeno (diácidos alifáticos).¹⁸⁸

En otro estudio realizado por este mismo grupo de investigación¹⁸⁹ se reportó la síntesis de co-cristales derivados de A1-A5 y diversos bencenos halogenados D1-D15, (*Figura 44*). La finalidad del estudio constaba en examinar la competencia entre los enlaces de hidrógeno y los enlaces de halógeno, con moléculas que tuvieran diversos sitios potenciales como aceptores y un sitio donador de enlace de hidrógeno. De los setenta y cinco experimentos de co-cristalización se obtuvieron treinta co-cristales, de los cuales quince de estos experimentos pudieron ser obtenidos como un sólido cristalino apto para DRXMC. El análisis de las estructuras cristalinas arrojó como resultado la formación de los enlaces de halógeno con el mejor aceptor, esto determinado a través del análisis de los potenciales electrostáticos de superficie obtenidos de los cálculos de DFT, demostrando que un donador de enlace de halógeno activado por yodo compite con un fuerte donador de enlace de hidrógeno en el ensamble de estructuras supramoleculares.

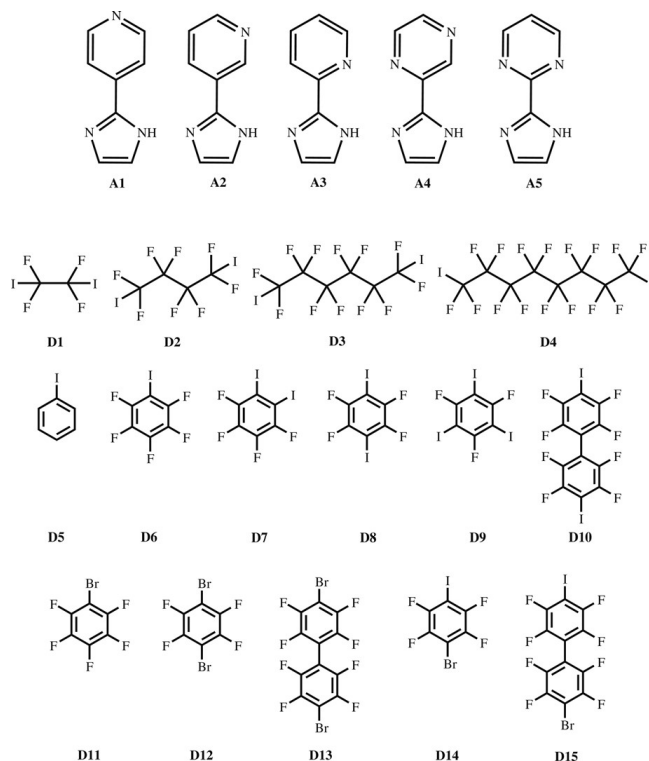


Figura 44. Compuestos sintetizados por el grupo de Aakerøy y colaboradores.¹⁸⁹

En 2019 Garai y Biradha¹⁵⁶ realizaron un estudio para comprender si es posible utilizar moléculas plantilla para generar un arreglo cristalino a través de una geometría cabeza-cola e interacciones catión••• π . La síntesis supramolecular consistió en reacciones de acomplejamiento entre el 2-(2-(piridina-4-il)-vinil)-1H-bencimidazol con ácidos mono-, di-, tri- y tetra- carboxílicos aromáticos, (Figura 45) las cuales dieron lugar a la obtención de dos co-cristales y seis sales moleculares; compuestos de los cuales se estudiaron sus propiedades de luminiscencia.

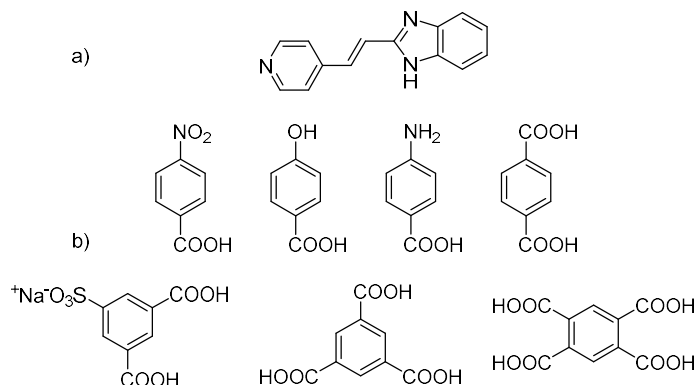


Figura 45. a) 2-(2-(piridina-4-il)-vinil)-1H-bencimidazol. b) Ácidos carboxílicos aromáticos utilizados como co-formadores en el estudio de Garai.¹⁵⁶

Las diferentes interacciones supramoleculares que estabilizan los sólidos multicomponentes obtenidos por Garai se encuentran descritos en la Figura 46. El análisis de las estructuras cristalinas revela que no existe una selectividad sobre cual nitrógeno será parte de la reacción ácido base con los ácidos utilizados, los co-cristales fueron sintetizados cuando se utilizó el ácido *p*-hidroxibenzoico y el ácido tereftálico, mientras que los ácidos restantes dieron lugar a la formación de sales moleculares sin

una selectividad sobre cual nitrógeno ocurre la protonación así como, el número de moléculas de ácido que reaccionan, y el número de grupos ácido de la molécula que reaccionan.

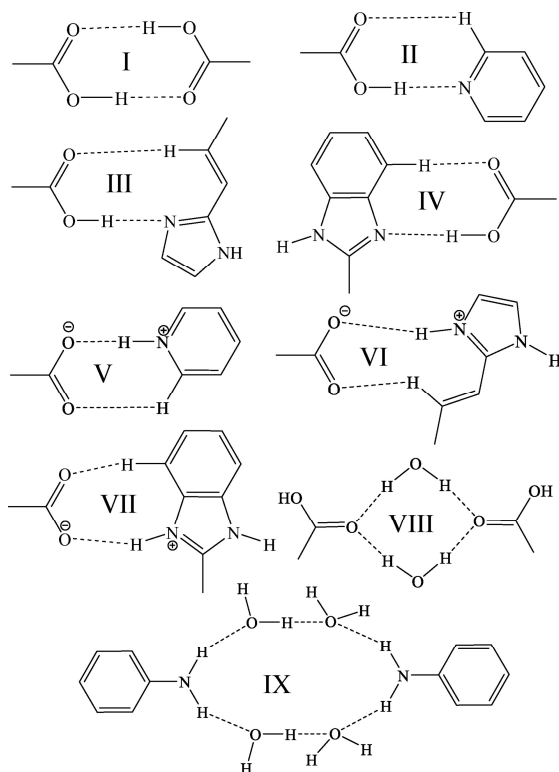


Figura 46. Sintones supramoleculares presentes en el estudio de Garai.¹⁵⁶

La molécula 2-(2-(piridina-4-il)-vinil)-1*H*-bencimidazol presenta propiedades de fluorescencia, con efectos hipsocrómicos o batocrómicos al momento de co-cristalizarlo con ácidos carboxílicos aromáticos.

Recientemente nuestro grupo de trabajo¹⁹⁰ se realizó el estudio de dos bases nitrogenadas, el 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) y la 4,4'-bipiridina (BPY) como aceptoras de protones obteniendo los productos de la co-cristalización con ácido cloroanílico (H_2CLA) y con el dimero de Lawson (H_2LD) como donadores de protones, (Figura 47).

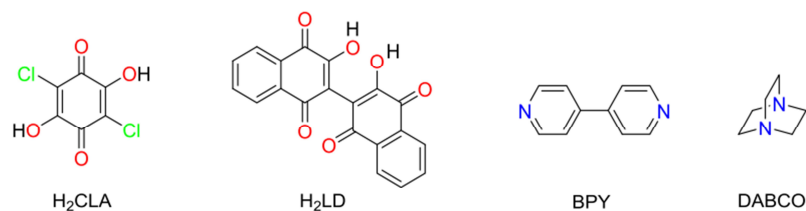


Figura 47. Formulas estructurales de los componentes utilizados en el trabajo reportado por nuestro grupo de investigacion.¹⁹⁰

Los compuestos obtenidos mediante los ensayos de co-cristalización produjeron 5 sales orgánicas, se describen en la Figura 48, además, se pudo evidenciar la transferencia de protones de los ácidos orgánicos hacia las bases nitrogenadas, los nuevos compuestos supramoleculares fueron caracterizados por difracción de rayos X de monocristal, espectroscopía infrarroja, análisis elemental y DSC-TGA.

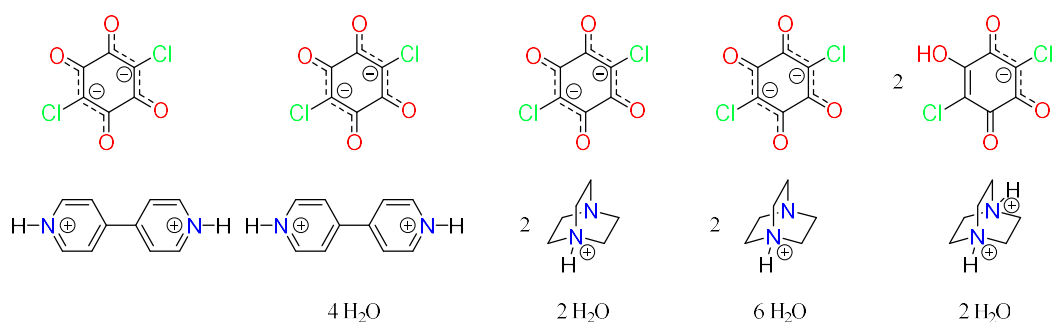


Figura 48. Fórmulas químicas de los compuestos supramoleculares estudiados previamente por nuestro grupo de investigación.¹⁹⁰

Las principales interacciones supramoleculares en los compuestos sintetizados se caracterizan por ser interacciones de tipo $\text{N}^+-\text{H}\cdots\text{O}^-$, donde los papeles de donador-aceptor de enlace de hidrógeno son invertidos debido a la transferencia de un protón entre las materias primas. Es posible confirmar las interacciones de apilamiento π que estabilizan la estructura supramolecular, (Figura 49).

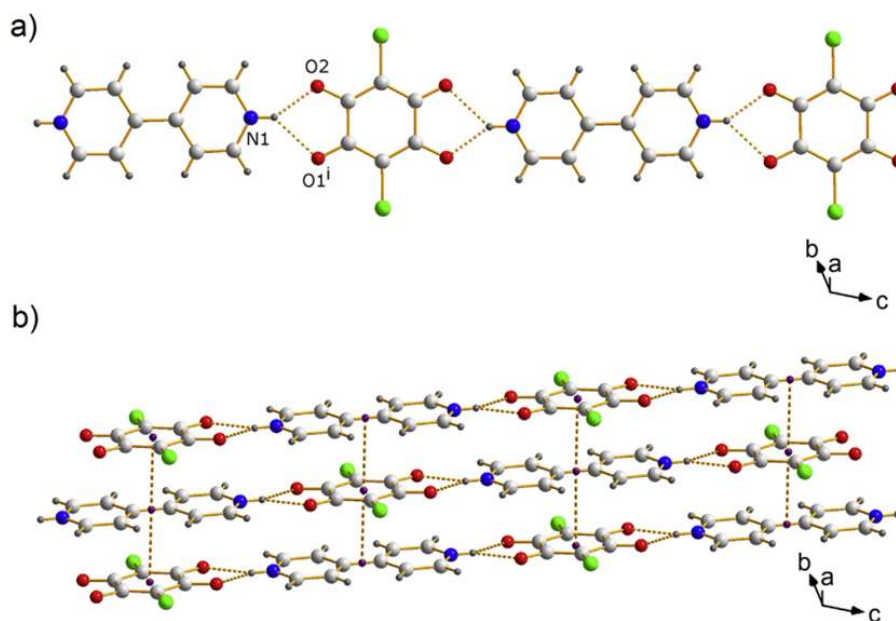


Figura 49. a) Representación de la interacción de enlace de hidrógeno de tipo $\text{N}^+-\text{H}\cdots\text{O}^-$ entre el CLA^{2-} y el $\text{H}_2\text{BPY}^{2+}$. b) Representación de las cadenas bidimensionales que forman las interacciones de apilamiento π .¹⁹⁰

Posteriormente, y tomando como base el estudio anterior, nuestro grupo prosiguió con el análisis estructural de los productos generados de la co-cristalización de las amidas cíclicas (lactamas) 1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona (**DHQ**) y la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona con 2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-1,4-benzoquinona y la 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona respectivamente.¹⁹¹

Los nuevos compuestos supramoleculares presentan en sus estructuras enlaces de hidrógeno, que permiten la formación de homo y heterosíntones demostrando la capacidad de las benzoquinonas como co-formadores en síntesis supramolecular, (Figura 50).

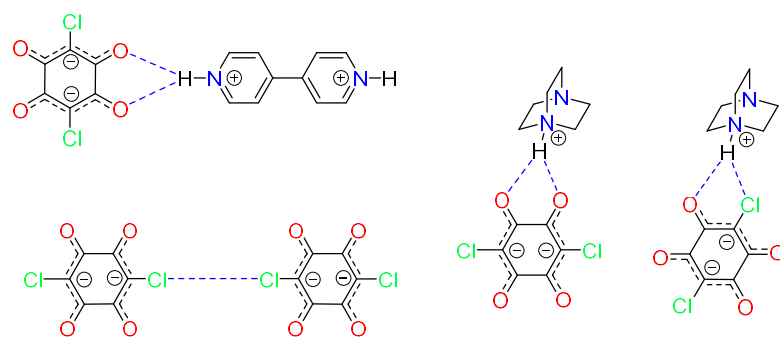


Figura 50. Homo y heterosintones formados por benzoquinonas reportadas por el grupo de investigación.¹⁹¹

Por otro lado, la investigación alrededor de los compuestos de transferencia de carga se ha enfocado principalmente, en el objetivo de encontrar materiales superconductores a alta temperatura o temperatura ambiente. Nuevas propiedades se han sumado con el paso del tiempo a las propiedades de estos materiales entre las que se encuentran: metalicidad de compuestos orgánicos, fotoconductividad, ferroelectricidad entre otras.¹⁹² Un gran número de receptores de transferencia de carga, se han reportado utilizando la ingeniería de cristales basados en enlaces de hidrógeno,^{193,194,195} recientes investigaciones han comprobado que los enlaces de hidrógeno tienen la capacidad de funcionar como puentes, los cuales median la transferencia de electrones entre las especies enlazadas, e iniciar la transferencia de protones. El grupo de trabajo de Al-ahmary¹⁷⁷ realizó diversos experimentos donde se buscó la síntesis de diferentes compuestos de transferencia de carga, uno de sus estudios reporta el uso de la 2,3-diaminopiridina y el ácido cloroanílico. Se comprobó la obtención de un compuesto de transferencia de carga de manera instantánea al mezclar ambas materias primas en un disolvente polar, (Figura 51).

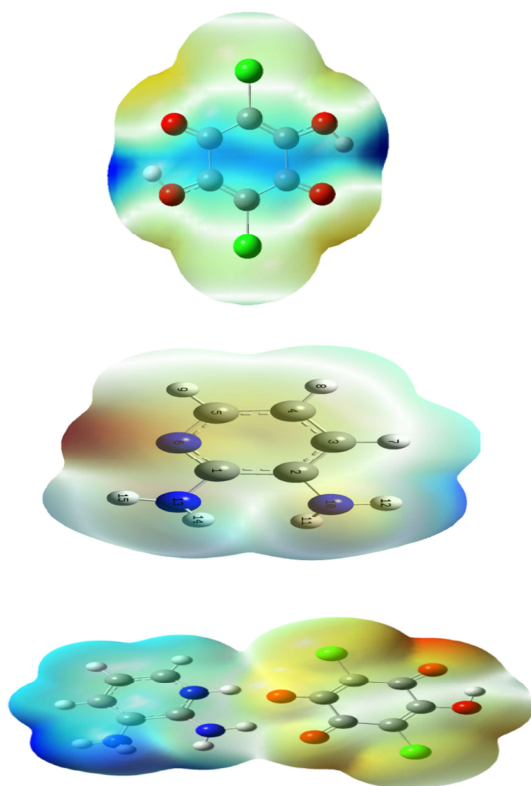


Figura 51. Representación del Mapa de potencial electrostático de superficie de las materias primas y del compuesto de transferencia de carga reportado por Al-ahmary, (imagen extraída del artículo de Al-ahmary¹⁷⁷).

Dentro de la industria farmacéutica la síntesis de Ingredientes farmacéuticamente activos (IFA) suele dar como resultados compuestos racémicos, hay una amplia cantidad de evidencias que solamente uno de los enantiómeros presenta actividad biológica deseada. En muchos casos el enantiómero restante suele no tener efecto o incluso puede tener efectos adversos en la salud.¹⁹⁶ Esta es la razón por la cual al momento de sintetizar IFAs se suele realizar una resolución enantiomérica.¹⁹⁷

La co-cristalización permite además de la creación de nuevos materiales, la separación de compuestos racémicos como lo reporta Springel G. y Leyssens T. en 2012.¹⁹⁸ El resultado de un proceso de co-cristalización buscó separar el racemato de la (*RS*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida con un co-formador enantioméricamente puro, el co-formador que dio el porcentaje más alto de separación fue el ácido (*S*)-mandélico debido a la capacidad de formar interacciones de enlace de hidrógeno con el enantiómero (*S*) del IFA. Lograron separar un 70 % del enantiómero (*S*) de la mezcla racémica, el enantiómero (*S*) del ácido mandélico no formó co-cristales con el enantiómero (*R*) del racemato, (*Figura 52*).

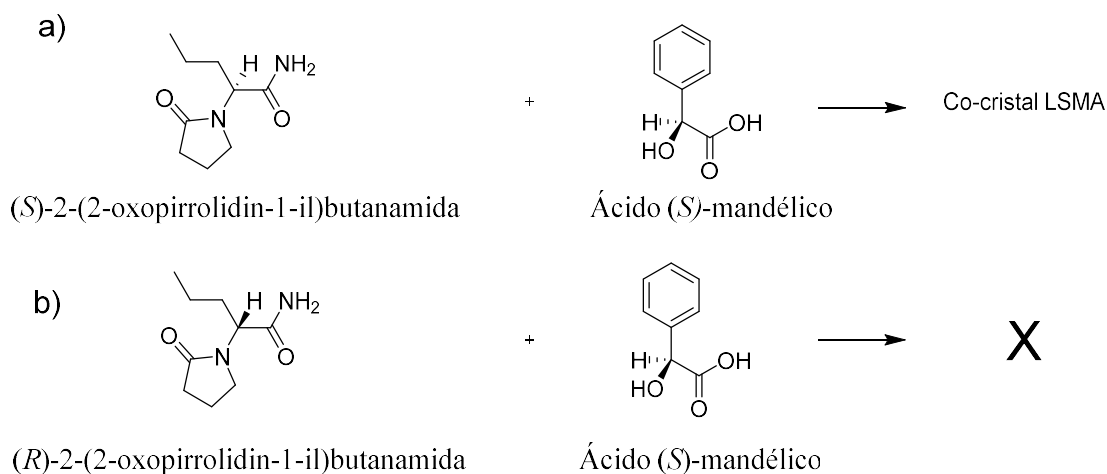


Figura 52. a) La (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida co-cristaliza con el ácido (*S*)-mandélico dando lugar a la formación del co-cristal LSMA en una relación molar 1:1. b) La (*R*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida no co-cristaliza con el ácido (*S*)-mandélico.¹⁹⁸

Harmsen B. y Leyseens T. reportan en 2018,¹⁹⁹ un estudio realizado con la finalidad de separar una mezcla racémica de un IFA con otro IFA quiral, a través de una co-cristalización enantioespecífica; se obtuvo un co-cristal formado por dos compuestos con actividad biológica, abriendo la puerta a la síntesis supramolecular de obtener compuestos con una doble formulación. El nuevo compuesto supramolecular se sintetizó, buscando una separación del (*RS*)-ibuprofeno con el Levetiracetam ((*2S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida). Como resultado se obtuvo un co-cristal derivado del (*S*)-ibuprofeno y del levetiracetam, (Figura 53).

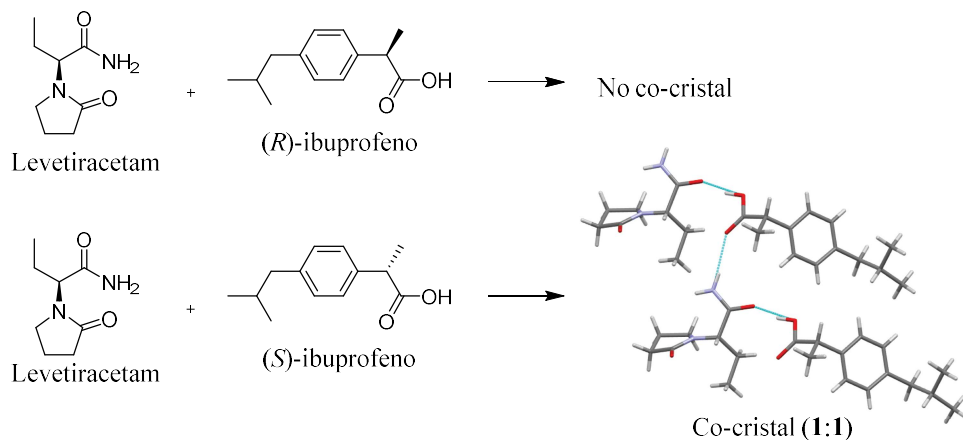


Figura 53. Reacción supramolecular enantioespecífica entre los enantiómeros del ibuprofeno y Levetiracetam.¹⁹⁹

4. Objetivos

Este proyecto plantea diseñar, sintetizar y estudiar nuevos cristales moleculares multicomponentes derivados de bencimidazoles, bis-bencimidazoles y el piridil-2,6-dimetanol como *tectones* supramoleculares, utilizando diferentes ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido trimésico y ácido gálico o ácidos anílicos como co-formadores con la finalidad de expandir el conocimiento de las interacciones supramoleculares en un proceso de co-cristalización.

4.1. Objetivos particulares

1. Obtener sales moleculares derivadas de los bencimidazoles, bis-bencimidazoles y piridil-2,6-dimetanol con ácidos carboxílicos aromáticos y el ácido cloroanílico, a través de diferentes técnicas de co-cristalización: evaporación lenta de disolvente, molienda y slurry. Caracterizar los sólidos supramoleculares resultantes de los ensayos de co-cristalización a través de medios espectroscópicos: RMN de ^1H y ^{13}C , IR, UV/Vis y difracción de rayos X de monocristal y polvos

2. Estudiar las interacciones intermoleculares presentes en los nuevos materiales orgánicos cristalinos supramoleculares obtenidos y las propiedades fisicoquímicas de estos materiales con la finalidad de expandir el conocimiento en las áreas de ingeniería de cristales y química supramolecular.

3. Optimizar los ensayos de co-cristalización tomando en cuenta todas las variables presentes en este proceso como lo son: el disolvente óptimo dependiendo de la solubilidad de las materias primas, el control de temperatura para la evaporación lenta del disolvente, la estabilidad térmica de las materias primas, el control de las impurezas, la pureza de los disolventes y el control de la humedad con la finalidad de evitar la introducción de agua en la estructura supramolecular si así se desea.

5. Resultados y discusión

5.1. Obtención de las sales moleculares **8-18**. Análisis estructural y de superficies de Hirshfeld.

Una vez sintetizados los imidazoles **1-7**, se iniciaron los ensayos de co-cristalización, a través de la técnica de evaporación lenta del disolvente; utilizando ácidos carboxílicos: ácido trimésico (**ATM**), ácido gálico (**AGA**), ácido tereftálico (**ATF**), ácido isoftálico (**AIF**), ácido nicotínico (**AN**), ácido 4-fluorobenzoico (**A4FB**) ácido 3-fenilbutírico (**A3FB**); el ácido cloroanílico (**ACA**) y la 2,4-dihidroxibenzoquinona (**DHBQ**). Estos fueron utilizados como co-formadores obteniendo 11 resultados positivos, los cuales se agruparon por el derivado del bencimidazol utilizado (*Figuras 54 y 56*). Cabe mencionar que, para este proyecto también se consideró el uso del piridil-2,6-dimetanol (*Figura 55*). Los ensayos restantes dieron como resultados sólidos amorfos.

Las sales moleculares se obtuvieron a través de la técnica de evaporación lenta del disolvente mezclando relaciones molares de las materias primas dependiendo del caso, utilizando el disolvente óptimo para permitir la obtención de sólidos cristalinos aptos para el análisis espectroscópico de DRXMC.

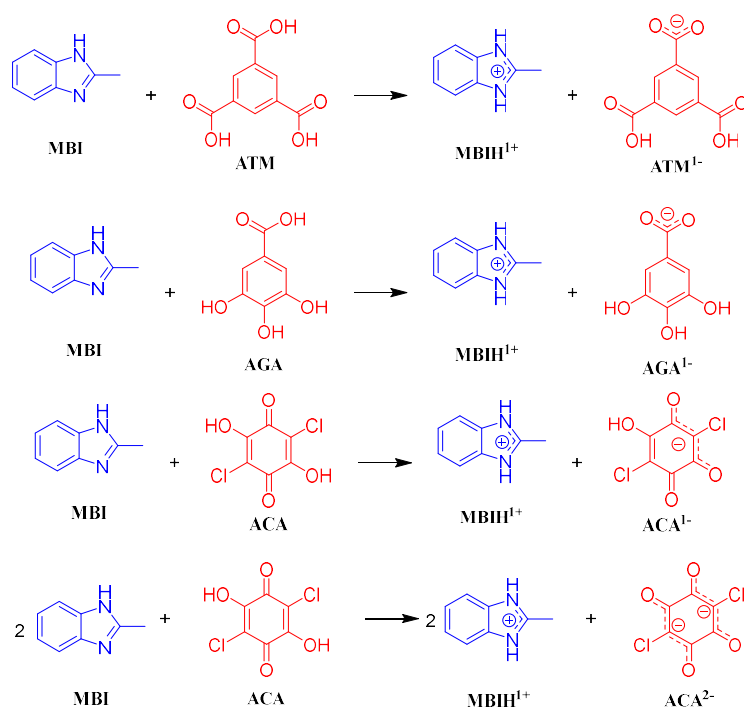


Figura 54. Catión y aniones presentes en las reacciones ácido-base entre el **MBI** y los ácidos **ATM**, **AGA** y **ACA**

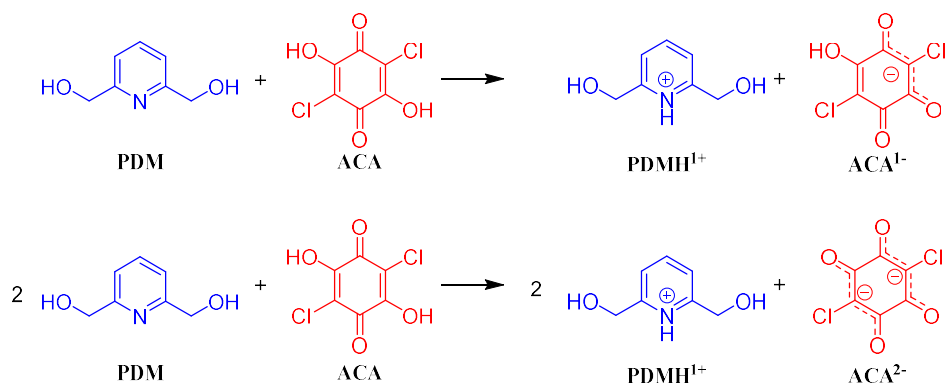


Figura 55. Catión y dianión presentes en la reacción ácido-base entre el SLBI y ACA.

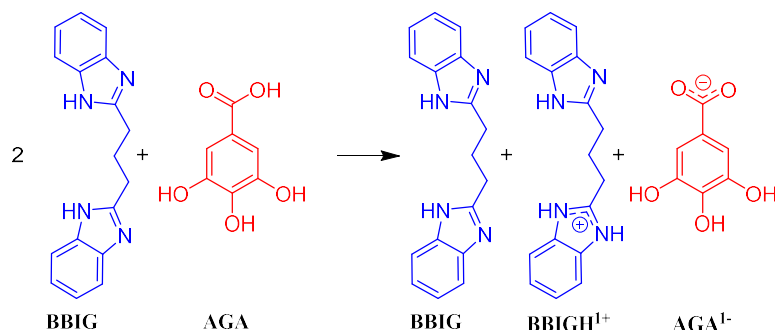


Figura 56. Catión y anión presentes en la reacción ácido-base entre el BBIG y AGA.

5.1.1. Sal molecular **8**, $\text{MBIH}^{1+}:\text{ATM}^{1-}$ (1:1)

La sal molecular **8** cristalizó en un sistema triclínico y se encuentra en el grupo espacial $P-1$. Se muestran los datos cristalográficos y los parámetros de colección y refinamiento de datos por difracción de rayos X en la *Tabla 18* (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=2$, con una relación molecular 1:1 de los componentes 2-metilbencimidazonio MBIH^{1+} y el 3,5-dicarboxybenzoato ATM^{1-} , en esta sal molecular es posible además observar diferentes factores de ocupación para los hidrógenos asignados al metilo del MBIH^{1+} .

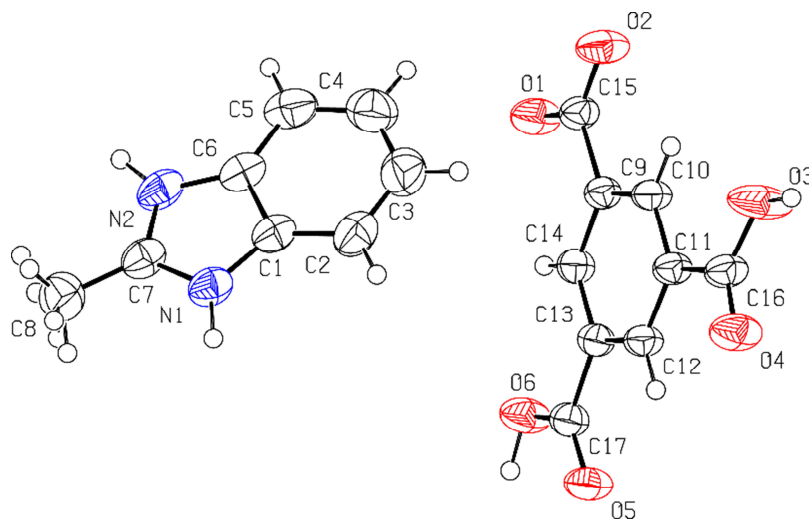


Figura 57. ORTEP de la estructura cristalina de sal molecular **8** mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides están dibujados al 50% del nivel de probabilidad

En la estructura supramolecular **8**, el MBIH^{1+} y el ATM^{1-} se encuentran interaccionando a través de enlaces de hidrógeno, descritos en la *Tabla 6*. El MBIH^{1+} se localiza entre dos moléculas de ATM^{1-} una de ellas se une a través de un enlace de hidrógeno bifurcado entre los átomos $\text{N1-H1}\cdots\text{O1}$ y $\text{N1-H1}\cdots\text{O2}$ con las distancias correspondientes a $[1.650(19) \text{ \AA}]$ y $[2.626(17) \text{ \AA}]$ respectivamente y la otra molécula de ATM^{1-} se une por medio de una interacción de enlace hidrógeno entre los átomos $\text{N2-H2}\cdots\text{O4}$ con una longitud de $[1.74(2) \text{ \AA}]$ (*Figura 58*). Las interacciones de enlace de hidrógeno se encuentran dentro de la categoría de enlace de una interacción de fuerza moderada.

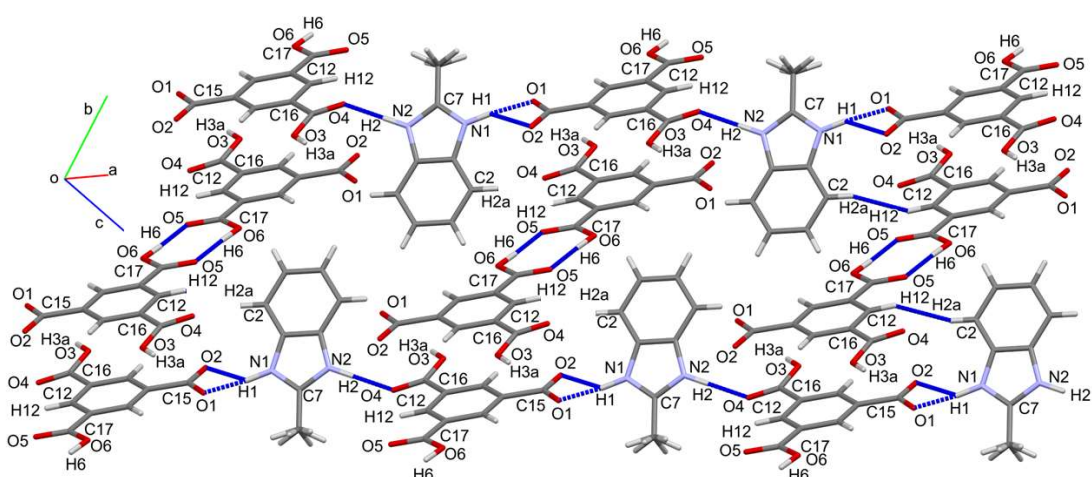


Figura 58. Fragmentos de la estructura cristalina de la sal molecular **8** donde se expresan las interacciones alrededor de las moléculas de MBIH^{1+} , estas moléculas se encuentran en dos orientaciones diferentes.

En el arreglo cristalino es posible discernir la formación de dímeros entre moléculas de MBIH^{1+} a través de interacciones del tipo $\text{H}\cdots\pi$ con una distancia de H a centroide Cg1 de [2.733 Å] (Figura 59), dichas interacciones entre dímeros estabilizan la estructura cristalina dando lugar a la formación de columnas de las diferentes moléculas que podrían considerarse como un apilamiento segregado.

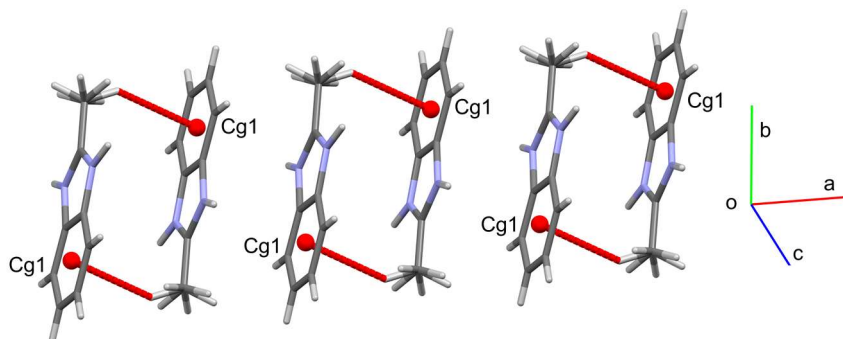


Figura 59. Fragmento de la estructura cristalina interacciones $\text{H}\cdots\pi$ observadas entre las moléculas de MBIH^{1+} .

Tabla 6. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **8**.

Interacción intermolecular	$D-H$ [Å]	$H\cdots A$ [Å]	$D\cdots A$ [Å]	$\angle DHA$ [°]	Simetría para A
N1-H1...O1	0.970(19)	1.650(19)	2.6159(16)	173.9(15)	$x, y-1, z$
N1-H1...O2	0.970(19)	2.626(17)	3.2544(16)	122.7(12)	$x, y-1, z$
N2-H2...O4	0.973(19)	1.74(2)	2.7142(16)	177.3(16)	$x, y, z+1$
O3-H3...O2	0.98(2)	1.56(2)	2.5179(15)	166(2)	$-x+2, -y+1, -z+1$
O6-H6...O5	0.97(2)	1.67(2)	2.6345(14)	177.7(16)	$-x, -y, -z+1$

La estructura cristalina muestra que los componentes ATM^{1-} forman cadenas unidimensionales que están conectadas a través de interacciones de enlaces de hidrógeno $\text{O3-H3}\cdots\text{O2}$ [1.56 (2) Å] y $\text{O6-H6}\cdots\text{O5}$ [1.68 (2) Å] (Figura 60).

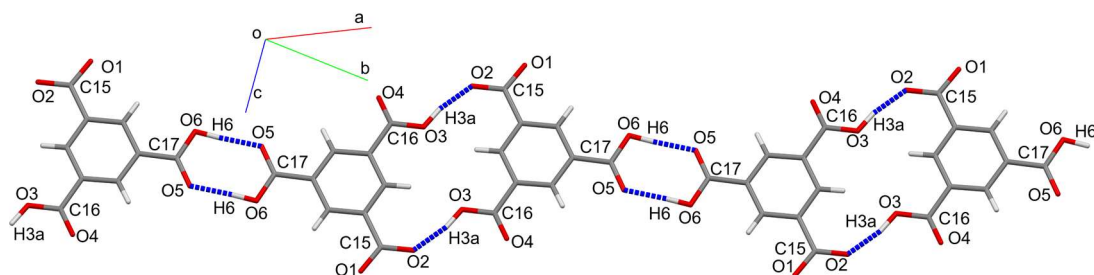


Figura 60. Fragmento de la estructura cristalina de **8** que muestra las cintas moleculares formadas por las moléculas de ATM^{1-} .

Las cadenas unidimensionales adyacentes se encuentran interconectadas a través de interacciones $\pi \cdots \pi$ entre dímeros de las moléculas de ácidos aromáticos y la distancia entre los planos de las moléculas de ATM^{1-} es de 3.59 Å.

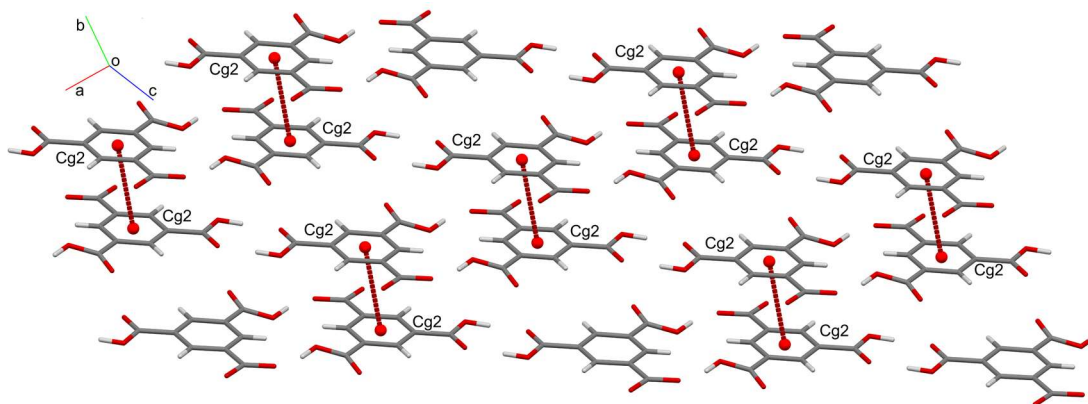


Figura 61. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **8** que muestra las orientaciones desfasadas cara-cara de los contactos π responsables para el apilamiento π infinito.

En la Figura 62, se observa la formación de dos macrociclos diferentes presentes en la sal molecular **8** el macrociclo “V” que se encuentra formado por dos moléculas de MBIH^{1+} y cuatro moléculas de ATM^{1-} , en este anillo supramolecular se hace presente la formación de homosintones entre las moléculas de ATM^{1-} y los heterosintones entre las moléculas de $\text{MBIH}^{1+} \cdots \text{ATM}^{1-}$ descritos en la Tabla 6. El macrociclo “VI” se caracteriza por la cercanía entre un par de moléculas de MBIH^{1+} donde se hace existen interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ con una distancia de 3.64 Å y los enlaces de hidrógeno antes mencionados.

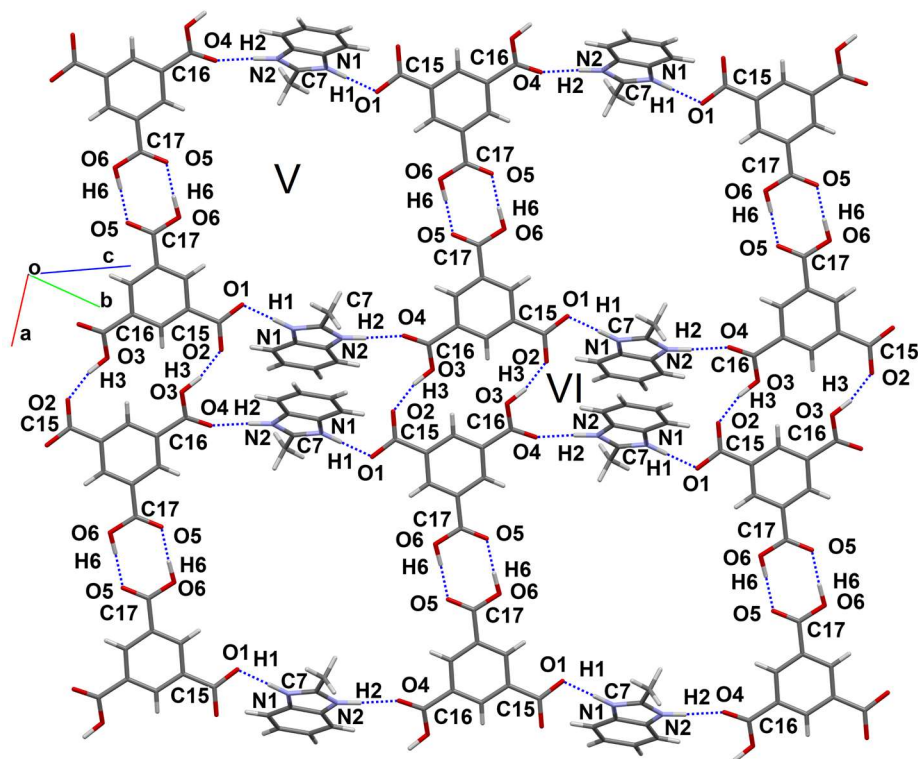


Figura 62. Vista de la capa bidimensional presente en la estructura cristalina de la sal molecular **8**.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld del compuesto **8** (Figura 63). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A1 (Anexo 8.3), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **8** y las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals ($O\cdots H/H\cdots O$, $N\cdots H/H\cdots N$, $C\cdots H/H\cdots C$, $C\cdots C$, $H\cdots H$). Las principales contribuciones que estabilizan esta estructura supramolecular son las interacciones de puente de hidrógeno $O\cdots H/H\cdots O$ con un 39.9% seguidas de las interacciones de van der Waals $H\cdots H$ con un 30.5%.

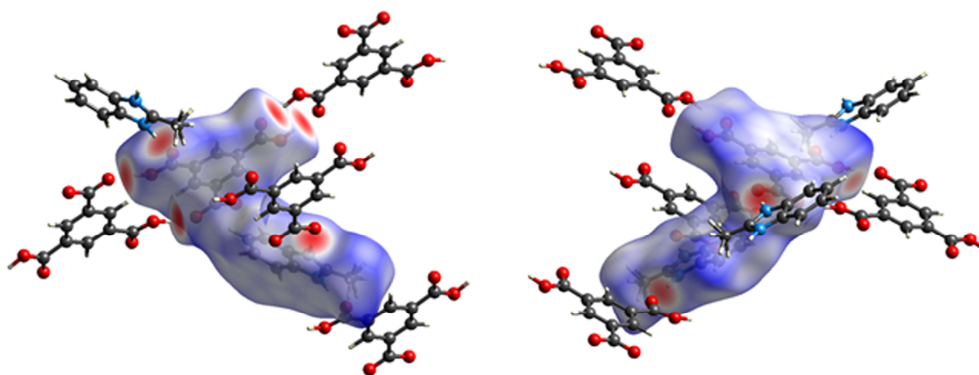


Figura 63. Dos perspectivas diferentes de las superficies de Hirshfeld mapeadas con d_{norm} que muestra los contactos entre los componentes orgánicos de la sal molecular **8**.

5.1.2. Sal molecular **9**, $\text{MBIH}^{1+} \cdot \text{AGA}^{1-} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1:1:1)

La sal molecular **9** cristalizó en un sistema monoclinico y se encuentra en el grupo espacial $P2_1/n$. Los datos cristalográficos y los parámetros de la colección de datos por difracción de rayos X se muestran en la *Tabla 18* (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=4$, con una relación molecular 1:1:1 de MBIH^{1+} , AGA^{1-} y H_2O (*Figura 64*).

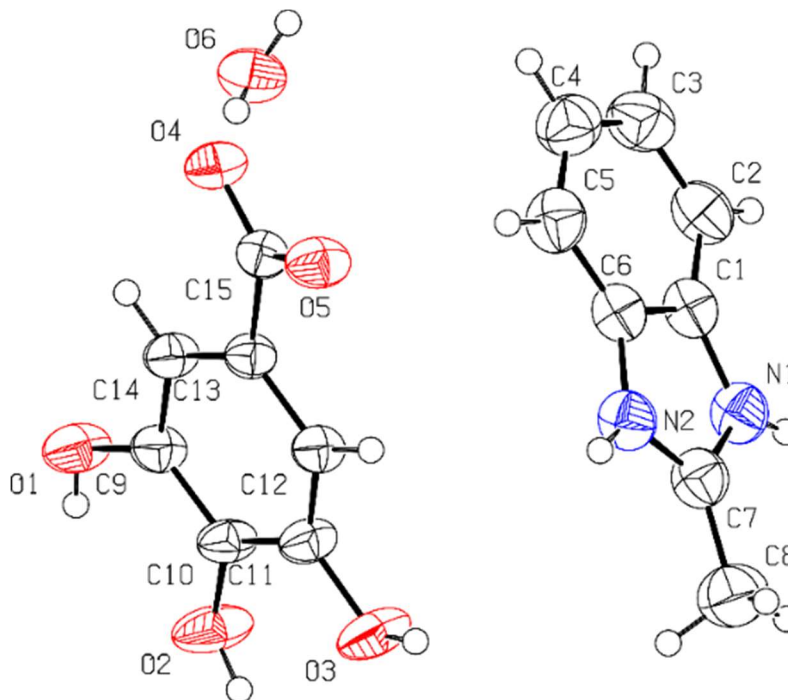


Figura 64. ORTEP de la sal molecular **9** mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides representan el 50% del nivel de probabilidad.

En la estructura de la sal molecular **9** el MBIH^{1+} y AGA^{1-} se encuentran interaccionando a través de los enlaces de hidrógeno, que se muestran en la *Tabla 7*. Las interacciones de hidrógeno presentes caen en la categoría de un enlace de hidrógeno de fuerza moderada.⁸¹

Tabla 7. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **9**.

Interacción intermolecular	$D-H$ [Å]	$H \cdots A$ [Å]	$D \cdots A$ [Å]	$\angle DHA$ [°]	Simetría para A
N1-HN1...O6	0.84(2)	1.95(2)	2.781(2)	168(2)	$-x+1, -y+1, -z$
N2-HN2...O4	0.869(19)	1.83(2)	2.7003(19)	176(2)	$-x+3/2, y-1/2, -z+1/2$
C8-H8A...O3	0.96	2.60	3.490(3)	154.4	$-x+1, -y, -z$
O1-H1...O2	0.81(2)	2.32(2)	2.7161(19)	111(2)	x, y, z
O1-H1...O6	0.81(2)	2.15(2)	2.8791(19)	150(2)	$-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$
O2-H2...O1	0.84(3)	1.90(3)	2.7156(19)	162(3)	$-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$
O3-H3...O5	0.95(3)	1.67(3)	2.5995(18)	164(2)	$-x+3/2, y-1/2, -z+1/2$
O6-H61...O5	0.82(2)	2.10(2)	2.9179(18)	171(2)	$-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$
O6-H62...O4	0.88(2)	1.87(2)	2.7453(17)	171(2)	x, y, z

Las moléculas del MBIH^{1+} se encuentran enlazadas a una molécula de agua y al grupo carboxilato de una molécula de AGA^{1-} través de los enlaces de hidrógeno N1-HN1...O6 [1.95(2) Å] y N2-HN2...O4 [1.83(2) Å] respectivamente (*Figura 65*).

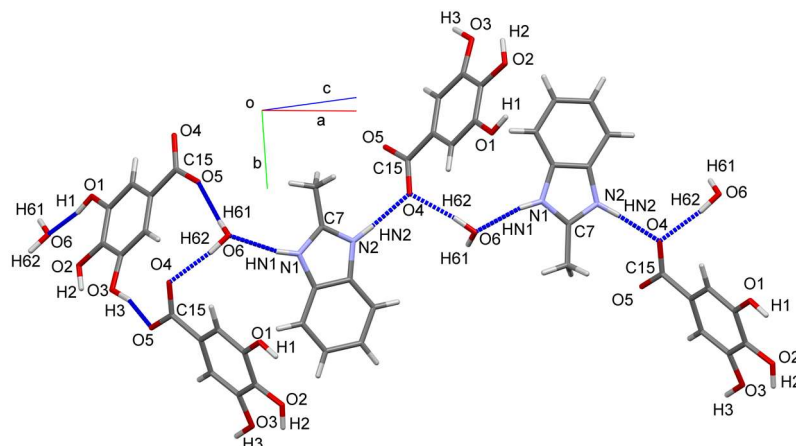


Figura 65. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **9** donde se representan los enlaces de hidrógeno alrededor de la molécula de **MBIH**¹⁺.

La molécula de **AGA**¹⁻ tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno como aceptor y donador de estos, gracias a los grupos hidroxilo presentes en la molécula. Una molécula de **AGA**¹⁻ interacciona con cuatro moléculas equivalentes de **AGA**¹⁻ y tres moléculas agua, a través de diferentes puentes de hidrógeno, estas interacciones se encuentran representadas en la Figura 66.

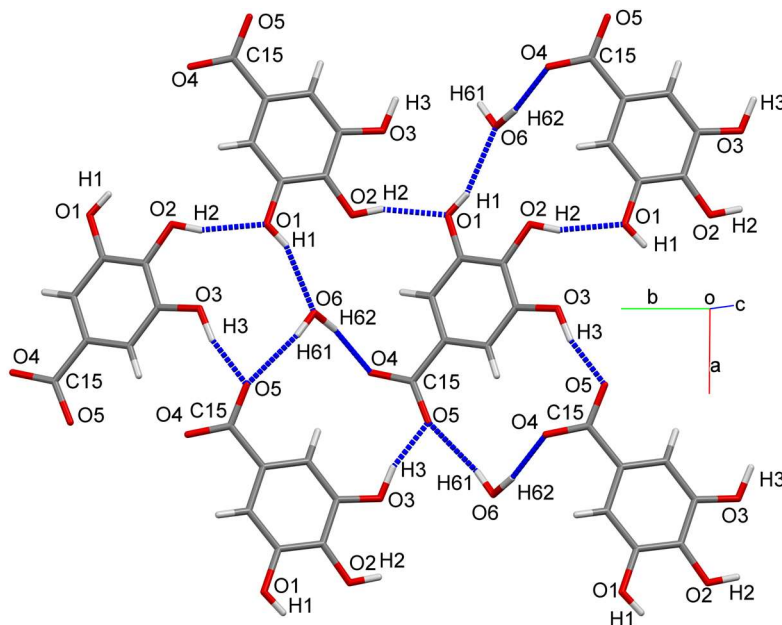


Figura 66. Interacciones de enlace de hidrógeno que rodean una molécula de **AGA**¹⁻.

La estructura cristalina de la sal molecular **9** tiene moléculas de agua desordenadas en su estructura, esta es la razón por la cual al analizar parecen encontrarse cavidades en la estructura supramolecular a lo largo del eje *b*. Desde esta perspectiva es posible, observar que a diferencia de la sal molecular **8**, la formación de interacciones $\pi \cdots \pi$, dando lugar a la formación de dímeros de las moléculas de **MBIH**¹⁺, tales moléculas se arreglan en planos diferentes con una distancia de 3.74 Å entre centroides, cabe mencionar que, no es posible asignar de manera determinante un par de sitios con una baja y alta densidad electrónica donde pudiera ocurrir dicha interacción.

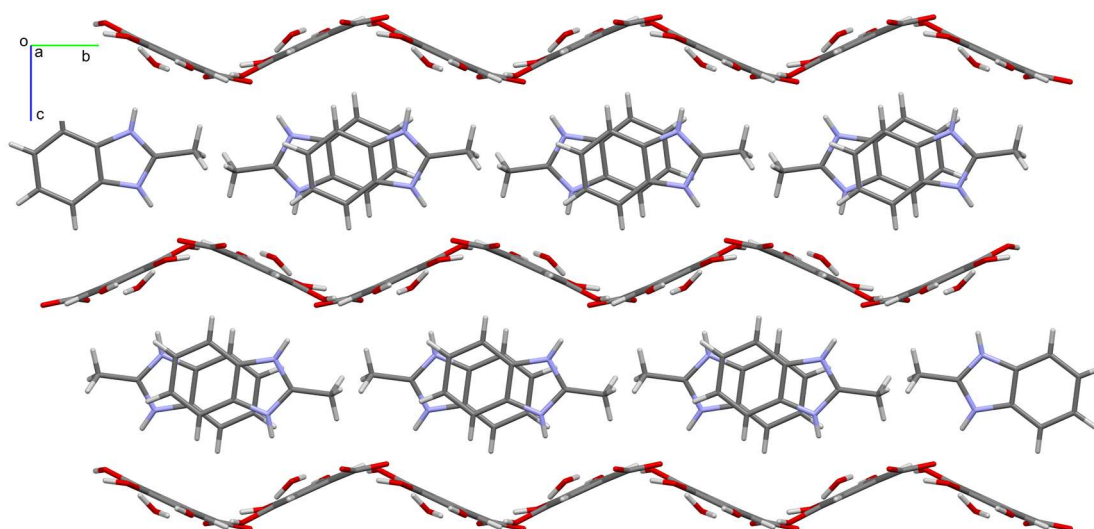


Figura 67. Vista de la sal molecular **9** a lo largo del eje *b*.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld para el compuesto **9** (Figura 68). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.3), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **11**, además de las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals (O...H/H...O, N...H/H...N, C...H/H...C, C...C, H...H). Las principales contribuciones que estabilizan esta estructura supramolecular son las interacciones O...H/H...O con un porcentaje de contribuciones de 35.2% y las interacciones H...H 35.8%.

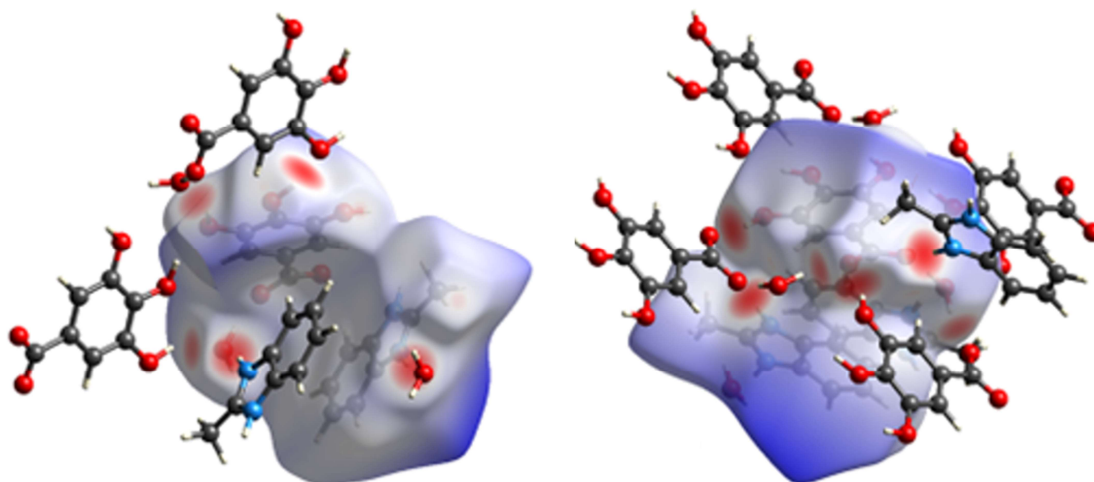


Figura 68. Dos perspectivas diferentes de las superficies de Hirshfeld de sal molecular **9** mapeadas con d_{norm} .

5.1.3. Sal molecular **10**, $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{1-}$ (1:1)

La sal molecular **10** cristalizó en un sistema monoclinico, y se encuentra en el grupo espacial $P2_1/n$. Los datos cristalográficos y los parámetros de la colección de datos por difracción de rayos X se muestran en la Tabla 18 (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=4$, con una relación molecular 1:1 de $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{1-}$, (Figura 68).

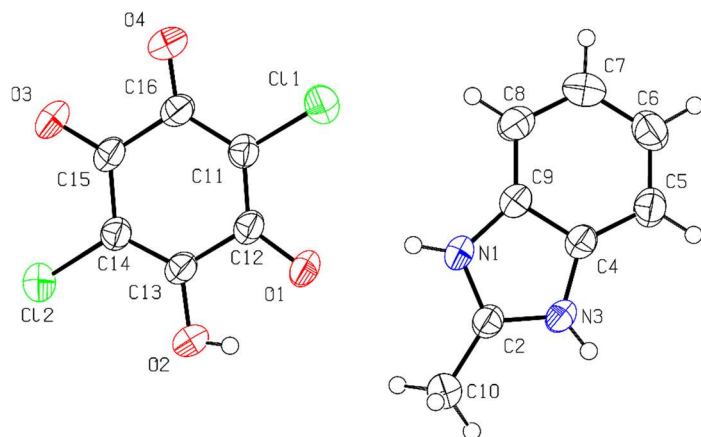


Figura 69. ORTEP de la sal molecular **10**, mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides representan el 50% del nivel de probabilidad.

La sal molecular **10** se encuentra estabilizada por las interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas de **MBIH**¹⁺ y **ACA**¹⁻ que se encuentran resumidas en la *Tabla 8*.

Tabla 8. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **10**.

Interacción intermolecular	<i>D</i> -H [Å]	H... <i>A</i> [Å]	<i>D</i> ... <i>A</i> [Å]	∠ <i>DHA</i> [°]	Simetría para <i>A</i>
N1-H1...O1	0.84(3)	2.00(3)	2.798(2)	158(3)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N3-H3...O3	0.80(3)	2.25(3)	2.901(2)	139(3)	<i>x</i> -1, <i>y</i> , <i>z</i> -1
N3-H3...O4	0.80(3)	2.26(3)	2.958(2)	147(3)	<i>x</i> -1, <i>y</i> , <i>z</i> -1
O2-H2...Cl2	0.75(3)	2.93(3)	3.2682(15)	111(3)	<i>x</i> -1/2, - <i>y</i> +1/2, <i>z</i> -1/2
O2-H2...O1	0.75(3)	2.04(3)	2.579(2)	130(3)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>

Los componentes orgánicos se encuentran interaccionando a través de múltiples puentes de hidrógeno. Uno de ellos es el enlace originado entre un oxígeno del **ACA**¹⁻ y uno de los nitrógenos del **MBIH**⁺, N1-H1...O1 [2.00(3) Å]. El segundo nitrógeno del **MBIH**⁺ enlaza al segmento del ceto-enolato generado en el monoanión del **ACA**¹⁻ a través de un enlace de hidrógeno bifurcado N3-H3...O3 [2.25(3) Å] N3-H3...O4 [2.26(3) Å], estas interacciones dan lugar a la formación de cintas moleculares a lo largo del *c* entre las moléculas con cargas opuestas. Por otro lado, se encuentran las interacciones O2-H2...Cl2 [2.93(3) Å] que extienden la red cristalina en un segundo plano, esta red de interacciones de hidrógeno se puede apreciar en la *Figura 70*.

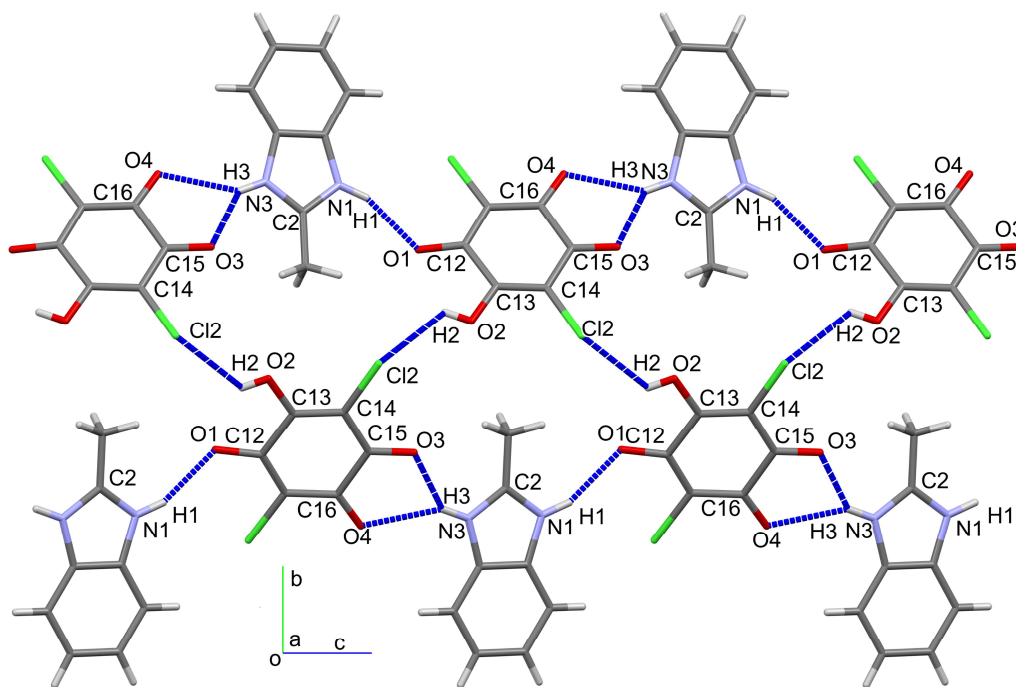


Figura 70. Fragmento del compuesto supramolecular **10** mostrando las cintas moleculares formadas por los componentes orgánicos.

Adicionalmente a los enlaces de hidrógeno que estabilizan la estructura supramolecular en el plano bidimensional antes mencionado las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ permiten a la estructura crecer de manera tridimensional tomando como referencia los centroides correspondientes colocados en las moléculas correspondientes marcados en la Figura 71. En el caso de la molécula de ACA^{1-} la cercanía se representa entre los centroides $\text{Cg4} \cdots \text{Cg5}$ [3.39 Å], este acercamiento entre moléculas se atribuye a la diferencia electrónica que existe entre cada lado de la molécula debido a la deslocalización electrónica que ocurre debido a la reacción-acido base. Los centroides Cg6 representados sobre la molécula de MBIH^{1+} indican que existe una separación entre los planos de estas moléculas de [3.91 Å]. La formación de columnas de las moléculas, que se encuentran en diferentes planos, da lugar a un tipo de apilamiento segregado. Tomando en cuenta las interacciones de enlace de hidrógeno y las interacciones de apilamiento permite el crecimiento de la estructura cristalina en las 3 dimensiones.

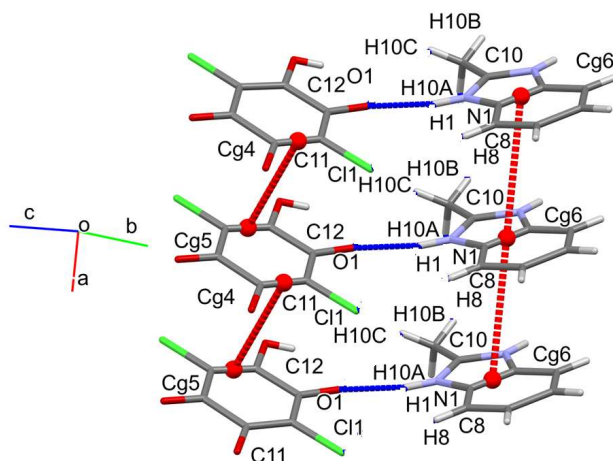


Figura 71. Fragmento de la estructura cristalina del compuesto **10**, que muestra el desfase cara a cara de los contactos π responsables del apilamiento π infinito.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld del compuesto **10** (Figura 72). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.2), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **10**, y las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals ($O\cdots H/H\cdots O$, $N\cdots H/H\cdots N$, $C\cdots H/H\cdots C$, $C\cdots C$, $H\cdots H$). Las principales contribuciones que estabilizan esta estructura supramolecular son las interacciones $O\cdots H/H\cdots O$. sin embargo en este caso las interacciones de tipo $Cl\cdots H/H\cdots Cl$, presentan una contribución de 20.4%.

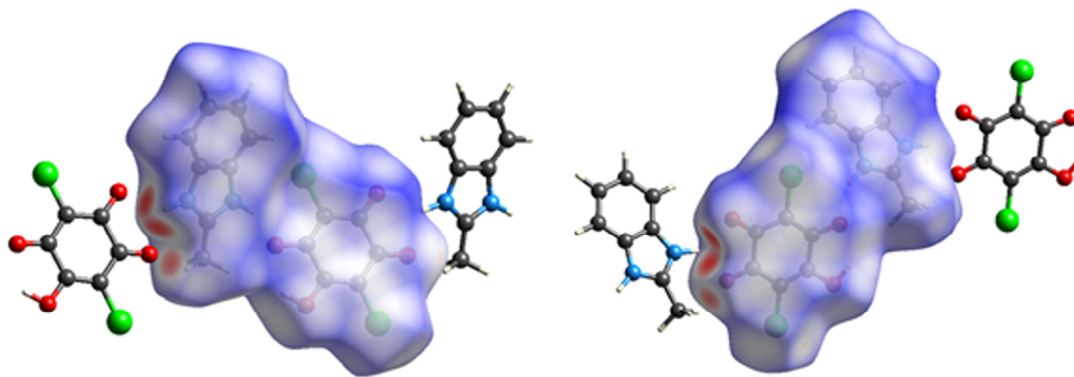


Figura 72. Dos perspectivas diferentes de las superficies de Hirshfeld mapeadas con d_{norm} de la sal molecular **10**.

5.1.4. Sal molecular **11**, $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1:2)

La sal molecular **11** cristalizó en un sistema monoclinico y se encuentra en el grupo espacial $P2_1/c$. Los datos cristalográficos y los parámetros de la colección de datos por difracción de rayos X se muestran en la Tabla 18 (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=2$ con una relación molecular 2:1:2 de $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{H}_2\text{O}$ (Figura 73).

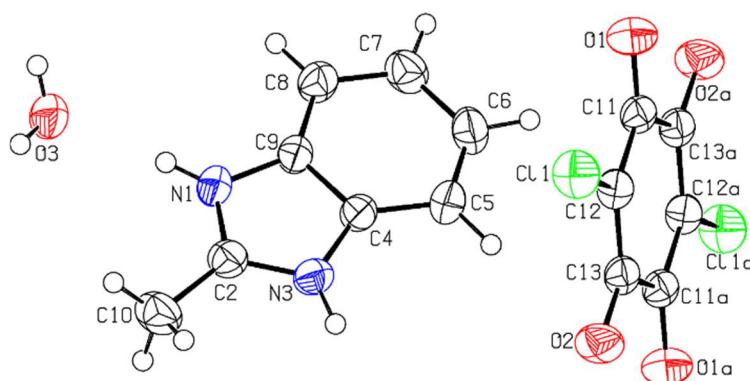


Figura 73. ORTEP de la sal molecular **11**, mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides representan el 50% del nivel de probabilidad.

La sal molecular **11** se encuentra estabilizada por las interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas que la componen. Los componentes orgánicos MBIH^{1+} y ACA^{2-} se unen por medio del enlace de hidrógeno bifurcado $\text{N3-H3}\cdots\text{O1}$ [1.854 (18) Å] y $\text{N3-H3}\cdots\text{O2}$ [2.414 (17) Å], esta interacción no covalente ocurre de ambos lados de la molécula de ACA^{2-} , mientras que el nitrógeno N1 se encuentra formando un enlace de hidrógeno con una molécula de agua resultando en la interacción $\text{N1-H1}\cdots\text{O3}$ [1.919 (19) Å]. Por otro lado, los hidrógenos de la molécula de agua presentan un par de interacciones de enlace de hidrógeno con los átomos de oxígeno del ACA^{2-} , $\text{O3-H3A}\cdots\text{O1}$ [2.08 (2) Å] y $\text{O3-H3B}\cdots\text{O2}$ [2.04 (2) Å], (Figura 74). Las interacciones de enlace de hidrógeno se encuentran resumidas en la Tabla 9.

Tabla 9. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **11**.

Interacción intermolecular	D-H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	$\angle\text{DHA}$ [°]	Simetría para A
N1-H1...O3	0.824(19)	1.919(19)	2.7246(16)	165.6(17)	x, y, z
N3-H3...O1	0.905(18)	1.854(18)	2.7272(16)	161.6(16)	$x-1, y, z$
N3-H3...O2	0.905(18)	2.414(17)	2.9715(16)	120.0(13)	$-x+1, -y+1, -z+1$
O3-H3A...O1	0.81(2)	2.08(2)	2.8669(16)	163(2)	$-x+2, y+1/2, -z+3/2$
O3-H3B...O2	0.81(2)	2.04(2)	2.8276(15)	164(2)	$-x+1, y+1/2, -z+3/2$

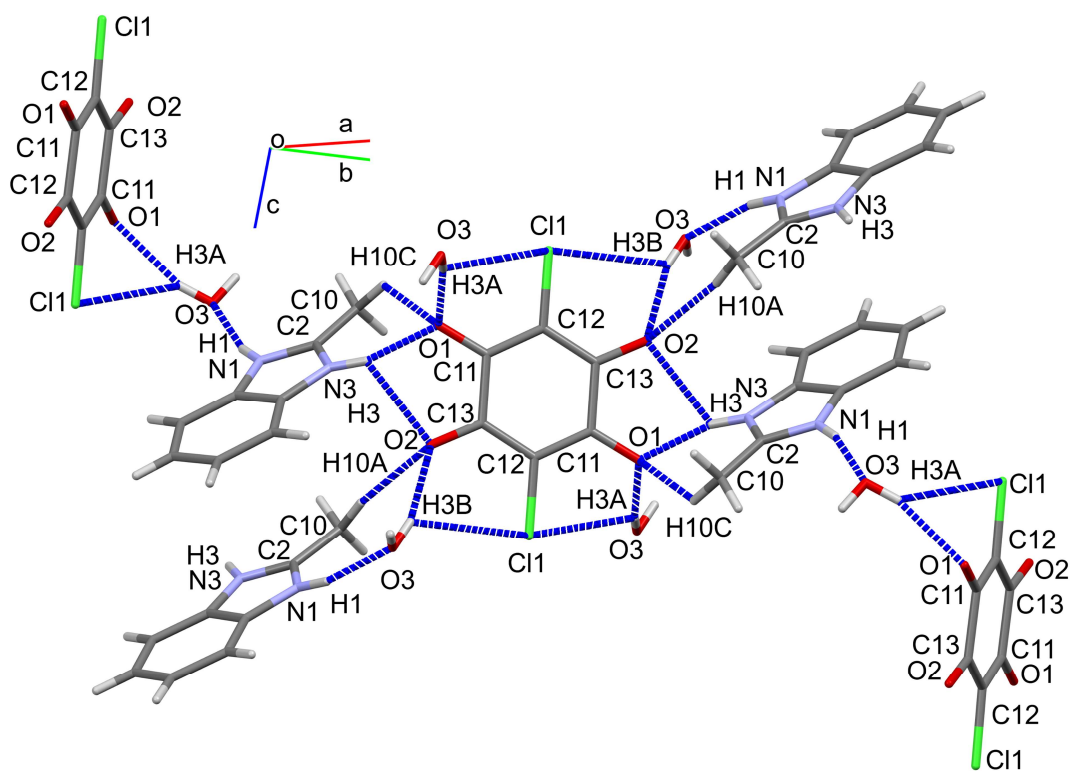


Figura 74. Interacciones de enlace de hidrógeno presentes en la sal molecular **11**.

La estructura cristalina es además estabilizada por interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$, las cuales se forman entre las moléculas de MBIH^{1+} . Estos cationes están orientados de forma paralela y los centroides de los anillos del MBIH^{1+} y del fenilo se encuentran separados por una distancia de 3.73 Å (Figura 74).

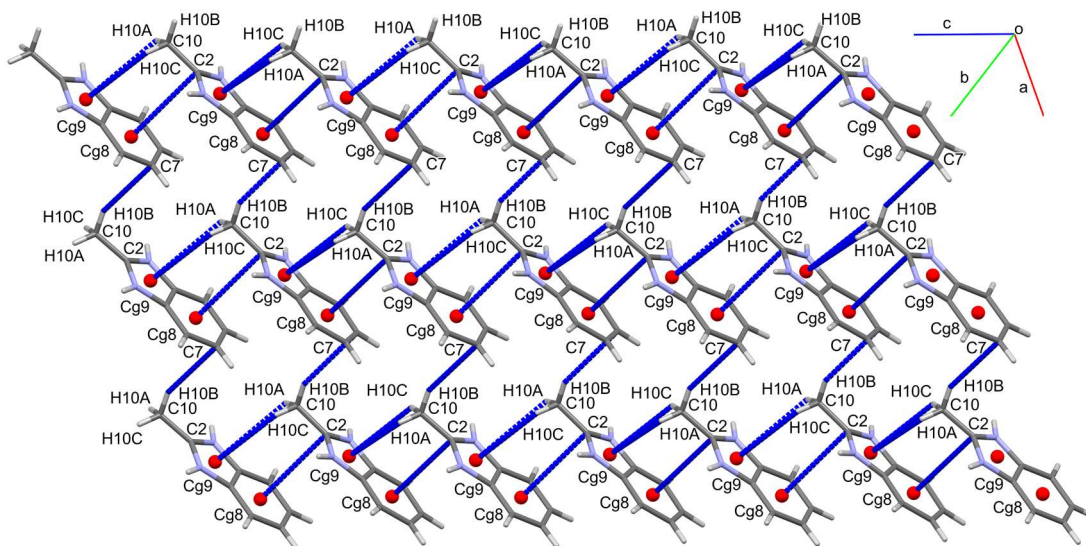


Figura 75. Interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas de MBIH^{1+} en la sal molecular **10**.

Las moléculas de ACA^{2-} no interaccionan entre sí dentro de esta estructura cristalina, esto es debido a la presencia de las moléculas de agua donde tales moléculas actúan como donadoras de hidrógeno para la formación de las interacciones supramoleculares que estabilizan el arreglo cristalino resaltando la importancia de la inclusión de agua en las estructuras cristalinas.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld, (Figura 76). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.2). Este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **11**, además de las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals ($\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$, $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$, $\text{C}\cdots\text{C}$, $\text{H}\cdots\text{H}$). Las principales contribuciones que estabilizan esta estructura supramolecular son las interacciones $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ con un porcentaje de 33.9. Sin embargo, en este caso las interacciones de tipo $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$, presentan una contribución de 20.6%.

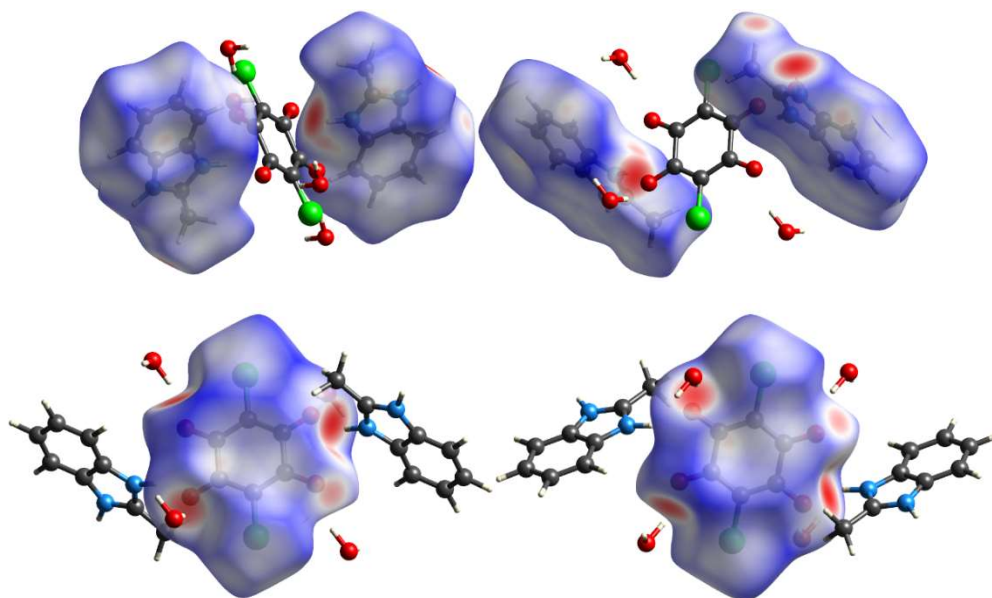


Figura 76. Cuatro perspectivas diferentes de las superficies de Hirshfeld mapeadas con d_{norm} de la sal molecular **10**.

5.1.5. Sal molecular **12**, $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1:3)

La sal molecular **12** cristalizó en un sistema monoclinico y se encuentra en el grupo espacial $P2_1/n$. Los datos cristalográficos y los parámetros de la colección de datos por difracción de rayos X se muestran en la *Tabla 18* (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=4$ con una relación molecular $2\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{3H}_2\text{O}$, (Figura 77).

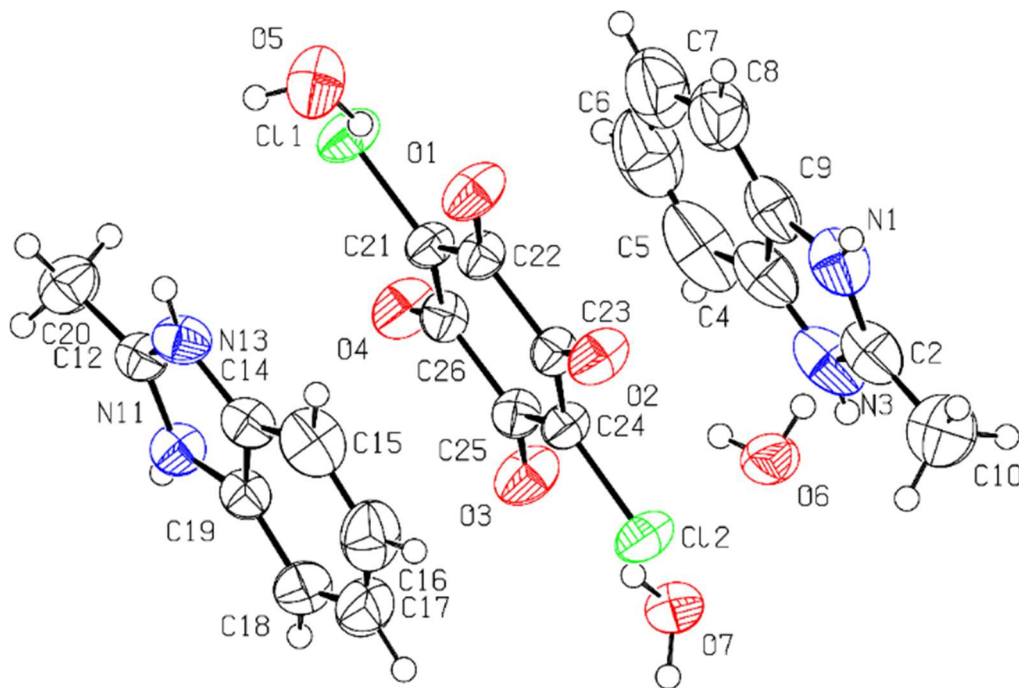


Figura 77. ORTEP de la sal molecular **12**, mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides representan el 50% del nivel de probabilidad.

Esta sal se encuentra estabilizada por las interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas que la componen, donde la molécula de ACA^{2-} forma a cada lado de la molécula enlaces de hidrógeno de tipo bifurcado $\text{N1-H1}\cdots\text{O3}$ y $\text{N1-H1}\cdots\text{O4}$ con distancias de $[2.26(3) \text{ \AA}]$ y $[2.06(3) \text{ \AA}]$ respectivamente y del lado opuesto $\text{N11-H11}\cdots\text{O1}$ y $\text{N11-H11}\cdots\text{O2}$ con las respectivas distancias de $[2.18(2) \text{ \AA}]$ y $[2.07(2) \text{ \AA}]$. Adicionalmente a estos enlaces bifurcados cada oxígeno de la molécula de ACA^{2-} se encuentra formando puentes de hidrógeno con las moléculas de agua presente en el cristal, resultando en cuatro interacciones adicionales; $\text{O5-H51}\cdots\text{O1}$, $\text{O6-H62}\cdots\text{O2}$, $\text{O7-H71}\cdots\text{O3}$ y $\text{O6-H61}\cdots\text{O4}$ con distancias de $[1.83(3) \text{ \AA}]$, $[2.00(3) \text{ \AA}]$, $[1.98(3) \text{ \AA}]$ y $[2.09(3) \text{ \AA}]$. Las moléculas de MBIH^{1+} del lado contrario a los enlaces de hidrógeno bifurcados forman dichas interacciones con las moléculas de agua; resultando en interacciones supramoleculares $\text{N3-H3}\cdots\text{O5}$ y $\text{N13-H13}\cdots\text{O7}$ con distancias de enlace $[1.89(3) \text{ \AA}]$ y $[1.95(2) \text{ \AA}]$ (Figura 78). Estas interacciones de enlace de hidrógeno se encuentran resumidas en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina 12.

Interacción intermolecular	$D-H [\text{\AA}]$	$H\cdots A [\text{\AA}]$	$D\cdots A [\text{\AA}]$	$\angle DHA [^\circ]$	Simetría para A
$\text{N1-H1}\cdots\text{O3}$	0.80(3)	2.26(3)	2.852(2)	132(3)	$x+1/2, -y+3/2, z+1/2$
$\text{N1-H1}\cdots\text{O4}$	0.80(3)	2.06(3)	2.789(2)	153(3)	$x+1/2, -y+3/2, z+1/2$
$\text{N3-H3}\cdots\text{O5}$	0.82(3)	1.89(3)	2.702(3)	172(3)	$x+1/2, -y+3/2, z-1/2$
$\text{N11-H11}\cdots\text{O1}$	0.85(2)	2.18(2)	2.8238(19)	133(2)	$x-1/2, -y+3/2, z-1/2$
$\text{N11-H11}\cdots\text{O2}$	0.85(2)	2.07(2)	2.8363(19)	151(2)	$x-1/2, -y+3/2, z-1/2$
$\text{N13-H13}\cdots\text{O7}$	0.81(2)	1.95(2)	2.763(2)	178(3)	$x-1/2, -y+3/2, z+1/2$
$\text{O5-H51}\cdots\text{O1}$	0.90(3)	1.83(3)	2.719(2)	167(3)	x, y, z
$\text{O5-H52}\cdots\text{O7}$	0.84(3)	2.01(3)	2.824(2)	165(3)	$x-1/2, -y+3/2, z+1/2$
$\text{O6-H61}\cdots\text{O4}$	0.80(3)	2.09(3)	2.864(2)	162(3)	$x+1/2, -y+3/2, z+1/2$
$\text{O6-H62}\cdots\text{O2}$	0.80(3)	2.00(3)	2.794(2)	170(3)	x, y, z
$\text{O7-H71}\cdots\text{O3}$	0.82(3)	1.98(3)	2.7761(19)	164(2)	x, y, z
$\text{O7-H72}\cdots\text{O6}$	0.88(3)	1.86(3)	2.723(2)	169(2)	$-x+1, -y+1, -z+1$

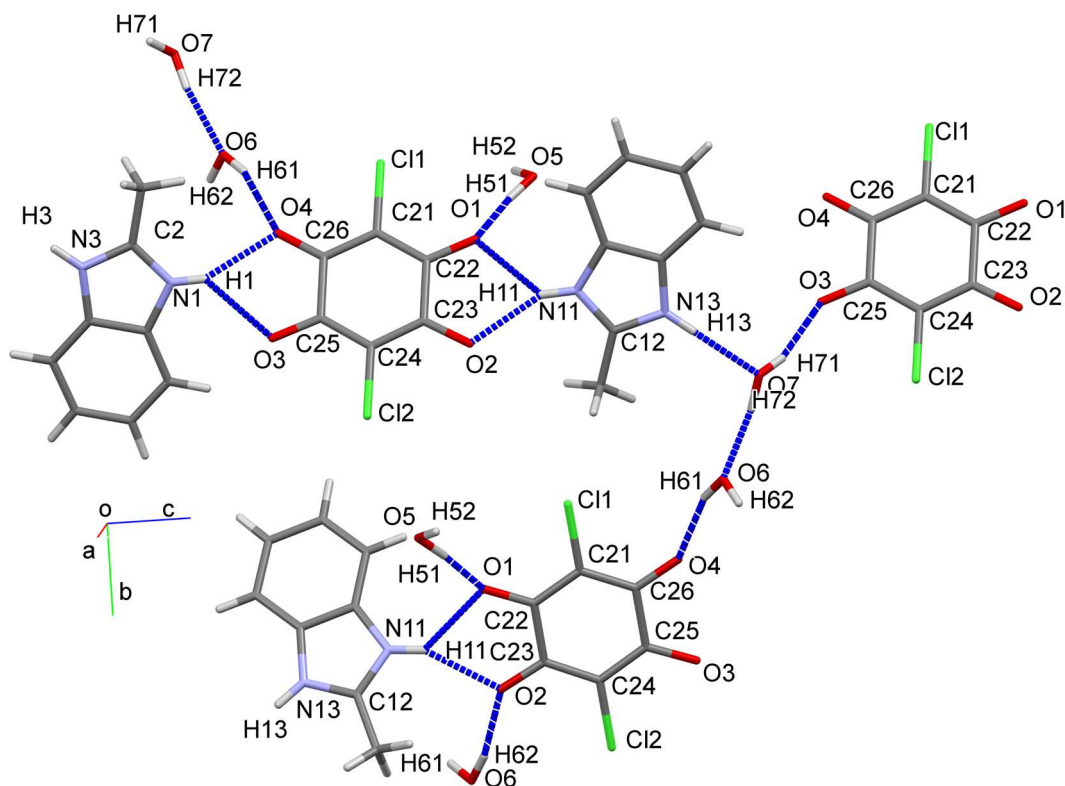


Figura 78. Interacciones de enlace de hidrógeno alrededor de la molécula de ACA^{2-} en la sal molecular **12**.

Por otro lado, es posible observar la formación de dímeros entre dos moléculas de MBIH^{1+} con orientaciones opuestas con respecto al metilo, las distancias entre los centroides de MBIH^{1+} y ACA^{2-} son, para Cg10(2)–Cg11 de 3.46 Å y para Cg10–Cg11 de 3.57 Å. Estas interacciones se ven acompañadas por interacciones del tipo C–H $\cdots\pi$ entre el H10B y el centroide de anillo aromático del ACA^{2-} (Figura 78).

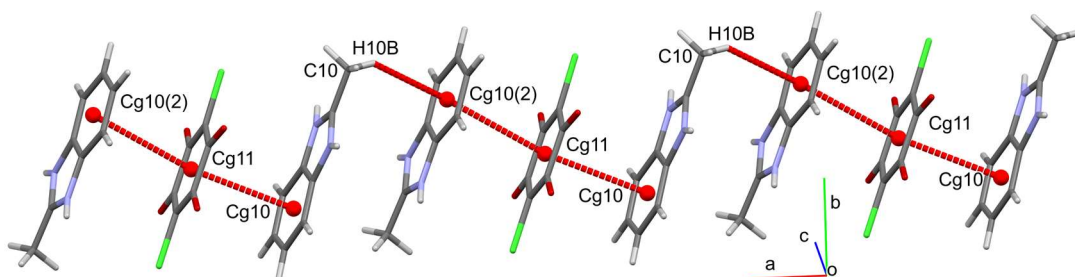


Figura 79. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **12** que muestra interacciones $\pi\cdots\pi$ y C–H $\cdots\pi$ que comprueban la formación de dímeros de las moléculas de MBIH^{1+} y ACA^{2-} .

El estudio de las interacciones supramoleculares a través del cálculo de las superficies de Hirshfeld arrojó que las interacciones mayoritarias son las de tipo H $\cdots$ H con un 46.3% tomando en cuenta el gran número de puentes de hidrógeno presentes en la sal molecular **12**, este es un resultado que podría considerarse fuera de lo común. Al analizar las superficies de Hirshfeld resaltando las interacciones H $\cdots$ H (Figura 80). El resultado se evidencia al expandir los contactos de las dos diferentes moléculas de MBIH^{1+} donde, las moléculas en cuestión se encuentran rodeadas de un gran número de

moléculas análogas de MBIH^{1+} , proporcionando una respuesta al cuestionamiento sobre el porqué la gran contribución porcentual de las interacciones de $\text{H}\cdots\text{H}$.

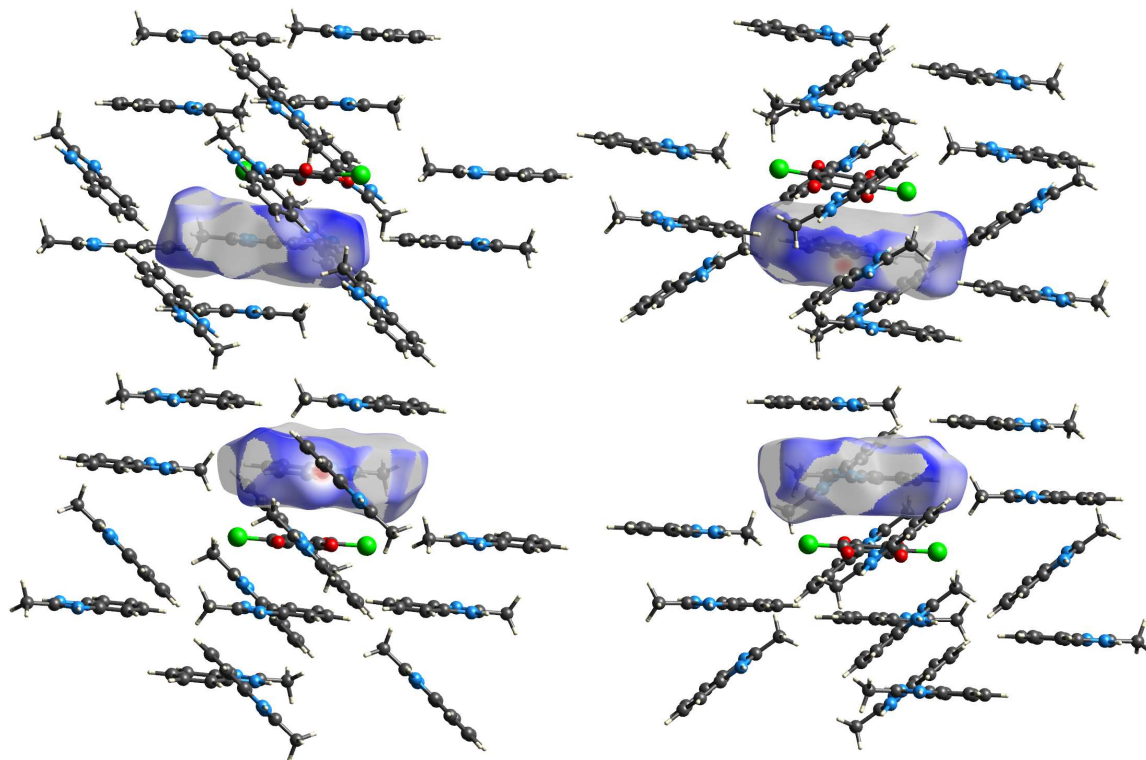


Figura 80. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **12** donde se resaltan las interacciones de tipo $\text{H}\cdots\text{H}$.

Dejando de lado las interacciones antes mencionadas el segundo valor porcentual de contribuciones a las interacciones intermoleculares más grande, se presenta en los puentes de hidrógeno $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ con un porcentaje de 31.0%, estos dos tipos de interacciones corresponden a más de un 70% de las interacciones presentes. Las superficies de Hirshfeld de los componentes de la sal molecular **12** se muestran en la Figura 81. La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.2).

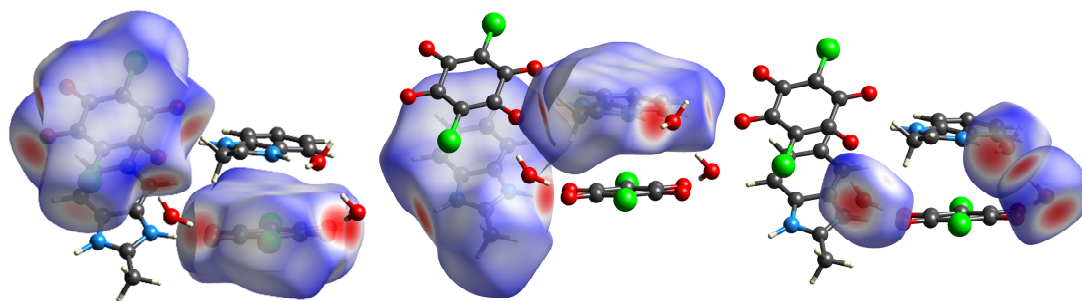


Figura 81. Tres perspectivas de las superficies de Hirshfeld de la sal molecular **12** mapeadas con d_{norm} .

5.1.6. Sal molecular **13**, $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1:3)

La sal molecular **13** cristalizó en un sistema monoclinico y se encuentra en el grupo espacial $C2/c$. Los datos cristalograficos y los parametros de la colección de datos por difracción de rayos X se muestran en la Tabla 18 (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=8$, con una relacion molecular 2:1:3 de $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{H}_2\text{O}$, (Figura 82).

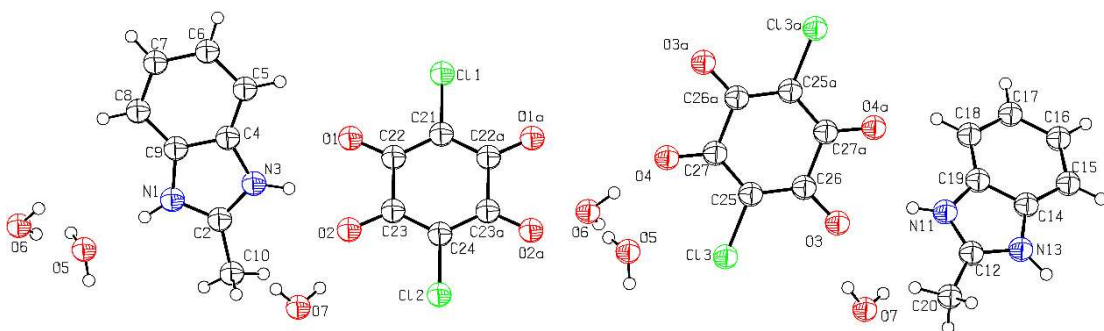


Figura 82. ORTEP de la sal molecular **13**, mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides representan el 50% del nivel de probabilidad.

En la estructura cristalina de la sal molecular **13** es posible identificar los enlaces de hidrógeno dentro de la estructura y el arreglo de esta. Las moléculas de ACA^{2-} que se formaron debido a la reacción ácido-base que tomo lugar; pierden la capacidad de actuar como donadores de enlace de hidrógeno por lo tanto, las moléculas que la rodean actúan como donadores de enlace de hidrógeno hacia esta. Las interacciones de enlace de hidrógeno de la sal molecular **13** se encuentran resumidas en la *Tabla 11*.

Tabla 11. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **13**.

Interacción intermolecular	$D-H$ [Å]	$H\cdots A$ [Å]	$D\cdots A$ [Å]	$\angle DHA$ [°]	Simetría para A
N1-H1...O5	0.86(2)	1.85(2)	2.7143(18)	175(2)	x, y, z
N3-H3...O1	0.91(2)	2.15(2)	2.8161(17)	129.2(17)	x, y, z
N3-H3...O2	0.91(2)	1.95(2)	2.7839(17)	151.1(19)	x, y, z
N11-H11...O3	0.85(2)	1.97(3)	2.784(2)	159(2)	x, y, z
N11-H11...O4	0.85(2)	2.32(2)	2.8911(19)	124(2)	$-x+3/2, -y+1/2, -z+1$
N13-H13...O6	0.95(3)	1.74(3)	2.683(3)	176(3)	$x, -y, z-1/2$
O5-H5A...O7	0.83(2)	1.86(2)	2.6916(18)	176(2)	$-x+1, -y, -z+1$
O5-H5B...O1	0.88(2)	1.85(2)	2.7232(17)	170(2)	$-x+1, -y+1, -z+1$
O6-H6A...O5	0.75(3)	2.07(3)	2.817(2)	174(4)	x, y, z
O6-H6B...O4	0.90(4)	1.85(4)	2.749(2)	175(3)	x, y, z
O7-H7A...O2	0.81(3)	2.04(3)	2.8070(16)	158(3)	x, y, z
O7-H7B...O3	0.84(3)	2.02(3)	2.8136(17)	156(3)	x, y, z

El estudio de las interacciones de enlace de hidrógeno revela que las moléculas de ACA^{2-} interaccionan directamente con la molécula de MBIH^{1+} a ambos lados de la molécula. Resultando en puentes de hidrógeno bifurcados con descripciones N3-H3...O1 y N3-H3...O2 con distancias de [2.15(2) Å] y [1.95(2) Å] respectivamente. Las moléculas de agua también actúan como donadores de enlace de hidrógeno simétricos a cada lado de la molécula de ACA^{2-} resultando en las interacciones O5-H5B...O1 [1.85(2) Å], O7-H7A...O2 [2.04(3) Å], al lado opuesto de las moléculas de MBIH^{1+} se forma la interacción N1-H1...O5 con agua con una distancia de [1.85(2) Å], estas interacciones se encuentran representadas en la *Figura 83*.

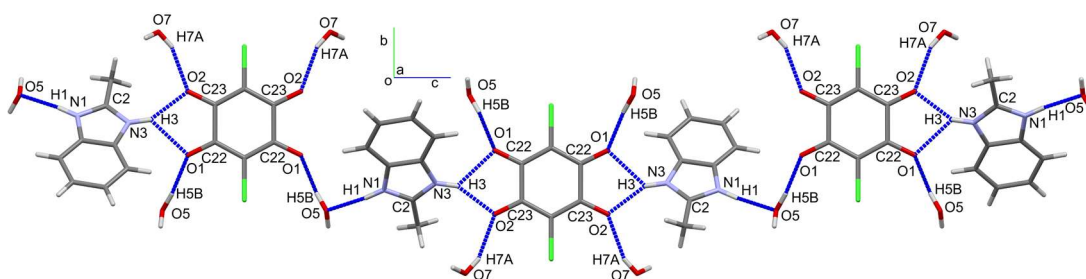


Figura 83. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **13** centrada en una de las moléculas de ACA^{2-} que contiene los oxígenos O1 y O2 resaltando los puentes de hidrógeno.

Las interacciones supramoleculares que ocurren alrededor de la molécula de ACA^{2-} son similares a las anteriores, ya que, esta se encuentra rodeada de dos moléculas de MBIH^{1+} y forman puentes de hidrógeno bifurcados de forma $\text{N11-H11}\cdots\text{O3}$ [1.97 (3) Å], $\text{N11-H11}\cdots\text{O4}$ [2.32 (2) Å], y las moléculas de agua que rodean esta molécula de ACA^{2-} forman las interacciones simétricas $\text{O6-H6B}\cdots\text{O4}$ [1.85 (4) Å], $\text{O7-H7B}\cdots\text{O3}$ [2.03 (3) Å]. La molécula de MBIH^{1+} forma una interacción de puente de hidrógeno con una molécula de agua al lado contrario del enlace de hidrógeno bifurcado resultando en $\text{N13-H13}\cdots\text{O6}$ [1.74 (3) Å] la representación de estas interacciones supramoleculares se puede apreciar en la Figura 84.

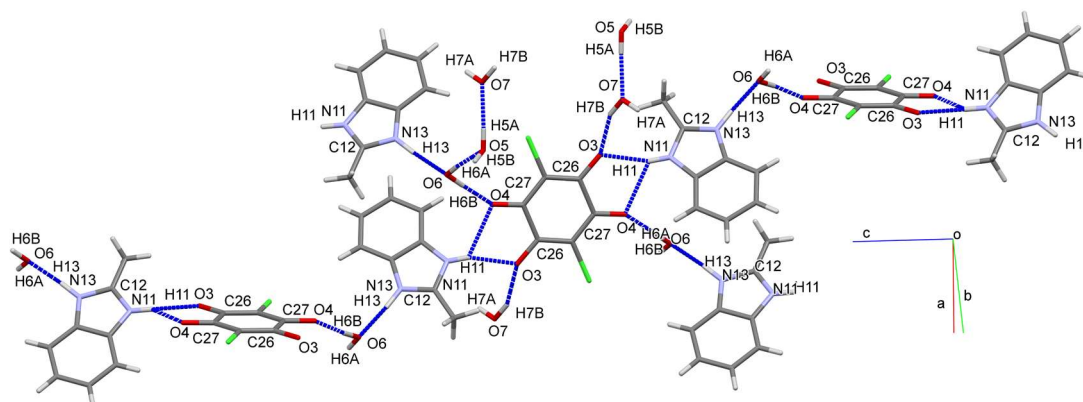


Figura 84. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **13** centrada en una de las moléculas de ACA^{2-} que contiene los oxígenos O3 y O4 donde se resaltan los puentes de hidrógeno.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld (Figura 85). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.2), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **13** y las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals ($\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$, $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$, $\text{C}\cdots\text{C}$, $\text{H}\cdots\text{H}$). Las principales contribuciones que estabilizan esta estructura supramolecular son las interacciones $\text{H}\cdots\text{H}$ con 33.3% seguidas de las interacciones $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ con 25.9% y las interacciones $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$ con un porcentaje de 19.2%; haciendo que estas interacciones atribuyan un 78.4 % del total de las interacciones presentes en la sal molecular.

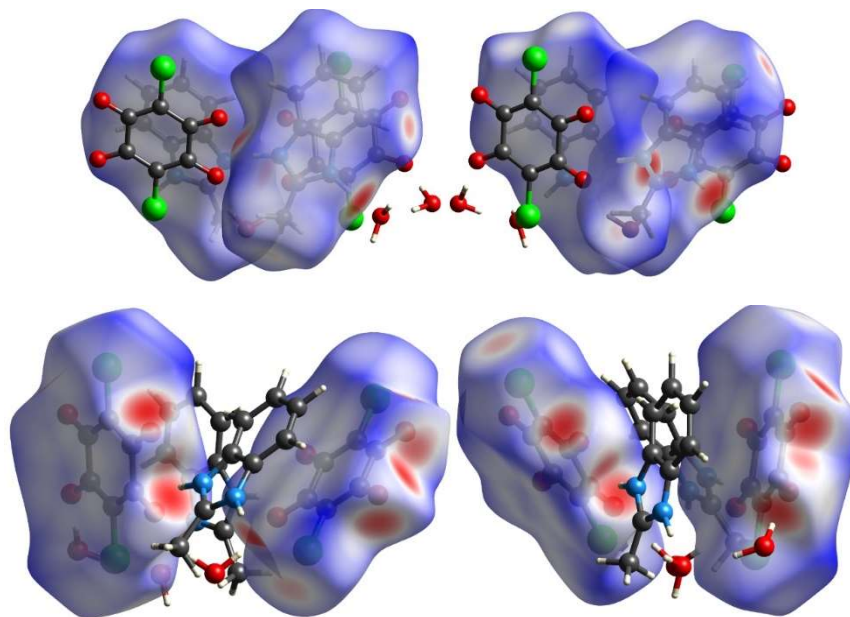


Figura 85. Cuatro perspectivas de las superficies de Hirshfeld de la sal molecular **13** mapeadas con d_{norm} .

5.1.7. Sal molecular **14**, $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1:4)

La sal molecular **14** cristalizó en un sistema triclínico y se encuentra en el grupo espacial $P-1$. Los datos cristalográficos y los parámetros de la colección de datos por difracción de rayos X se muestran en la *Tabla 18* (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=1$, con una relación molecular **2:1:4** de $\text{MBIH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}:\text{H}_2\text{O}$ (Figura 86).

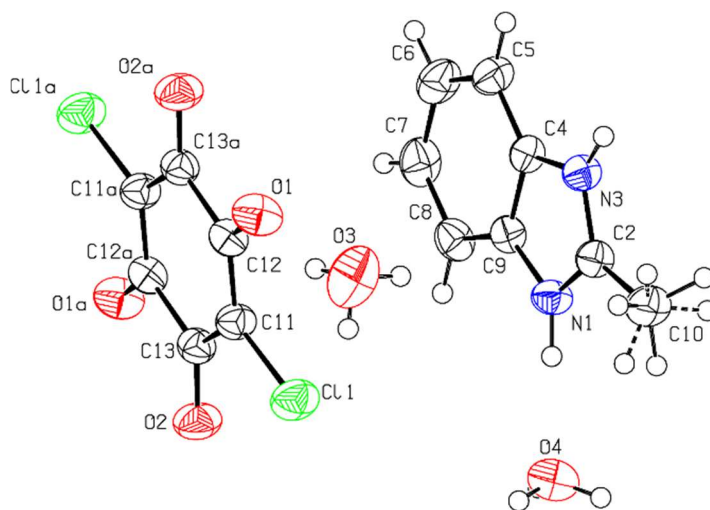


Figura 86. ORTEP de la sal molecular **14**, mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides representan el 50% del nivel de probabilidad.

La sal molecular **14** se encuentra estabilizada por las interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas que la componen, la principal interacción de este tipo es un enlace de hidrógeno bifurcado que se forma entre $\text{N3-H3}\cdots\text{O1}$ [2.064 (19) Å] y $\text{N3-H3}\cdots\text{O2}$ [2.24 (2) Å], esta interacción no covalente ocurre a ambos lados de la molécula de ACA^{2-} , mientras que las moléculas de agua presentes en la estructura forman puentes de hidrógeno $\text{O4-H4A}\cdots\text{O1}$ [2.04 (3) Å] y $\text{O3-H3A}\cdots\text{O2}$ [2.00 (4) Å] con la molécula de ACA^{2-} . Son estas interacciones de hidrógeno las que mantienen el factor de ocupación de

estos hidrógenos en el valor de 1, mientras que, los hidrógenos restantes (con una presencia de 0.5) forman entre moléculas de agua enlaces de hidrógeno donde estos se pueden intercalar resultando en las interacciones O3-H3C...O4 [2.07 (9) Å], O4-H4B...O3 [2.03 (6) Å] y O4 H4C...O4 [1.99 (4) Å]. La molécula de **MBIH**¹⁺ forma una interacción de enlace de hidrógeno N1-H1...O4, con una distancia de enlace de [1.88 (2) Å] y un ángulo de enlace 175.7°. Las interacciones de enlace de hidrógeno seleccionadas se encuentran resumidas en la *Tabla 12*.

Tabla 12. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **14**.

Interacción intermolecular	D-H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	∠DHA [°]	Simetría para A
N1-H1...O4	0.904(19)	1.88(2)	2.7870(16)	175.7(18)	x, y, z
N3-H3...O1	0.83(2)	2.064(19)	2.7705(15)	142.3(17)	$-x+1, -y+2, -z+1$
N3-H3...O2	0.83(2)	2.24(2)	2.9381(16)	141.8(16)	$x, y+1, z-1$
O3-H3A...O2	0.84(4)	2.00(4)	2.801(2)	159(3)	$-x, -y+1, -z+2$
O3-H3B...O3	0.79(7)	2.24(6)	2.930(4)	145(7)	$-x, -y+1, -z+2$
O3-H3C...O4	0.83(9)	2.07(9)	2.844(2)	155(7)	$x, y, z+1$
O4-H4A...O1	0.79(3)	2.04(3)	2.7958(17)	160(2)	$-x+1, -y+1, -z+1$
O4-H4B...O3	0.82(6)	2.03(6)	2.844(2)	168(5)	$x, y, z-1$
O4-H4C...O4	0.81(4)	1.99(4)	2.790(3)	172(5)	$-x, -y+1, -z+1$

Las cintas moleculares unidimensionales se evidencian al marcar los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina, que se generan entre las moléculas de **MBIH**¹⁺ y las moléculas de agua presentes en la estructura (*Figura 87*).

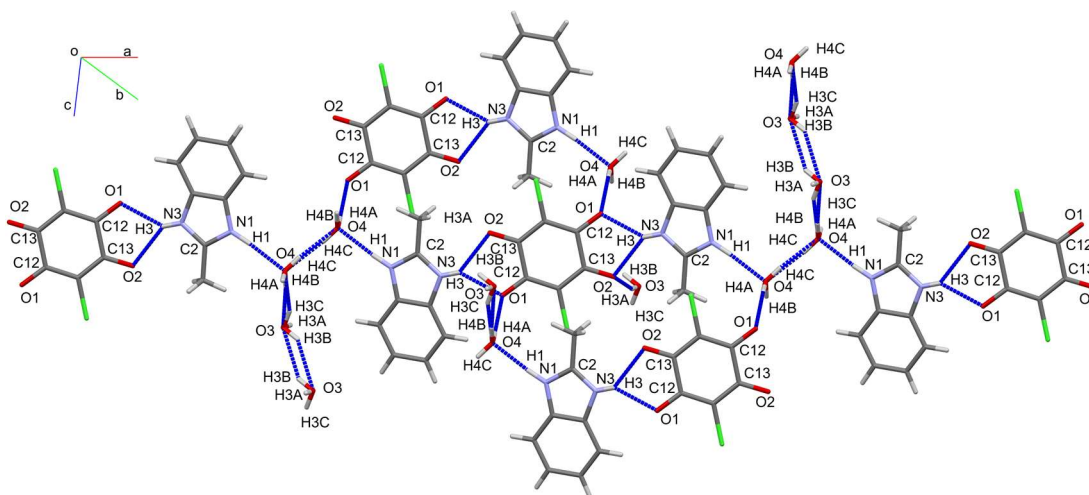


Figura 87. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **16** que muestra las interacciones de enlace de hidrógeno alrededor de la molécula de **ACA**²⁻.

Las interacciones de enlace de hidrógeno formadas entre las moléculas de agua O3-H3...O3 y O4-H4C...O4 dan una estabilidad adicional a la red tridimensional de la estructura cristalina, sin embargo, también impide las interacciones $\pi\cdots\pi$ entre las moléculas de **ACA**²⁻ (*Figura 88*).

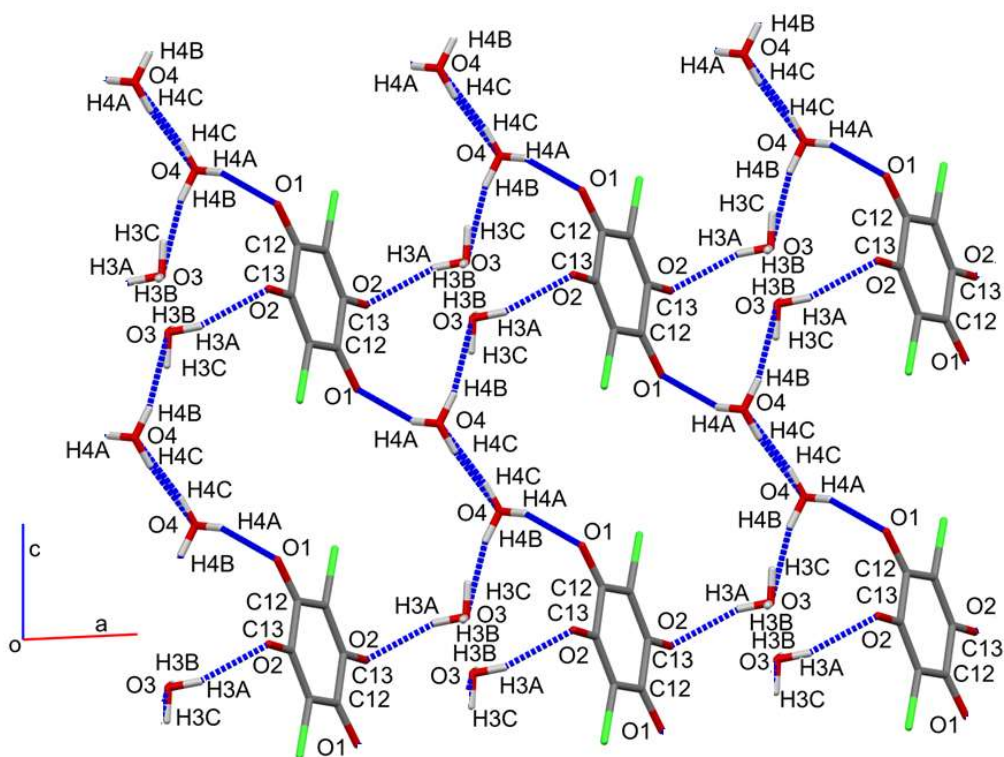


Figura 88. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **14** representado las interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas de agua y las de ACA^{2-} .

En la estructura cristalina de esta sal molecular es posible apreciar la formación de dímeros entre las moléculas de MBIH^{1+} a través de contactos $\pi \cdots \pi$ que permiten la formación de pilas infinitas de moléculas orientadas de forma antiparalela y con distancias de centroide-centroide de 3.68 y 4.51 Å. Por su parte, los planos de las moléculas de ACA^{2-} se encuentran separados por las moléculas de agua presentes en la estructura cristalina impidiendo alguna interacción de tipo $\pi \cdots \pi$ entre estos (*Figura 88*).

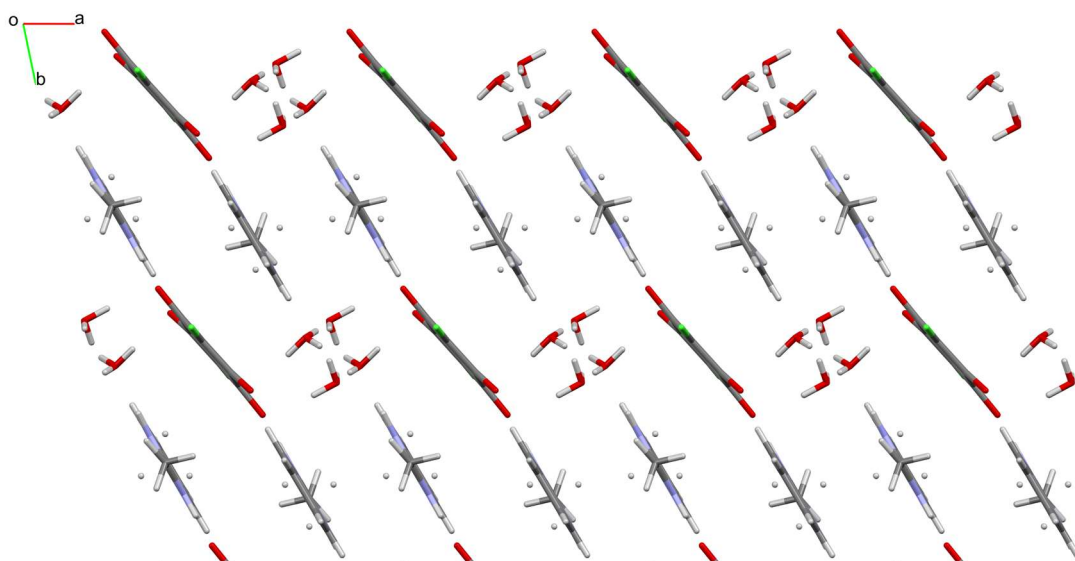


Figura 89. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **14** a lo largo del eje *c* donde se muestra la separación de planos de las moléculas de MBIH^{1+} con una separación de 3.455 Å y una distancia de 4.096 Å entre las moléculas de ACA^{2-} .

El análisis de las superficies de Hirshfeld de la sal molecular **14** (Figura 90) arroja como resultado al igual que en los casos anteriores que las interacciones de tipo $\text{H}\cdots\text{H}$ son aquellas con mayor contribución porcentual en este caso de 34.3%, la presencia de átomos de hidrógeno desordenados sobre las moléculas de agua y la cercanía de estos incrementa el valor de este tipo de contribuciones supramoleculares. La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.1), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **14**, además de las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals ($\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$, $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$, $\text{C}\cdots\text{C}$, $\text{H}\cdots\text{H}$). Dejando de lado los valores de las interacciones $\text{H}\cdots\text{H}$, los enlaces no covalentes con los valores de contribuciones mayores son los de tipo $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ con un porcentaje de 28.2%, y después con un 16% las interacciones $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$. Los valores de las contribuciones porcentuales de las interacciones supramoleculares son dependientes del refinamiento de los cristales, es necesario aclarar que muchas veces la asignación atómica no es completamente certera, esto debido a las limitantes de los métodos utilizados para el refinamiento, esto se refleja en los átomos de hidrógeno del grupo metilo y, en los tres átomos de hidrógeno de las moléculas de agua.

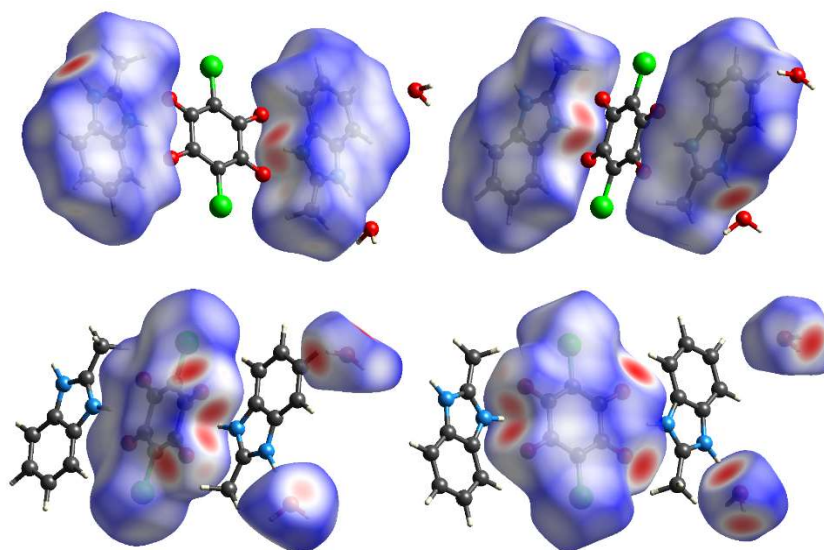


Figura 90. Cuatro perspectivas diferentes de las superficies de Hirshfeld de la sal molecular **14** mapeadas con d_{norm} .

5.1.8. Sal molecular **15**, $\text{PDMH}^{1+}:\text{ACA}^{1-}$ (1:1)

La sal molecular **15** cristalizó en un sistema triclínico y se encuentra en el grupo espacial $P-1$. Se muestran los datos cristalográficos y los parámetros de colección de datos por difracción de rayos X en la *Tabla 18* (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=2$, con una relación molecular 1:1 y los componentes son el 2,6-bis(hidroximetil)piridin-1-onio. (PDMH^{1+}) y el monoanión del ácido cloroanílico (ACA^{1-}) (Figura 91).

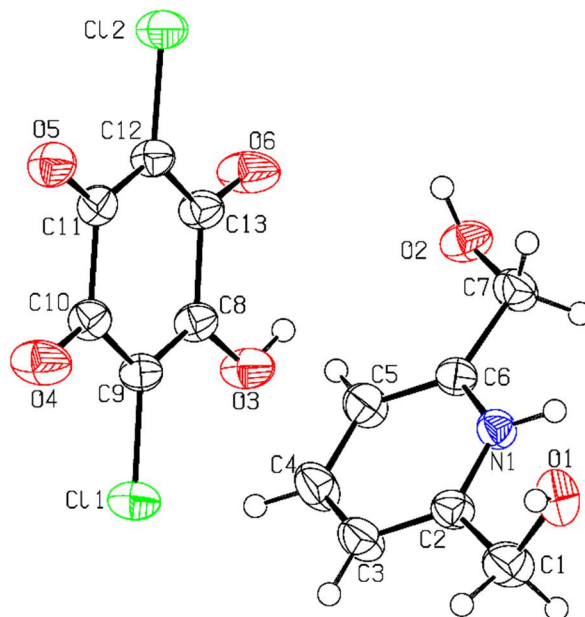


Figura 91. ORTEP de la sal molecular **15** mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides están dibujados al 50% del nivel de probabilidad.

En la sal molecular **15** el PDMH^{1+} y el ACA^{1-} se encuentran interaccionando a través de los enlaces de hidrógeno que se muestran en la *Tabla 13*. En esta estructura se logran apreciar las interacciones de enlace de hidrógeno que estabilizan la estructura, esto se observa a través de las cintas

dobles en forma de zig-zag formadas por homodímeros de PDMH^{+1} que se unen a través de enlaces de hidrógeno $\text{N1-H1N}\cdots\text{O1}$ [1.908(16) Å]. Estos homodímeros se enlazan por medio de pares moleculares de ACA^{-1} , por un lado, se observan los enlaces de hidrógeno bifurcados $\text{O1-H1}\cdots\text{O4}$ [2.12(2) Å] y $\text{O1-H1}\cdots\text{O5}$, [2.53(2) Å] y por el otro el enlace $\text{O3-H3}\cdots\text{O2}$ [1.87(2) Å] (Figura 91).

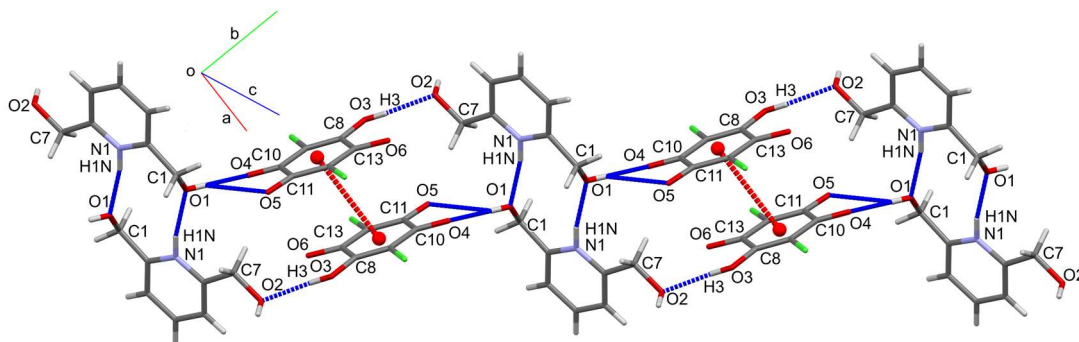


Figura 91. Interacciones de enlace de hidrógeno alrededor de la molécula de PDMH^{+1} .

Tabla 13. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **15**.

Interacción intermolecular	$D-H$ [Å]	$H\cdots A$ [Å]	$D\cdots A$ [Å]	$\angle DHA$ [°]	Simetría para A
$\text{N1-H1N}\cdots\text{O1}$	0.874(15)	1.908(16)	2.7649(13)	166.3(14)	$-x+2, -y+1, -z+2$
$\text{O1-H1}\cdots\text{O4}$	0.68(2)	2.12(2)	2.7321(13)	149(2)	$-x+1, -y+2, -z+2$
$\text{O1-H1}\cdots\text{O5}$	0.68(2)	2.53(2)	3.0728(12)	139(2)	$-x+1, -y+2, -z+2$
$\text{O2-H2}\cdots\text{C12}$	0.84(2)	2.974(19)	3.4734(9)	120.5(15)	$-x+1, -y+2, -z+1$
$\text{O2-H2}\cdots\text{O5}$	0.84(2)	1.91(2)	2.7281(13)	166.4(18)	$-x+1, -y+2, -z+1$
$\text{O3-H3}\cdots\text{O2}$	0.86(2)	1.87(2)	2.6702(12)	154.0(19)	$-x+1, -y+1, -z+1$

En la estructura molecular del compuesto **15**, también se pudo observar que estos pares moleculares de ACA^{-1} se unen a través de contactos $\pi\cdots\pi$ de moléculas orientadas de forma antiparalela y con distancias de centroide-centroide de 3.67 Å. La vista en tercera dimensión permite apreciar la formación de dímeros entre las moléculas de PDMH^{+1} que se unen por medio de contactos $\pi\cdots\pi$ de moléculas que se orientan de forma antiparalela y sus centroides se encuentran a una distancia de 3.75 Å, (Figura 92).

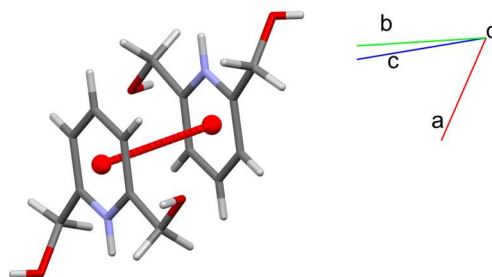


Figura 92. Contactos $\pi\cdots\pi$ entre moléculas de PDMH^{+1} de la sal molecular **15**.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld (Figura 92). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.2), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **15**. Las principales contribuciones que estabilizan

esta estructura supramolecular son las interacciones $O\cdots H/H\cdots O$ con un porcentaje de 43.6% esto gracias a los múltiples enlaces intermoleculares $C-H\cdots O$ y $O-H\cdots O$ seguidas de las interacciones $Cl\cdots H/H\cdots Cl$ que contribuyen un 18% y las interacciones $H\cdots H$ 12.4%, la razón por la cual el porcentaje de este tipo de contribuciones se ve reducido en las sales moleculares derivadas de **PDM**, puede deberse a que los cuatro hidrógenos alifáticos presentes en la estructura, se encuentran en cercanía a los grupos hidroxilo que guían la formación de los enlaces de hidrógeno. Los hidrógenos alifáticos encuentran formando un interacciones supramoleculares de tipo $C-H\cdots O$ de menor fuerza y uno de esos cuatro hidrógenos está en un enlace no covalente de tipo $C-H\cdots Cl$.

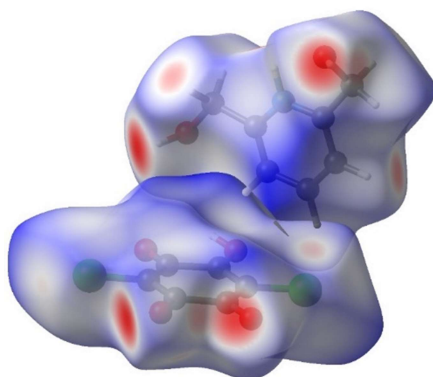


Figura 92. Perspectiva sencilla de la superficie de Hirshfeld mapeada con d_{norm} de la sal molecular **15**.

5.1.9. Sal molecular **16**, $\text{PDMH}^{1+}:\text{ACA}^{1-}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1)

La sal molecular **16** cristalizó en un sistema triclínico y se encuentra en el grupo espacial $P-1$. Se muestran los datos cristalográficos y los parámetros de colección de datos por difracción de rayos X en la Tabla 18 (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=2$, con una relación molecular 1:1:1 y los componentes son el 2,6-bis(hidroximetil)piridin-1-onio (PDMH^{1+}) el monoanión del ácido cloroanílico (ACA^{1-}) y una molécula de agua, (Figura 93).

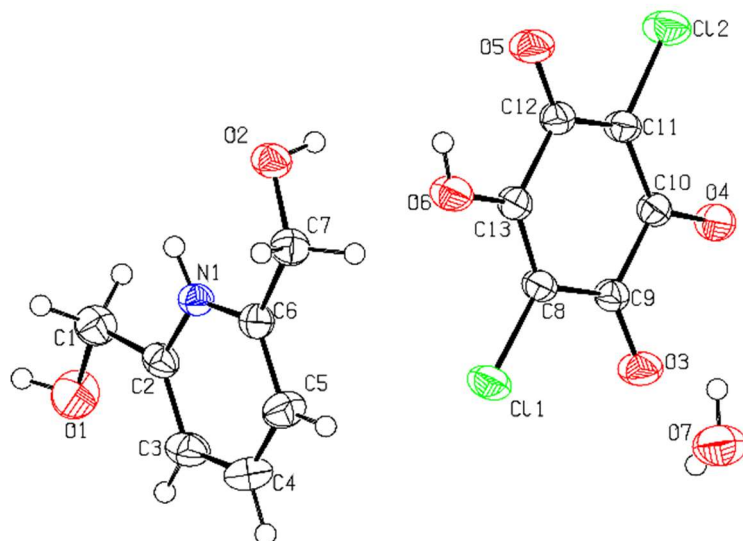


Figura 93. ORTEP de la sal molecular **16** mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides están dibujados al 50% del nivel de probabilidad.

En el empaquetamiento cristalino las moléculas de ACA^{1-} se forman dímeros desfasados a lo largo del eje a y con inversión de orientación con respecto a los enlaces $O-H$ del ácido que no se

desprotonó (Figura 94). Estos dímeros de moléculas de ACA^{1-} se encuentran a una distancia de 3.768 Å lo cual permite la formación de interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$.

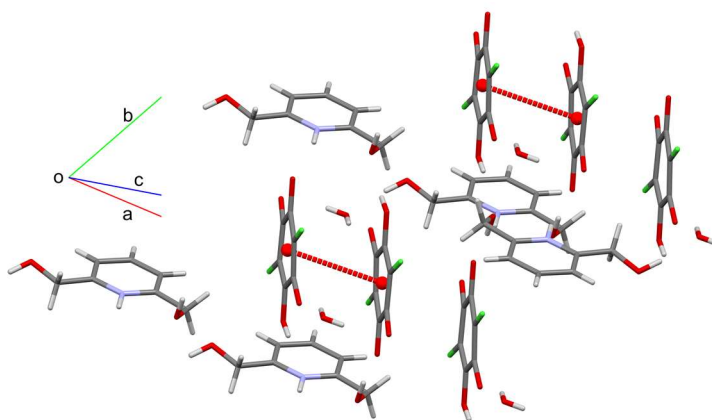


Figura 94. Fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **16** donde se representan la separación de 3.768 Å entre los dímeros de las moléculas de ACA^{1-} .

Las moléculas de PDMH^{1+} se encuentran en planos perpendiculares con respecto a las moléculas de ACA^{1-} sin la formación de dímeros o de interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$. Las moléculas de agua se encuentran en planos paralelos a las moléculas de PDMH^{1+} y, a los costados de las moléculas de ACA^{1-} (Figura 95).

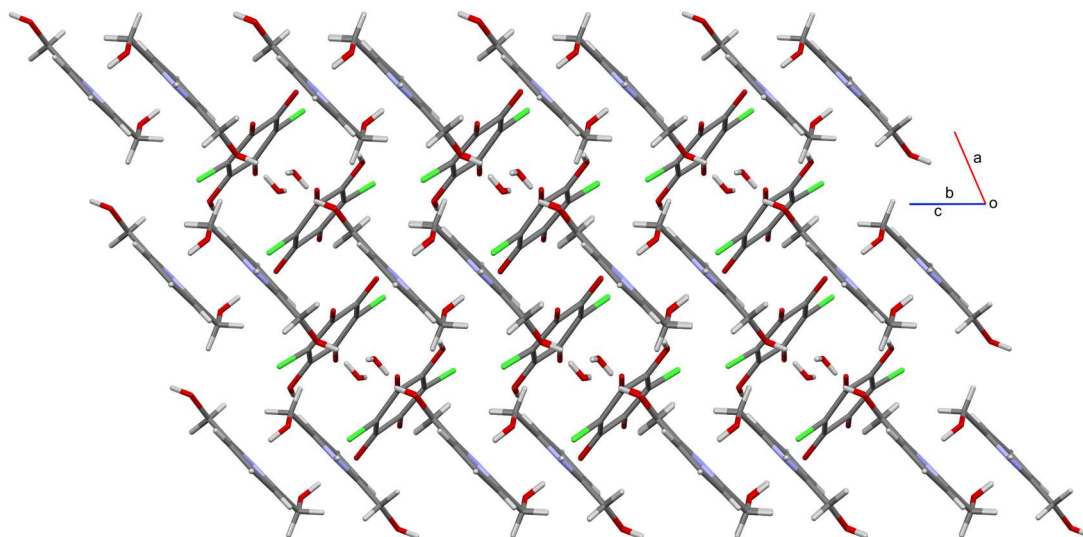


Figura 95. Empaquetamiento cristalino de la sal molecular **16**.

En el arreglo cristalino de la sal molecular **16** la molécula de PDMH^{1+} actúa como un donador y aceptor de enlaces de hidrógeno donde, se presenta una interacción iónica entre los átomos que mantienen las cargas opuestas siendo esta interacción $\text{N1-H1} \cdots \text{O4}$ con una distancia de interacción de [2.187(15) Å], adicionalmente el nitrógeno que soporta la carga positiva forma otro enlace de hidrógeno con el grupo carbonilo resultando en la interacción $\text{N1-H1} \cdots \text{O3}$ con una distancia de [2.638(14) Å], dichas interacciones son un puente de hidrógeno bifurcado. Los grupos hidroxilo actúan como donadores y aceptores de enlace de hidrógeno donde se forman las interacciones $\text{O2-H2O} \cdots \text{O4}$ [1.855(2) Å] y $\text{O6-H6} \cdots \text{O2}$ [1.898(19) Å] y el grupo hidroxilo restante forma interacciones con moléculas de agua $\text{O1-H1O} \cdots \text{O7}$ [1.80(2) Å] y $\text{O7-H71} \cdots \text{O1}$ [2.42(3) Å], el estudio de las superficies de Hirshfeld revela la cercanía entre los átomos $\text{C3-H3A} \cdots \text{O3}$, con una distancia de [2.3871 Å], así como $\text{C7-H7A} \cdots \text{O5}$

[2.4750Å]. El análisis de las superficies también revela un enlace de hidrógeno bifurcado formado por los átomos C1-H1A...O3 [2.4994Å] y C1-H1A...O4 [3.0032Å]. Estas distancias se midieron con el programa Mercury.

La interacción restante en la cual no participa la molécula de **PDMH**¹⁺ es la que ocurre entre la molécula de **ACA**¹⁻ y la molécula de agua resultando en O7-H72...O5 [2.04 (3) Å]. Las interacciones de enlace de hidrógeno se encuentran resumidas en la *Tabla 14*.

Tabla 14. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **16**.

Interacción intermolecular	D-H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	∠DHA [°]	Simetría para A
N1-H1...O3	0.847(15)	2.638(14)	2.9275(12)	101.6(10)	x, y-1, z
N1-H1...O4	0.847(15)	2.187(15)	3.0135(13)	165.4(13)	x, y-1, z
O1-H1O...O7	0.88(2)	1.80(2)	2.6769(17)	174(2)	x-1, y-1, z
O2-H2O...O4	0.835(18)	1.854(18)	2.6704(11)	165.7(17)	-x, -y+1, -z+1
O6-H6...O2	0.804(19)	1.898(19)	2.6553(11)	156.7(19)	-x+1, -y, -z+1
O7-H71...O1	0.73(3)	2.42(3)	2.9774(15)	135(3)	-x, -y+1, -z
O7-H71...O3	0.73(3)	2.64(3)	3.1022(16)	124(2)	x, y, z
O7-H72...O5	0.84(3)	2.04(3)	2.8385(15)	158(2)	-x+1, -y+1, -z+1

En la *Figura 96* se encuentran designadas las interacciones de puente de hidrógeno de tipo N-H...O y O-H...O entre los diferentes componentes moleculares de la sal molecular **16**.

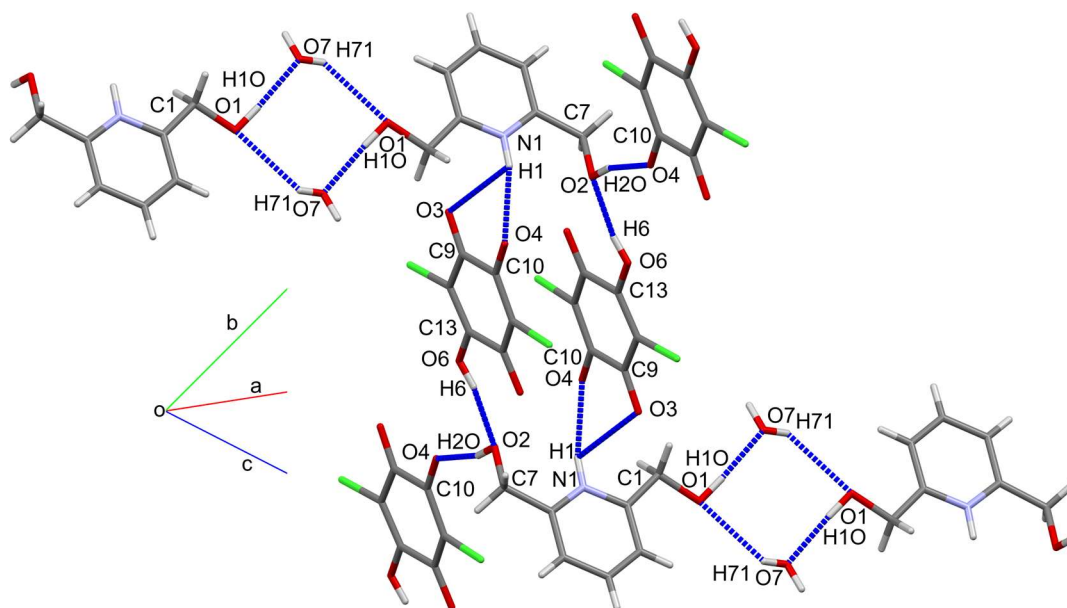


Figura 96. Puentes de hidrógeno donde participa la molécula de **PDMH**¹⁺ de la sal molecular **16**.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld (*Figura 97*). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la *Figura A15 (Anexo 8.2)*, este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **16**, en adición a las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals. Las principales contribuciones que estabilizan esta estructura supramolecular son las interacciones O...H/H...O con 40.5% seguidas por las interacciones H...H con un porcentaje

de 20.3, y finalmente las interacciones $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$ con 13.1 %, siendo estos tres tipos de interacciones las mayoritarias.

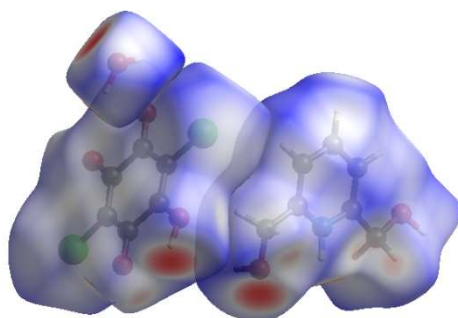


Figura 97. Perspectiva única de la superficie de Hirshfeld de la sal molecular **16** mapeada con d_{norm} .

5.1.10. Sal molecular **17**, $\text{PDMH}^{1+}:\text{ACA}^{2-}$ (2:1)

La sal molecular **17** cristalizó en sistema monoclinico y se encuentra en el grupo espacial $P2_1/n$. Se muestran los datos cristalográficos y los parámetros de colección de datos por difracción de rayos X en la *Tabla 18* (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=2$, con una relación molecular **2:1** y los componentes son 2,6-bis(hidroximetil)piridin-1-onio. (PDMH^{1+}) y el dianión del ácido cloroanílico (ACA^{2-}) (Figura 98).

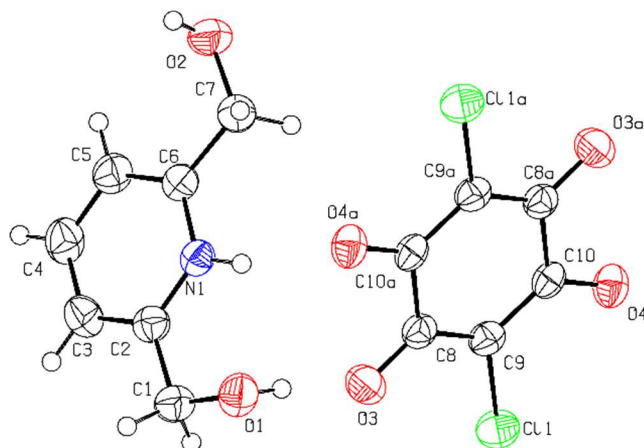


Figura 98. ORTEP de la sal molecular **17** mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides están dibujados al 50% del nivel de probabilidad.

El empaquetamiento cristalino revela que las moléculas de PDMH^{1+} no forman dímeros debido a la ausencia de interacciones de tipo $\pi\cdots\pi$; la orientación de estas moléculas se encuentra dictada por las interacciones de enlace de hidrógeno. Continuando el estudio de la estructura cristalina de la sal molecular **17**, es posible discernir que las moléculas de PDMH^{1+} se arreglan en cintas moleculares, que no interaccionan entre sí (Figura 99).

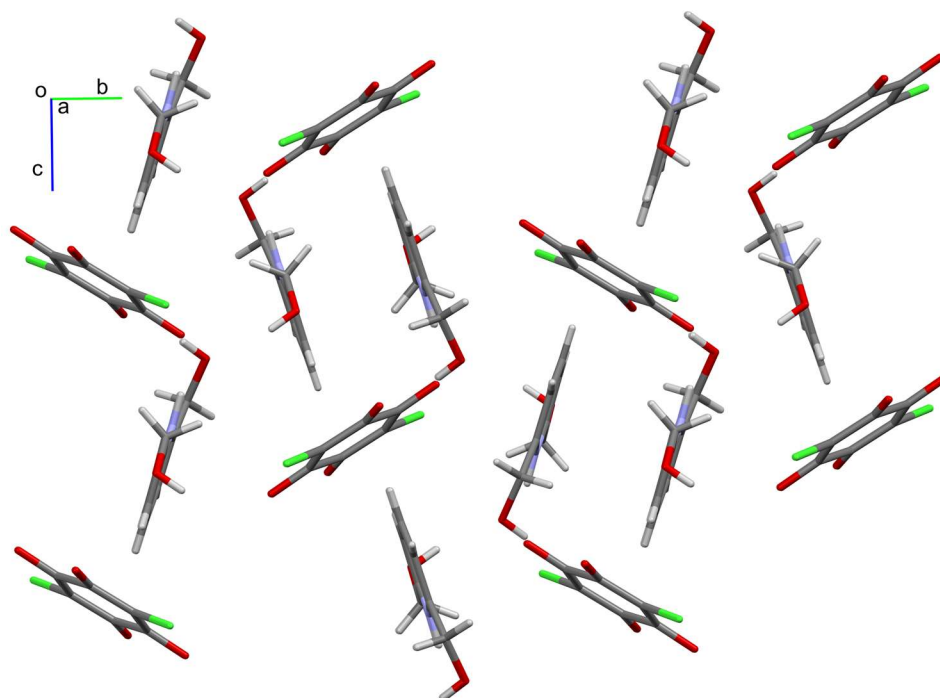


Figura 99. Vista a lo largo de eje *a* del empaquetamiento cristalino de un fragmento cristalino de la sal molecular **17**.

Los puentes de hidrógeno que estabilizan la estructura supramolecular se encuentran formados entre ambos componentes donde las interacciones iónicas ocurren a ambos de la molécula de ACA^{2-} resultado en las interacciones $\text{N1-H1}\cdots\text{O4}$ con una distancia de [1.89 (2) Å], la interacción $\text{O1-H1}\cdots\text{O3}$ presenta una distancia de [1.85 (3) Å] y finalmente la interacción $\text{O2-H2}\cdots\text{O1}$ [1.96 (3) Å]. La formación de cintas moleculares entre moléculas de PDMH^{1+} se encuentra representada en la *Figura 100*, donde las moléculas en diferentes planos se enlazan a través de enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo.

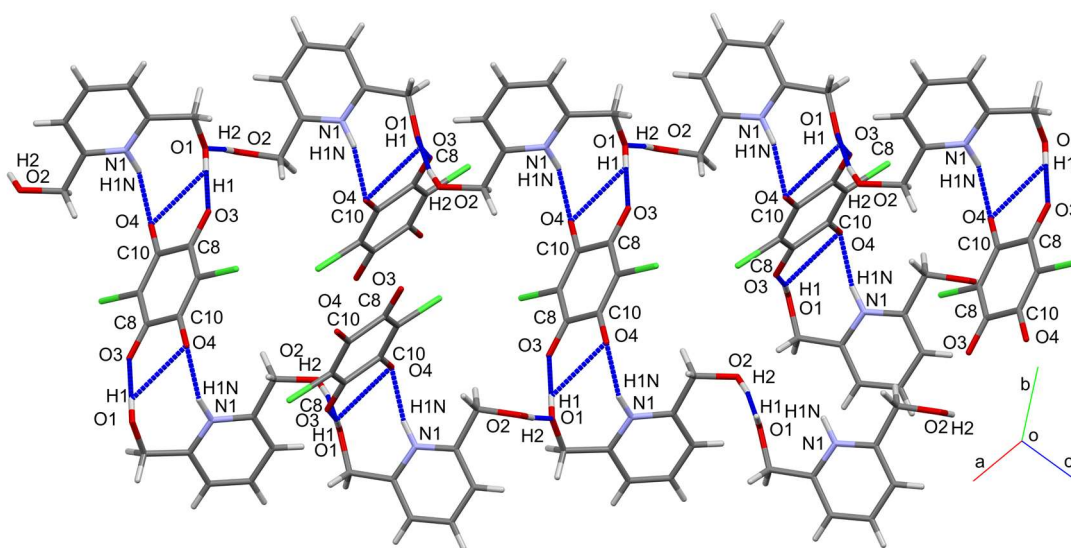


Figura 100. Interacciones de enlace de hidrógeno alrededor de la molécula de ACA^{2-} presentes un fragmento de la estructura cristalina de la sal molecular **17**.

Tabla 15. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **17**.

Interacción intermolecular	$D-H$ [Å]	$H\cdots A$ [Å]	$D\cdots A$ [Å]	$\angle DHA$ [°]	Simetría para A
N1-H1N...O4	0.89(2)	1.89(2)	2.7329(19)	158.8(19)	$-x+1, -y+1, -z+2$
O1-H1...O3	0.82(3)	1.85(3)	2.657(2)	167(3)	x, y, z
O1-H1...O4	0.82(3)	2.58(3)	3.035(2)	116(2)	$-x+1, -y+1, -z+2$
O2-H2...O1	0.83(3)	1.95(3)	2.765(2)	168(3)	$x+1/2, -y+3/2, z-1/2$

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld (Figura 101). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.2), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **17**, en adición a las contribuciones debido a las fuerzas de van der Waals, las principales interacciones son: $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ con un 32.9%, seguidas por las interacciones $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$ que contribuyen casi en el mismo porcentaje a las cercanías de tipo $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$ y $\text{H}\cdots\text{H}$ presentando los valores de porcentajes respectivamente de 18.9 18.0 y 17.7.

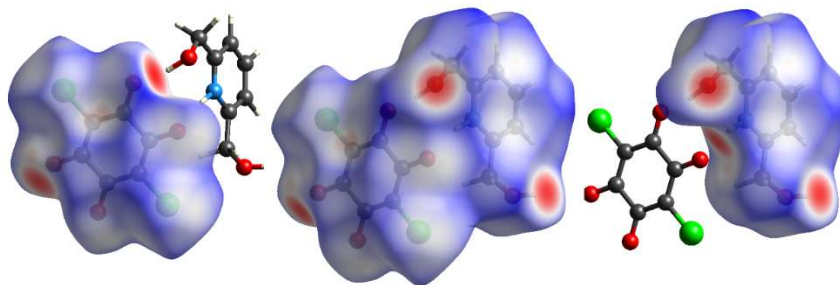


Figura 101. Tres perspectivas diferentes de las superficies de Hirshfeld de la sal molecular **17** mapeadas con d_{norm} .

5.1.11. Sal molecular **18**, $\text{BBIG}:\text{BBIGH}^{1+}:\text{AGA}^{1-}$ (1:2:2)

La sal molecular **18** cristalizó en un sistema monoclinico en el grupo espacial $I2/a$ derivada del 1,3-bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propano (**BBIG**) y el ácido gálico (**AGA**). Los datos cristalográficos

y los parámetros de colección de datos por difracción de rayos X se encuentran resumidos en la *Tabla 18* (Anexo 8.1). La celda unitaria contiene $Z=4$, con una relación molar **1:2:2** y los componentes son 2 moléculas de 2-(3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-3-onio (**BBIGH**¹⁺), 1 molécula de 3-bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propano (**BBIG**) y dos moléculas de 3,4,5-trihidroxibenzoato (**AGA**¹⁻) (*Figura 102*).

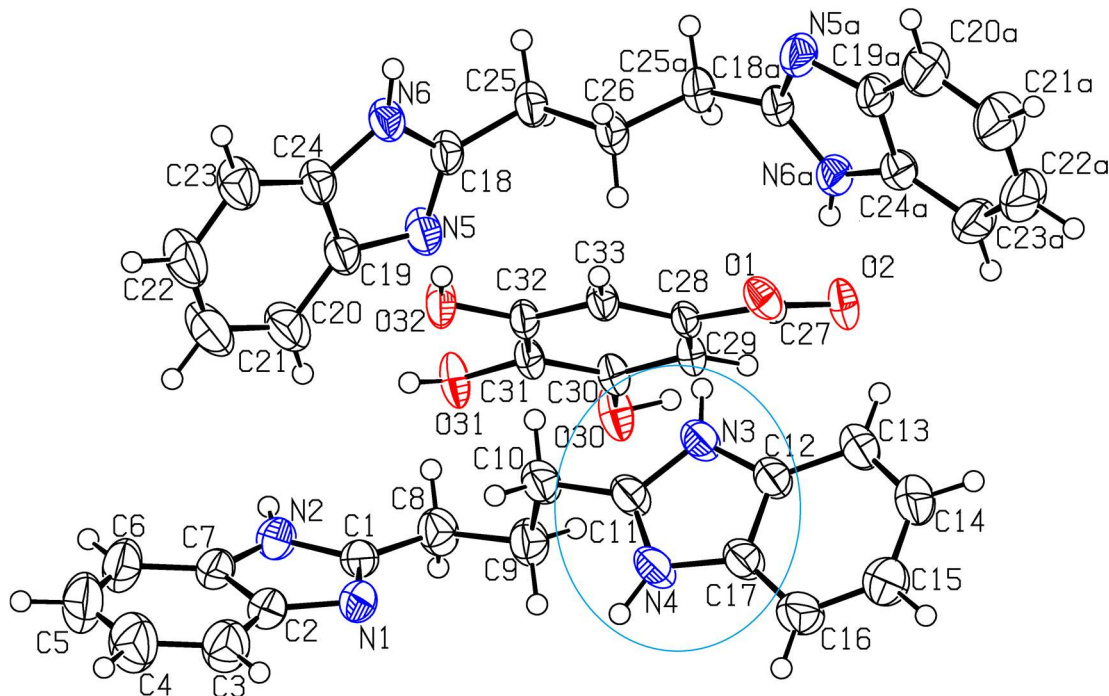


Figura 102. ORTEP de la sal molecular **18**, mostrando la numeración de los átomos. Los desplazamientos de los elipsoides representan el 50% del nivel de probabilidad. Se resalta en un círculo azul el anillo de imidazol protonado.

La sal molecular **18** se encuentra estabilizada por interacciones de enlace de hidrógeno donde es posible asumir que las interacciones principales, son los puentes de hidrógeno entre los átomos N3-H3...O1 con una distancia de [1.815(15) Å], esta interacción se forma entre los átomos que tienen cargas parciales opuestas debido a la reacción ácido-base al momento de realizar la reacción supramolecular, y la interacción N2-H2...O2 [1.970(16) Å]. Otra interacción que se observa es la que ocurre entre los átomos N6-H6...O1 con una distancia de [1.988(15) Å]. Estos enlaces de hidrógeno se forman con los átomos de oxígeno O1 y O2 de la molécula de **AGA**¹⁻ siendo estos átomos los que presentan una carga negativa deslocalizada. El nitrógeno N4 forma un puente de hidrógeno bifurcado a través de N4-H4...O30 y N4-H4...O31 con distancias de [2.038(15) Å] y [2.393(15) Å]. El anillo de imidazol puede actuar como un aceptor de enlaces de hidrógeno, generando la interacción O32-H32...N5 [1.711(18) Å] (*Figura 103*,

Tabla 15).

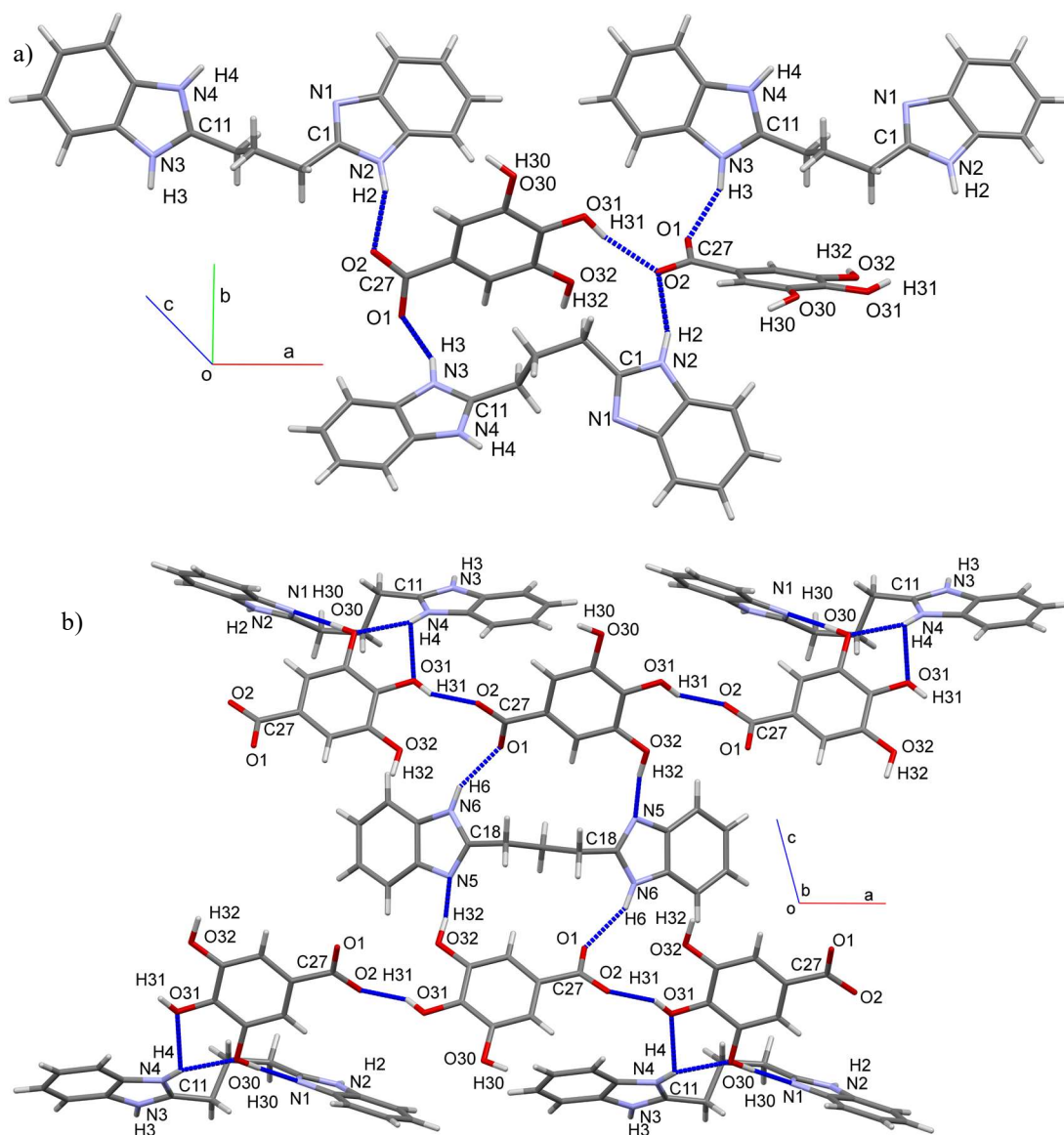


Figura 103. Dos perspectivas de la sal molecular **18** a) interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas de BBIGH^{1+} y AGA^{1-} . b) Interacciones de enlace de hidrógeno entre moléculas de BBIGH^{1+} , BBIG y AGA^{1-} .

Tabla 15. Parámetros geométricos para las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares seleccionadas en la estructura cristalina **18**.

Interacción intermolecular	D–H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	$\angle DHA$ [°]	Simetría para A
N2-H2...O2	0.891(16)	1.970(16)	2.8219(14)	159.4(13)	$x+1/2, -y+1$
N3-H3...O1	0.901(15)	1.815(15)	2.6429 (12)	151.5(13)	
N4-H4...O30	0.876(15)	2.038(15)	2.8519(12)	154.2(14)	$-x+1, y-1/2, -z+3/2$
N4-H4...O31	0.876(15)	2.393(15)	3.0209(13)	128.9(12)	$-x+1, y-1/2, -z+3/2$
N6-H6...O1	0.873(14)	1.988(15)	2.8031(12)	154.8(13)	$-x+1/2, y, -z+1$
O30-H30...N1	0.914(17)	1.817(17)	2.7247(12)	171.3(16)	$-x+1, y+1/2, -z+3/2$
O31-H31...O2	0.848(17)	1.930(17)	2.7340(11)	157.7(15)	$x+1/2, -y+1$
O32-H32...N5	0.951(17)	1.711(18)	2.6527(13)	170.2(15)	

Analizando el empaquetamiento cristalino de la sal molecular **18** a lo largo del eje *a* es posible apreciar la formación de canales con una cavidad de gran tamaño en la red cristalina, esto puede deberse al disolvente utilizado (AcOEt) al momento de la co-cristalización por evaporación lenta del disolvente donde un numero desconocido de moléculas pueden encontrarse incrustadas en la estructura, y no es posible identificarlas en el análisis por difracción de rayos X de mono cristal por la naturaleza desordenada del disolvente (Figura 104).

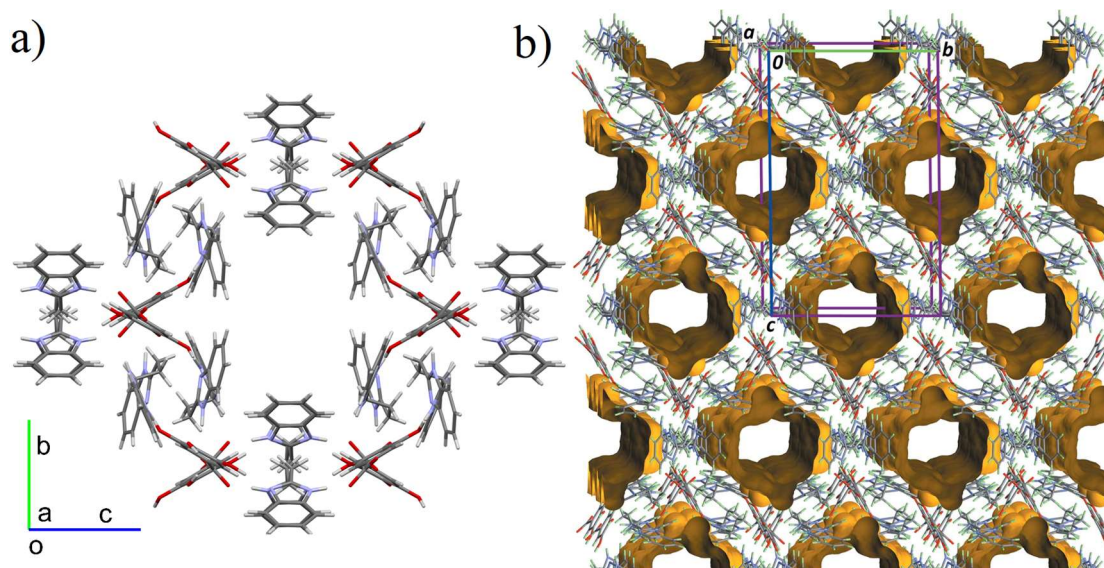


Figura 104. a) Vista a lo largo del eje *a* de un fragmento de la estructura de la sal molecular **18** donde se observan canales y una cavidad molecular en el empaquetamiento cristalino. b) parte de la estructura cristalina de la sal molecular **18** mostrando los túneles en los cuales las moléculas del disolvente acetato de etilo se encuentran. La proyección es casi paralela al eje *a* de la unidad asimétrica, esta imagen fue extraída del artículo derivado de la publicación de este trabajo.²⁰⁰

El empaquetamiento cristalino no permite la formación de interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$. El análisis de las superficies de Hirshfeld confirma la ausencia de este tipo de interacciones.

Las interacciones intermoleculares fueron verificadas a través del análisis de superficies de Hirshfeld, (Figura 105). La gráfica de la huella digital bidimensional puede ser apreciada en la Figura A15 (Anexo 8.2), este análisis muestra las contribuciones relativas de las interacciones no covalentes presentes en la estructura cristalina de la sal molecular **18**, en adición a las contribuciones ($O \cdots H/H \cdots O$, $N \cdots H/H \cdots N$, $C \cdots H/H \cdots C$, $C \cdots C$). Las principales contribuciones que estabilizan esta estructura supramolecular son las interacciones de van Waals $H \cdots H$ con un valor de 49.5% las siguientes

interacciones con mayor significancia son $C\cdots H/H\cdots C$ con un porcentaje de 22.8 y las interacciones $O\cdots H/H\cdots O$ 16%; estas tres interacciones en conjunto representan un valor de 88.3% de las interacciones globales en esta sal molecular.

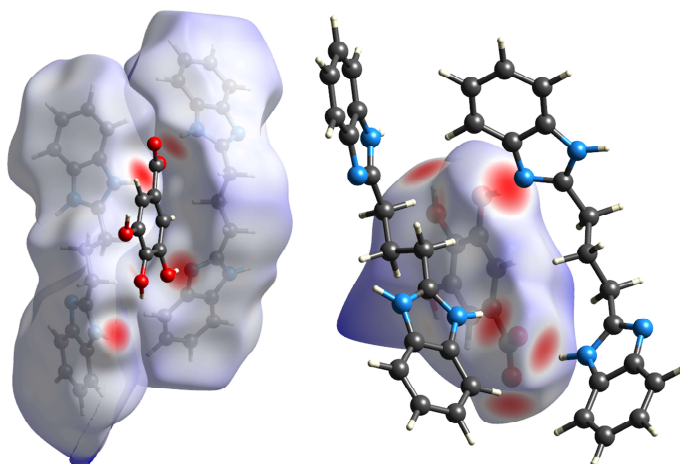


Figura 105. Dos perspectivas diferentes de las superficies de Hirshfeld mapeadas con d_{norm}

5.2. Caracterización por espectroscopía IR de las sales moleculares **8-18**

El análisis por espectroscopía IR se inició con los monocristales obtenidos de la experimentación por evaporación lenta del disolvente, sin embargo, en algunos casos se encontraron de forma adicional compuestos con una morfología similar, con una composición diferente de los mismos componentes que pudieran considerarse polimorfos o pseudopolimorfos, en el mismo vial por lo que no pudieron ser caracterizados por IR. Gracias a las técnicas verdes de molienda asistida y slurry pudieron encontrarse las fases cristalinas de algunos de los compuestos (**12**, **15**, **16** y **17**) no caracterizados por medio de DRXMC, pero si por difracción de rayos X de polvos, (Sección 5.4). Las bandas características para los grupos funcionales presentes en los componentes de los compuestos **8**, **9**, **10**, **12**, **15**, **16**, **17** y **18** se presentan en las *Tabla 16* y *Tabla 17*

Tabla 16. Bandas características en los espectros IR de los cristales moleculares **8**, **9**, **10** y **12** en comparación con los materiales de partida correspondientes ($\tilde{\nu}$, cm^{-1}).

	ACA	TMA	AGA	MBI	8	9	10	12
N–H, O–H	3228	3070- 3280	3495 3271	3050- 3200	3085- 3275	3062- 3282	3100- 3280	3100- 3400
C=C/ C=N	-	-	-	1556 1448 1415 1384	1459 1397 1363	1460 1423 1393 1341	1458 1367 1333	1453 1420 1373
C=O/ C–O	1627	1687	1602	-	1692	-	1532 1627	1496

Tabla 17. Bandas características en los espectros IR de los cristales moleculares **15**, **16**, **17** y **18** en comparación con los materiales de partida correspondientes ($\tilde{\nu}$, cm^{-1}).

	ACA	PDM	BBIG	15	16	17	18
N-H, O-H	3228	3495 3271	3055- 3270	3070- 3310	3000- 3260	3020- 3340	3055- 3262
C=C/ C=N	-	-	1532 1451 1436 1416	1455 1386 1372 1341	1440 1378 1344	1427 1374 1338	1529 1443 1415 1343
C=O C-O	1627	1602	-	1561 1613	1543 1626	1493	-

En la región de alta energía de los espectros IR, los nueve compuestos presentan bandas anchas en el rango de $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ originadas por las vibraciones de estiramiento de los enlaces de O-H y N-H acompañadas de bandas anchas alrededor de $2200\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ que corresponden a los enlaces de hidrógeno $\text{N}^+\text{-H}\cdots\text{O}/\text{O}$.

Las sales moleculares preparadas a partir de **ACA** presentan bandas IR intensas en $1532/1627\text{ cm}^{-1}$ (**10**), 1496 cm^{-1} (**12**), $1561/1613\text{ cm}^{-1}$, (**15**) $1543/1626\text{ cm}^{-1}$ (**16**) y 1493 cm^{-1} (**17**) para el estiramiento de los enlaces C-O en el sistema π -electrónico deslocalizado en el fragmento OCCO^- de los monoaniones de cloroanilato (**10**, **15** y **16**) y los dianiones (**12** y **17**) a expensas de la banda de estiramiento C=O a 1627 cm^{-1} para **ACA** neutro. Estos desplazamientos confirman la transferencia de protones del **ACA** a la base nitrogenada (Fig. A20 y A25, Anexo 8.3). Para los compuestos **8**, **9** y **18** las bandas a 1575 cm^{-1} , 1522 cm^{-1} y 1577 cm^{-1} respectivamente, confirman la presencia de grupos ácido carboxílico desprotonados. La banda a 1692 cm^{-1} en el espectro IR de **10** se asigna a las vibraciones de estiramiento C=O de los grupos COOH restantes en **TMA**.

El espectro IR de **MBI** comprende un patrón característico de bandas de vibración a 1556 , 1448 , 1415 y 1384 cm^{-1} para el estiramiento de los enlaces C=C, C=N y C-N en el sistema de anillo deslocalizado. Para los compuestos **8**, **9** y **10**, este patrón desaparece de acuerdo con la formación de la función HNCNH^+ con un enlace adicional N-H que debilita los enlaces C=N del anillo de imidazol que, evidencia la deslocalización de electrones π sobre el segundo nitrógeno (Fig. A2-A10, Anexo 8.3). Se hace una observación similar para los cristales moleculares basados en **PDM**. El espectro IR de **PDM** muestra un patrón característico de cinco bandas en el rango de $1467\text{-}1349\text{ cm}^{-1}$, que cambia significativamente para **15**, **16** y **17** (Fig. A11-A17, Anexo 8.3).

De forma similar para **BBIG** estas bandas características se encuentran en 1532 , 1451 , 1436 , 1416 cm^{-1} . Al igual que para los compuestos derivados del **MBI**, este patrón desaparece cuando se forma el enlace adicional N-H y debilitando los enlaces C=N del anillo del imidazol.

Finalmente, todos los compuestos contienen grupos aromáticos C=C y C-H con vibraciones de estiramiento en el rango de $1450\text{-}1600$ y $3000\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, respectivamente.

5.3. Caracterización por difracción de rayos X de polvos de las sales moleculares **8-18** obtenidos por las técnicas de molienda o slurry.

Se hicieron reaccionar el **MBI** o el **PDM** con **ATM**, **AGA** o **ACA** en las relaciones estequiométricas correspondientes a los compuestos obtenidos (**8-17**) por medio de molienda asistida o por slurry. Los polvos se analizaron por DRX de polvos y se compararon con los espectros simulados (obtenidos con el programa Mercury) de las estructuras determinadas por DRX de monocristal.

El compuesto **8** se logró obtener por medio de molienda asistida con metanol (Figura 106).

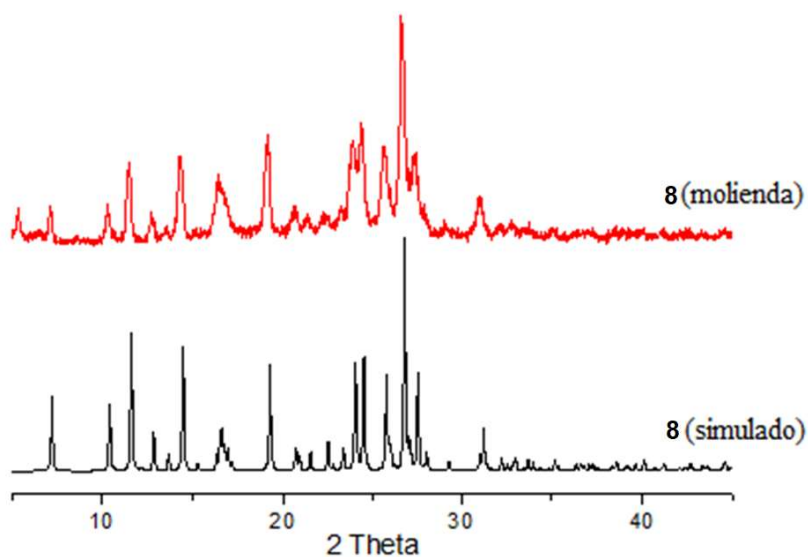


Figura 106. Comparación de los patrones experimentales y simulados de PXRD para el compuesto **8**.

El patrón experimental se midió para el producto obtenido por la técnica de molienda asistida por metanol. Se generaron patrones de PXRD simulados a partir de los respectivos datos de SCXRD.

El compuesto **9** se ensayó por medio de molienda asistida y slurry. La comparación del patrón de DRXP simulado con el producto obtenido por el método de slurry nos permite proponer que la fase cristalina del monocristal se encuentra presente, pero de forma relativamente amorfa, (Figura 107).

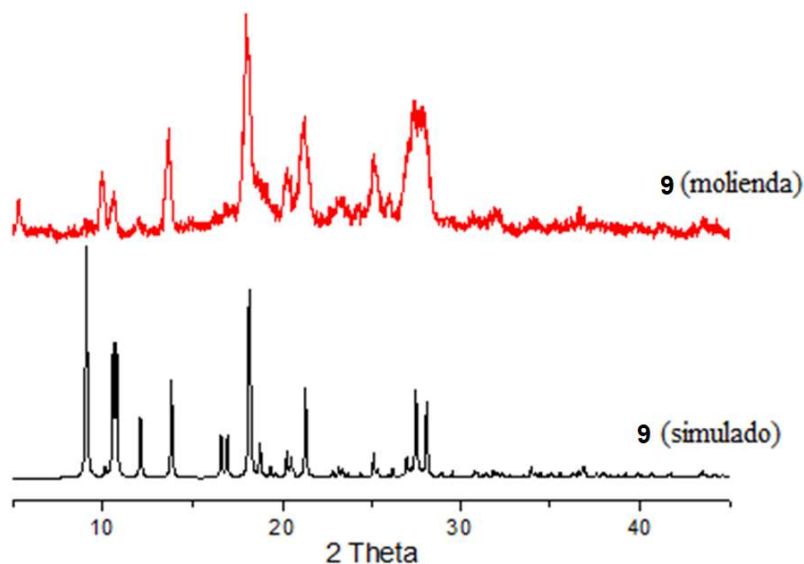


Figura 107. Comparación de los patrones experimentales y simulados de PXRD para el compuesto **9**.

El patrón experimental se midió para el producto obtenido por la técnica de molienda asistida por metanol. Se generaron patrones de PXRD simulados a partir de los respectivos datos de SCXRD.

Para los compuestos obtenidos a partir del **MBI** y el **ACA**, se realizaron varios ensayos por molienda asistida y slurry, usando metanol, acetonitrilo, agua y mezclas de estos disolventes. Los ensayos se realizaron usando relaciones equimolares 1:1 y 1:2, sin embargo, solo se lograron reproducir las fases cristalinas correspondiente a los compuestos **10** y **12**, como se puede observar en la *Figura 108*.

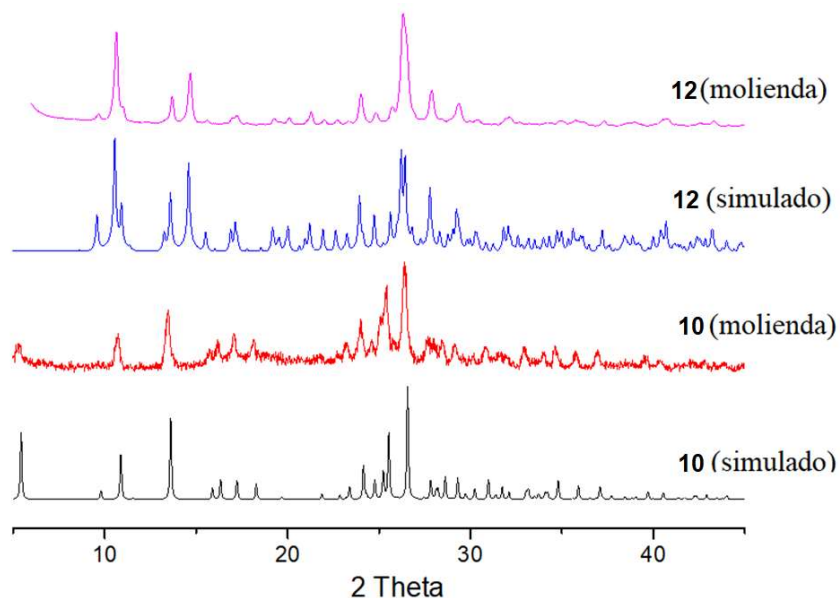


Figura 108. Comparación de los patrones experimentales y simulados de PXRD para los compuestos **10** y **12**. Los patrones experimentales se midieron para los productos obtenidos por evaporación lenta del disolvente o por la técnica de molienda asistida por líquido. Se generaron patrones de PXRD simulados a partir de los respectivos datos de SCXRD.

De igual forma se procedió para los derivados de **PDM** y **ACA**, en estos casos se utilizó metanol y agua como disolvente; las sales **15**, **16** y **17** se lograron por medio de la técnica de slurry, (*Figura 109*). Los ensayos para la obtención del compuesto **18** no se realizaron por motivos de tiempo.

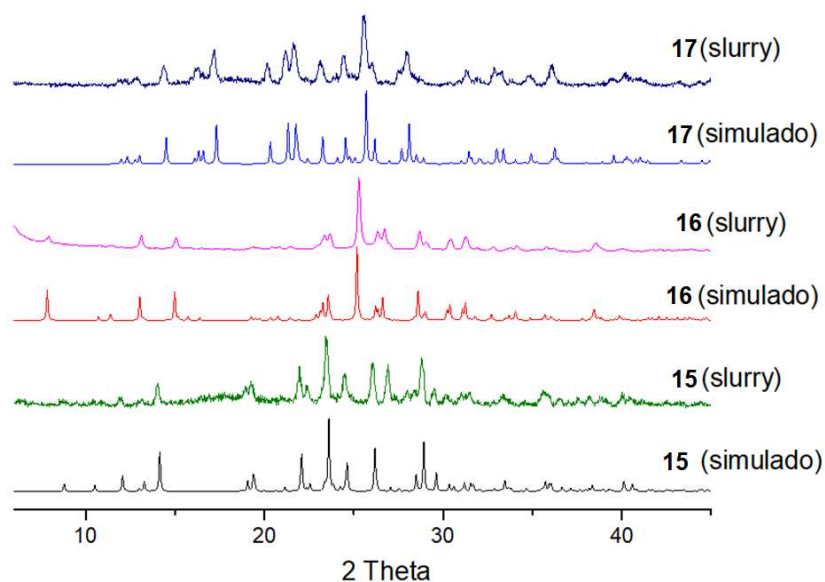


Figura 109. Comparación de los patrones experimentales y simulados de PXRD para los compuestos **15**, **16** y **17**. Los patrones experimentales se midieron para los productos obtenidos por evaporación lenta del disolvente o por la técnica de slurry. Se generaron patrones de PXRD simulados a partir de los respectivos datos de SCXRD.

5.4. Caracterización por RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **10**, **15** y **16**

Una vez obtenidos los compuestos se caracterizaron también por las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H , ^{13}C , DRXP (anexo 8.4).

En el espectro de RMN ^1H del **MBI**, se observan dos señales múltiples en la zona aromática 7.10 y 7.44 ppm características de los bencimidazoles y una señal única en la zona alifática, 2.49 ppm que integra para tres hidrógenos y corresponde al grupo metilo (

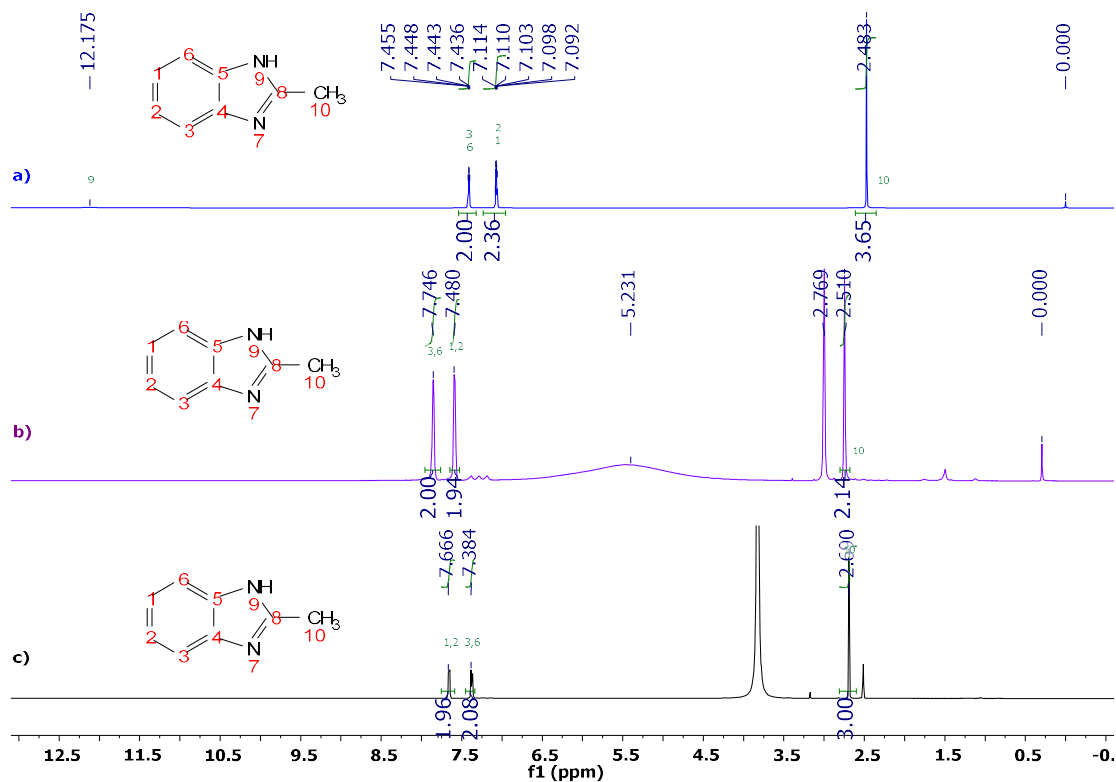


Figura 110). En el espectro de RMN ^1H de **PDM**, se observan dos señales múltiples en la zona aromática en 7.33 y 7.79 ppm y una señal única en la zona alifática, en 4.54 ppm que integra para dos hidrógenos correspondientes al grupo metileno (Figura 112)

En el espectro de RMN ^1H de la sal molecular **10**, se observan dos señales múltiples en la zona aromática en 7.47 y 7.74 ppm características de los bencimidazoles y una señal única en la zona alifática, 2.77 ppm que se integra para tres hidrógenos y corresponde al grupo metilo. En el espectro de RMN ^1H de **15**, se observan dos señales múltiples en la zona aromática 7.76 y 8.35 ppm y una señal única en la zona alifática, en 4.78 ppm que integra para cuatro hidrógenos y corresponde a los grupos metileno. Las señales en el espectro de RMN ^1H de **16** están en 4.67, 7.58 y 8.12 ppm (Figura 112).

La Figura 111 y Figura 113 muestran los espectros de RMN ^{13}C de los componentes orgánicos y compuestos **10**, **15** y **16**. Para el compuesto **10** hay siete señales resonantes, Para los átomos de carbono **MBI** aparecieron a campo bajo en los espectros compuestos **10**, 151.9, 125.3 y 13.1 desplazándose a campo mas alto ppm en comparación con los espectros de **MBI** 151.7, 121.5 y 15.0 ppm, respectivamente. Para los compuestos **15** y **16** aparecen seis señales; para el donante de **PDM** aparecieron cuatro señales en campo descendente, 157.9, 144.4, 121.9 y 61.2 para **15**, y 159.2, 141.7, 120.7 y 62.5 para **16**, en comparación con el espectro del **PDM** 161.3, 137.5, 118.6 y 64.6 ppm, respectivamente. Este resultado confirma la TC entre los componentes de los compuestos **10**, **15** y **16**. Los espectros para los compuestos **10**, **15** y **16** mostraron dos señales en 105.2, 168.2 (**10**), 106.4, 167.5 (**15**) y 105.6, 167.8 (**16**) atribuyéndolo a C(OH) y C(Cl) del **ACA**. Estas dos señales son ligeramente diferentes del espectro del **ACA** que aparecen en 109.5 y 166.1 ppm. Dos señales adicionales aparecen en el compuesto **10**, en 125.3 y 114.2 ppm, sugiriendo deslocalización de la carga en el componente **ACA**. Este desplazamiento se atribuye al entorno generado por los enlaces de hidrógeno formados entre los grupos carbonilo e hidroxilo del **ACA** con el **MBI** en el caso de **10**, y los grupos carbonilo e hidroxilo del **ACA** con el **PDM** en el caso de **15** y **16**.

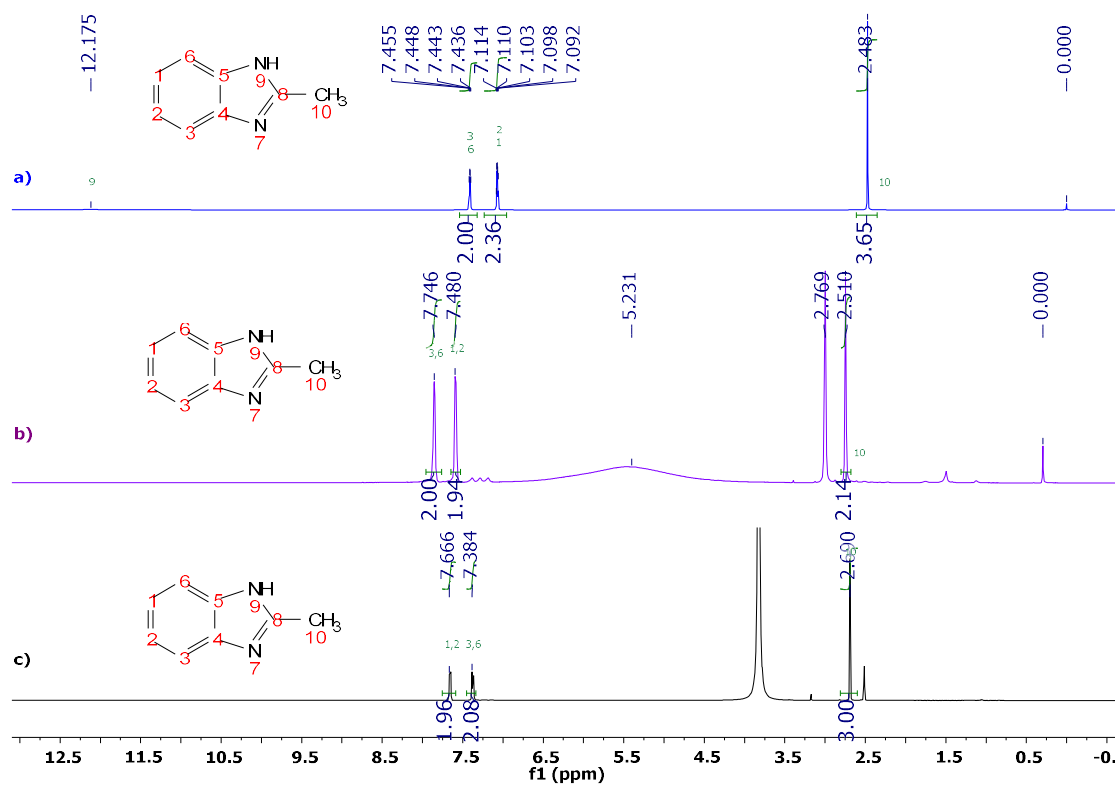


Figura 110. Espectros de RMN ¹H en DMSO-d₆ de a) **MBI**, b) compuesto **10 MBI:ACA**/1:1, slurry en metanol), c) slurry en metanol de **MBI:ACA**/2:1.

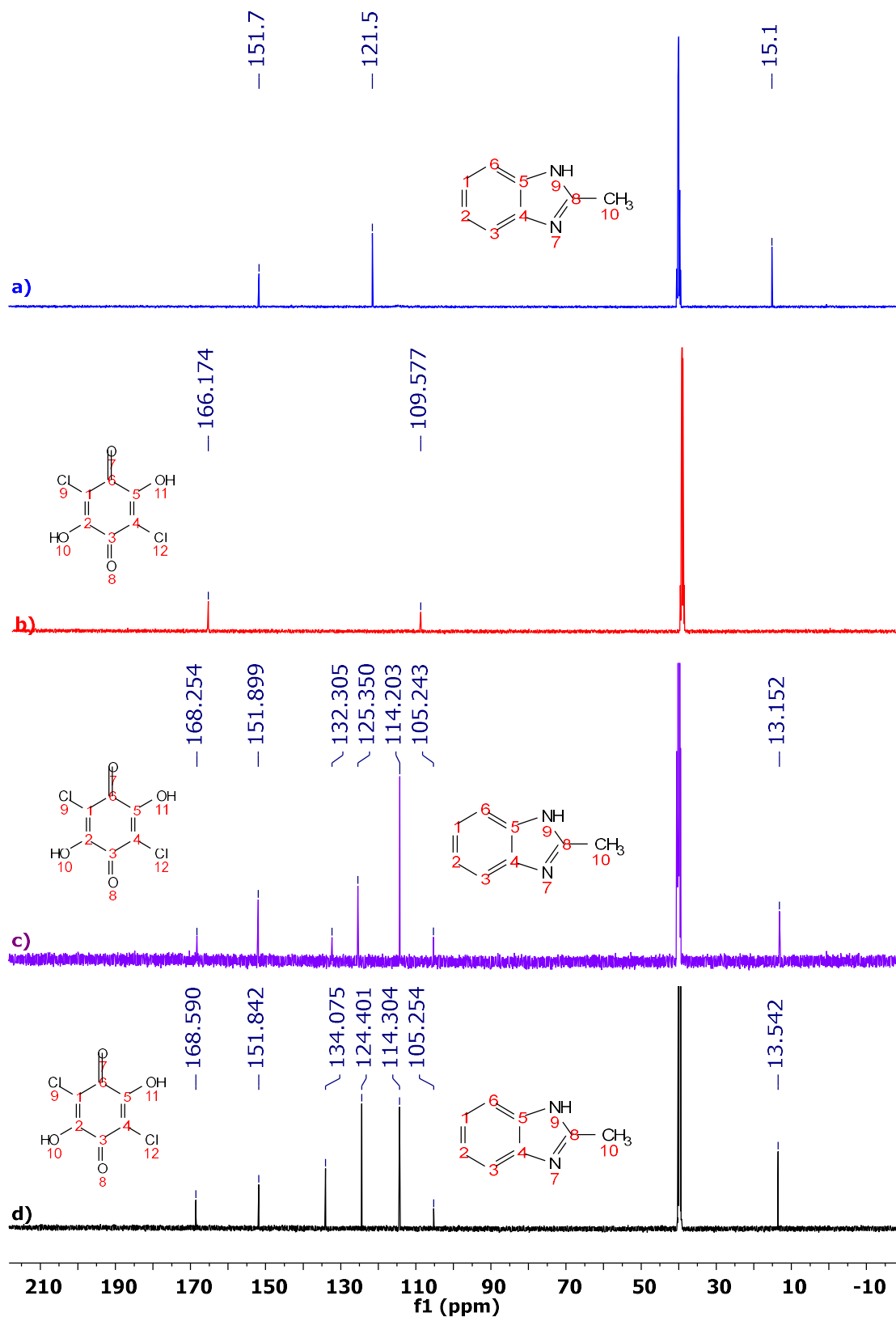


Figura 111. Espectros de RMN ^{13}C en DMSO- d_6 de a) **MBI**, b) **ACA**, c) compuesto **10** (**MBI:ACA**/1:1, slurry en metanol) y d) slurry en metanol de **MBI:ACA**/2:1.

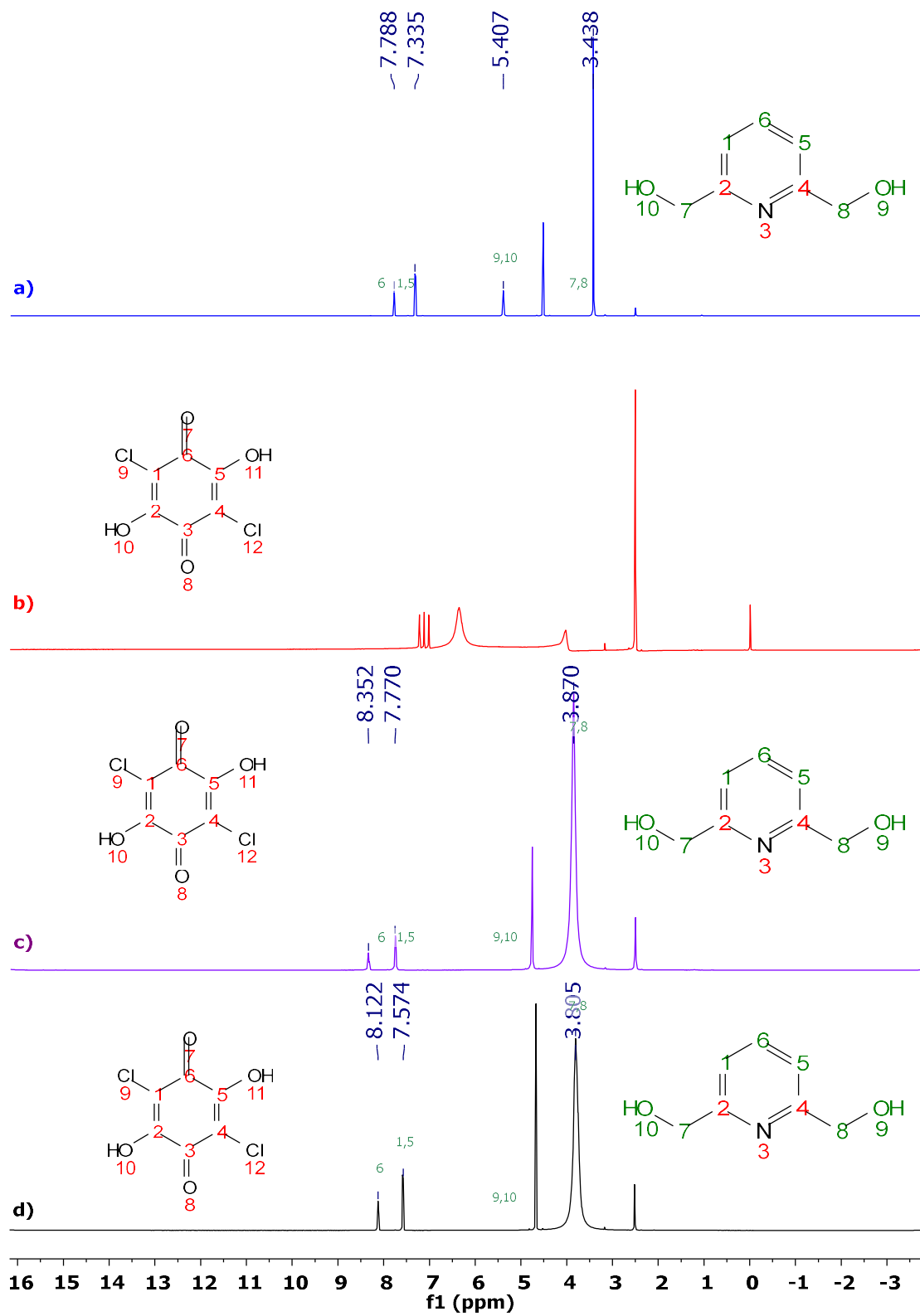


Figura 112. Espectros de RMN ^1H en DMSO- d_6 de a) PDM, b) compuesto 15 (slurry en metanol), c) compuesto 16 (slurry en metanol).

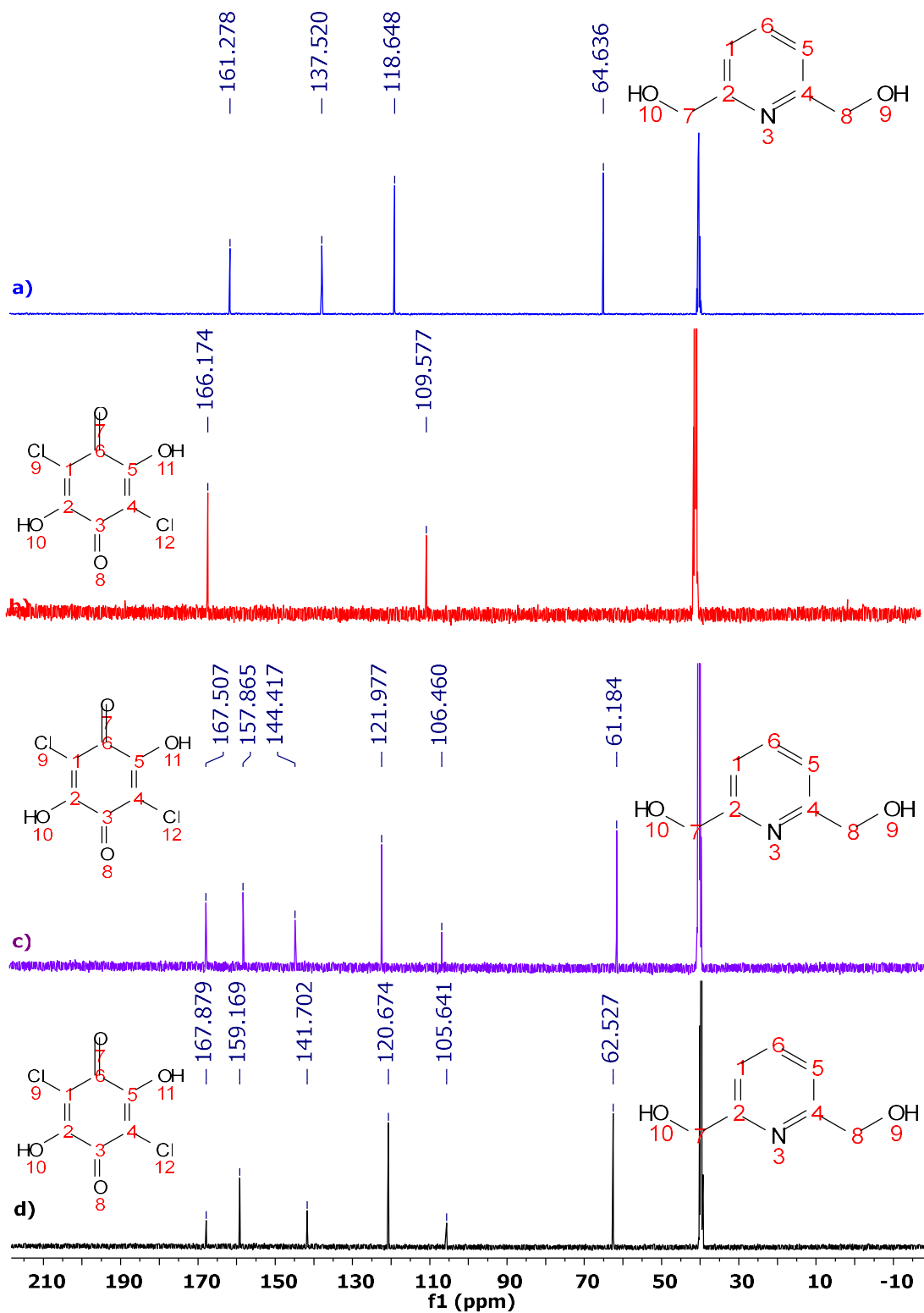


Figura 113. Espectros de RMN ^{13}C en DMSO- d_6 de a) **PDM**, b) **ACA**, c) compuesto **15** (slurry en metanol), c) compuesto **16** (slurry en metanol).

5.5 Caracterización por espectroscopía UV/Vis de los compuestos **10**, **15** y **16**

Los espectros de absorción electrónica del **ACA** muestran absorción en la región 450 nm, los complejos resultantes **10**, **15** y **16** donde el **ACA** tiene una carga negativa y presenta una banda de absorción intensa centrada a 525 nm en MeOH, respectivamente, (*Figura 114*). Estas absorciones están asociadas al fuerte cambio de color observado tras mezclar los reactivos de soluciones incoloras (**MBI** o **PDM**) y naranja (**ACA**) en MeOH, a color morado una vez mezclados los reactivos. Al-Ahmary y colaboradores¹⁷⁷ reportan que las bandas de absorción de longitud de onda nuevas se atribuyen a la formación de anión radical de **ACA** resultante de la transferencia completa de carga del donante (en este trabajo **MBI** o **PDM**) al aceptor (**ACA**). La naturaleza de los aniones radicales de las benzoquinonas se ha confirmado mediante mediciones espectrales de resonancia espín-electrónica.

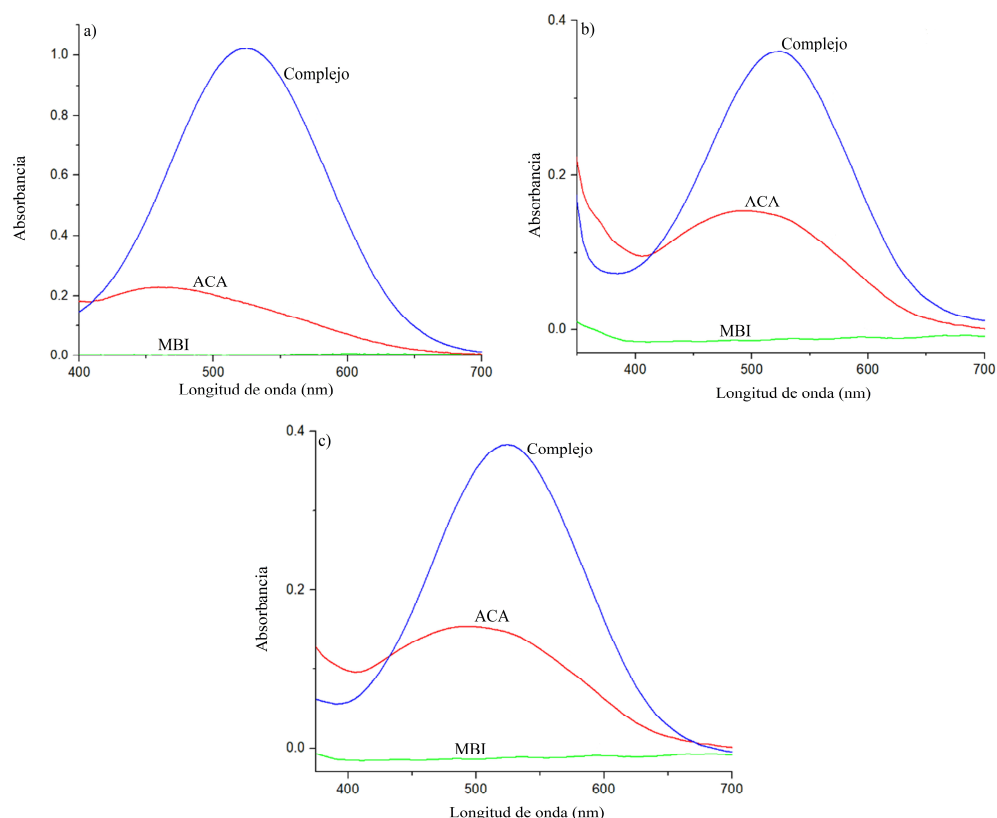


Figura 114. Espectros de absorción electrónica: A (a) **ACA**, aceptor de electrones (5×10^{-4} M), (b) **MBI**, donador de electrones (5×10^{-4} M) y (c) donador-aceptor CT complejo **10** (1×10^{-4} M + 1×10^{-4} M); B, (a) **ACA**, aceptor (5×10^{-4} M), (b) **PDM**, donador (5×10^{-4} M), (c) donador-aceptor CT complejo **15** (1×10^{-4} M + 1×10^{-4} M) y C, (a) **ACA**, aceptor (5×10^{-4} M), (b) **PDM**, donador (5×10^{-4} M), (c) CT complejo **16** (1×10^{-4} M + 2×10^{-4} M) en metanol a temperatura ambiente.

6. Conclusiones

La síntesis de los imidazoles se continuó con la finalidad de obtener nuevos imidazoles útiles para ensayos de co-cristalización y obtención de nuevos productos supramoleculares.

Los estudios espectroscópicos de las sales orgánicas **8-18** confirmaron la reacción ácido base entre las materias primas.

El estudio de DRXMC confirmó la obtención de once nuevas sales orgánicas derivadas de diferentes bases nitrogenadas, pudiéndose determinar las relaciones estequiométricas que las constituyen. Este estudio también permitió realizar el análisis de las interacciones de enlace de hidrógeno presentes en estos compuestos.

El análisis supramolecular de las sales moleculares sintetizadas revela que, las interacciones de enlace de hidrógeno que ocurren estabilizan la estructura de una manera casi predecible. La formación de dímeros de las bases nitrogenadas protonadas se presenta en múltiples estructuras supramoleculares reportadas en la literatura.

El uso de la regla de pK_a es una herramienta que nos permite predecir hasta cierto punto la formación de sales supramoleculares o de co-cristales; la formación del catión bencimidazolonio presenta dos sintones supramoleculares $N^{1+}-H$, en una disposición casi lineal. Los enlaces de hidrógeno resultantes $N-H\cdots O$, son formados entre el catión bencimidazolonio ($-N\approx C(-CH_3)\approx N^{1+}$) o piridonio ($\approx N(-H)\approx^{1+}$) con los aniones formados de la reacción ácido-base entre las bases nitrogenadas (**MBI** o **PDM**) y los ácidos carboxílicos (**ATM** o **AGA**) o anílico (**AGA**) los cuales forman los sintones supramoleculares $(O\approx C(-R)\approx O)^{1-}$ y $(-C(\approx O)\approx C(-Cl)\approx C(\approx O)-)^{1-}$, respectivamente. Estas interacciones supramoleculares permiten la formación de cintas moleculares unidimensionales.

La formación de redes supramoleculares bidimensionales y tridimensionales, se da lugar gracias a la estabilización de las estructuras cristalinas por la formación de enlaces de hidrógeno secundarios ($O-H\cdots Cl$, $C-H\cdots Cl$) y $C-H\cdots O$), interacciones de tipo $\pi\cdots\pi$ y contactos de van der Waals. Las interacciones π analizadas por la huella bidimensional demuestran que los contactos $C-H\cdots\pi$, dominan sobre las interacciones $\pi\cdots\pi$; estas interacciones se forman por acercamiento cara-cara desfasadas entre los anillos aromáticos de las moléculas de 2-metilbencimidazolonio, las cuales están presentes en todas las sales moleculares o entre los cationes de **MBIH** $^{1+}$ y los aniones adyacentes de **ACA** $^{1-}$, así como, interacciones entre moléculas adyacentes de **ACA** y los anillos aromáticos de los aniones de **ATM** $^{1-}$.

El análisis de los heterosintones y homosintones presentes en los tectones supramoleculares de las sales orgánicas, muestra que las moléculas utilizadas como materias primas presentan una extensa utilidad en la ingeniería de cristales como bloques de construcción, tomando en consideración las interacciones no covalentes y la direccionalidad de estas. Esto lleva a la conclusión que las materias primas pueden ser utilizadas como precursores útiles para el diseño de cristales moleculares con propiedades novedosas, que es uno de los objetivos principales de la química supramolecular, por lo tanto, se recomienda continuar el estudio de estos compuestos con la finalidad investigar posibles aplicaciones en ciencia de materiales.

7. Parte experimental

7.1. Materiales y métodos de caracterización.

Los reactivos químicos y disolventes utilizados fueron comprados comercialmente de Sigma Aldrich; fueron empleados como se recibieron sin purificación adicional; los disolventes no se secaron antes de su uso.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , APT fueron obtenidos en una solución de dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO } d_6$) usando el espectrómetro: BRUKER AVANCE III (Bruker 500 MHz), usando TMS como referencia interna. 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), dd (doble de dobles), sa (señal ancha) y m (múltiple o sistema no analizado).

Los espectros de absorbancia UV/Vis se midieron usando un espectrofotómetro Cary 300 (Agilent, Ciudad de México, México), equipado con lámpara de deuterio y halógeno.

Las muestras se caracterizaron por espectroscopía IR utilizando un espectrofotómetro Agilent Cary 630 FTIR con un interferómetro Michelson de alto rendimiento con espejos planos fijos y móviles. Un separador de rayos estándar de ZnSe (selenuro de zinc). Una resolución espectral máxima de 2 cm^{-1} . El equipo utiliza un láser de estado sólido de bajo poder. Un elemento de alambre enrollado como fuente infrarroja. Un detector de 1.3 mm de diámetro enfriado termoelectricamente utilizando el aditamento de ATR.

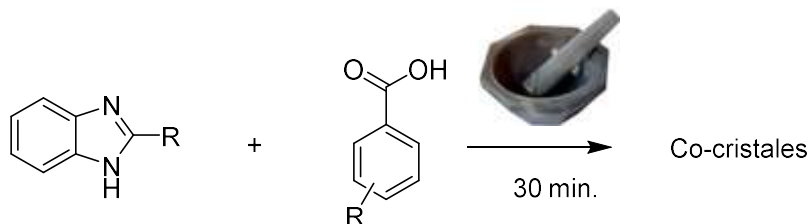
Los datos de la intensidad de rayos X se colectaron a 295 K en un monocristal utilizando un difractómetro Stoe-Stradivari²⁰¹ equipado con una microfuelle Axo ($\text{AgK}\alpha$ radiación, $\lambda=0.56083 \text{ \AA}$ y un detector dectris-pilatus. La colección de datos y el refinamiento de la estructura fueron de rutina, las posiciones de casi todos los átomos de hidrógeno eran visibles en los mapas de las diferencias de Fourier. Los átomos de hidrógeno enlazados a átomos de carbono fueron colocados en las posiciones idealizadas. Los hidrógenos para los átomos enlaces N-H y O-H fueron refinados con coordenadas libres, para obtener parámetros más aproximados para los enlaces de hidrógeno.²⁰²

El análisis por difracción de rayos-X de polvos se llevó a cabo en el modo de transmisión en un equipo de difracción Bruker D8-Advance equipado con un detector LynxEye ($\lambda\text{Cu-K}\alpha = 1.5406 \text{ \AA}$, monocromador: germanio). El equipo fue operado a 40 kV y 40 mA y los datos fueron colectados a temperatura ambiente en el rango de $2\theta = 5\text{-}45^\circ$ (step size 0.011° , step time 10 s).

7.2. Síntesis de sales moleculares

7.2.1. Co-cristalización por molienda asistida por el disolvente

Se pesa la cantidad molar necesaria de la base nitrogenada aceptora de enlaces de hidrógeno (imidazol) y el ácido carboxílico aromático o anílico donador de enlaces de hidrógeno, dependiendo de la relación molar en la cual se encuentra la sal molecular a obtener. Se colocan en un mortero de ágata y se muelen por 30 minutos asistiendo con disolvente, (*Esquema 17*). Se recolecta el producto de molienda en un vial para analizarse por espectroscopía de IR y difracción de rayos X.



Esquema 17. Metodología de molienda mecano-asistida por disolvente.

7.2.2. Co-cristalización por slurry

Se pesa la cantidad molar necesaria de la base nitrogenada aceptora de enlaces de hidrógeno (imidazol) y el ácido carboxílico aromático o anílico donador de enlaces de hidrógeno, dependiendo de

la relación molar en la cual se encuentra la sal molecular a obtener. Se colocan en un vial y se agrega la cantidad necesaria de disolvente para cubrir los productos sólidos. Los componentes y la cantidad necesaria de disolvente se mezclan dentro de un vial y se mantienen en agitación por 20 minutos. Transcurrido el tiempo la muestra se analiza por espectroscopía IR y por difracción de rayos X de monocristal.

7.2.3. Co-cristalización por evaporación lenta del disolvente

Se pesa la cantidad molar necesaria de la base nitrogenada aceptora de enlaces de hidrógeno (imidazol) y el ácido carboxílico aromático o anílico donador de enlaces de hidrógeno, dependiendo de la relación molar en la cual se encuentra la sal molecular a obtener. Los dos reactivos se transfirieron a un vial de 14 mL, a este se agregaron 10 mL del disolvente. Se coloca una pieza de agitación magnética dentro del vial y, este se coloca en una placa de calentamiento y agitación, hasta la completa disolución de los productos. En la misma placa de calentamiento se colocó un vial adicional de 14 mL con 2 mL del disolvente y una pipeta de vidrio con algodón (humedecido con el disolvente). Una vez solubilizadas las materias primas, se filtra la disolución en caliente (utilizando la pipeta con algodón como filtro), para evitar la precipitación de productos sólidos debido a un cambio brusco de temperatura. al momento de filtrar. Una vez finalizada la filtración, se utilizaron 2 mL más del disolvente para enjuagar el primer vial, con la finalidad de asegurarse la total transferencia de las materias primas al vial final y completar el volumen de 14 mL. Después de la filtración se tapa la disolución y se deja a temperatura ambiente para la evaporación lenta del disolvente. Se busca a simple vista o con la ayuda de un microscopio simple un monocristal apto para el análisis de difracción de rayos X de monocristal, (*Figura 115*).



Figura 115. Método de co-cristalización por evaporación lenta del disolvente

7.4. Obtención de sales moleculares

7.4.1. Síntesis de la sal molecular **8**

La sal molecular **8** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados: molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando cantidades equimolares de 2-metilbencimidazol **MBI** 0.000058 mol (0.0077 g) y ácido trimésico **ATM** 0.000058 mol (0.01228 g), esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. M.p. 282-284 °C. IR (ATR): $\tilde{\nu} = \delta$ 3402 (w), 3364 (w), 3321.33 (w), 3286 (w), 3263 (w), 3246 (w), 3167 (w), 3136 (m), 3092 (m), 3067 (m), 3006 (m), 2968 (m), 2881 (m), 2837 (m), 2783 (m), 2705 (m), 2667 (m), 2635 (m), 2568 (m), 2537 (m), 2517 (m), 2480 (m), 2458 (m), 2434 (m), 2378 (m), 2363 (m), 2348 (m), 2182 (w), 2124 (w), 2098 (w), 2085 (w), 2064 (w), 2001 (w), 1989 (w), 1918 (w), 1889 (w), 1873 (w), 1698 (s), 1634 (s), 1618 (s), 1580 (m), 1566 (m), 1464 (m), 1431 (w), 1398 (w), 1362 (m), 1327 (w), 1296 (s), 1260 (m), 1220 (m), 1200 (m), 1177 (m), 1131 (m), 1112 (m), 1095 (m), 1008 (w), 967 (m), 933 (m), 920 (m), 902 (m), 872 (m), 855 (m), 820 (m), 803 (w), 790 (w), 772 (w), 743 (s), 701 (w), 685 (s), 658 (m) cm^{-1} .

7.4.2. Síntesis de la sal molecular **9**

La sal molecular **9** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados: molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando cantidades equimolares de 2-metilbencimidazol **MBI** 0.000062 mol (0.0082 g) y ácido gálico **AGA** 0.000062 mol (0.01166 g), esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg de la sal molecular **11**. M.p. 110-112 °C. IR (ATR): $\tilde{\nu} = \delta$ 3501 (m), 3366 (m), 3342 (m), 3282 (m), 3251 (m), 3228 (m), 3186 (m), 3173 (m), 3116 (m), 3066 (m), 3011 (m), 2967 (m), 2945 (m), 2933 (m), 2894 (m), 2884 (m), 2818 (m), 2806 (m), 2756 (m), 2714 (m), 2657 (s), 2640 (s), 2584 (s), 2545 (s), 2530 (s), 2447 (m), 2350 (m), 2329 (m), 2304 (m), 2235 (m), 2192 (w), 2175 (w), 2142 (w), 2119 (w), 2092 (w), 2080 (w), 2066 (w), 2044

(w), 2028 (w), 2006 (w), 1985 (w), 1946 (w), 1931 (w), 1909 (w), 1877 (w), 1854 (w), 1838 (w), 1809 (w), 1785 (w), 1766 (w), 1742 (w), 1714 (w), 1671 (w), 1616 (m), 1583 (w), 1526 (s), 1463 (w), 1449 (w), 1427 (m), 1385 (s), 1321 (s), 1283 (s), 1269 (s), 1218 (s), 1182 (s), 1120 (w), 1100 (m), 1037 (s), 1026 (s), 999 (m), 963 (w), 938 (w), 888 (m), 867 (m), 833 (w), 800 (m), 749 (s), 735 (s), 664 (s).cm⁻¹.

7.4.3. Síntesis de la sal molecular **10**

La sal molecular **10** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando cantidades equimolares de 2-metilbencimidazol **MBI** 0.000058 mol (0.0077 g) y ácido cloroanílico **ACA** 0.000058 mol (0.0122 g), esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. M.p. > 300 °C con descomposición térmica a 341 °C. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3202 (w), 3144 (m), 3102 (s), 3056 (s), 3045 (s), 2973 (s), 2926 (s), 2883 (s), 2668 (s), 2607 (m), 2375 (m), 2350 (m), 2330 (m), 2120(w), 2083 (w), 2000 (w), 1956 (w), 1916 (m), 1876 (m), 1692 (m), 1643 (s), 1624 (s), 1580 (s), 1534 (s), 1518 (s), 1460 (s), 1386 (s), 1368 (s), 1334 (s), 1305 (s), 1293 (s), 1216 (s), 1177 (s), 1155 (s), 1116 (s), 1046 (w), 1027 (m), 979 (s), 946 (w), 893 (m), 869 (w), 855 (m), 833 (s), 777 (m), 734 (s), 707 (s), 665 (s) cm⁻¹.

7.4.4. Síntesis de la sal molecular **11**

La sal molecular **11** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando las materias primas en una relación estequiométrica 2:1 **MBI** 11.165 mg (0.0845 mmol) y el **ACA** 8.834 mg (0.0422 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg de la sal molecular **13**. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = δ 3403 (m), 3366 (m), 3272 (w), 3232 (w), 3167 (w), 3117 (w), 3092 (w), 3070 (m), 3053 (m), 3008 (w), 2992 (w), 2939 (m), 2929 (m), 2873 (m), 2847 (m), 2804 (m), 2748 (m), 2629 (m), 2582 (m), 2545 (m), 2526 (m), 2490 (m), 2447 (m), 2376 (m), 2368 (m), 2349 (m), 2331(m), 2249 (w), 2224 (w), 2143 (w), 2114 (w), 2098 (w), 2085 (w), 2033 (w), 2014 (w), 2003 (w), 1993 (w), 1971 (w), 1949 (w), 1920 (w), 1900 (w), 1875 (w), 1851 (w), 1835 (w), 1802 (w), 1779 (w), 1767 (w), 1741 (w), 1723 (w), 1704 (w), 1690 (w), 1656 (w), 1633 (m), 1583 (w), 1486 (s), 1463 (s), 1402 (s), 1373 (s), 1302.83 (m) 1282 (m), 1265 (m), 1222 (s), 1190 (w), 1153 (w), 1116 (w), 1051 (w), 1025 (w), 996 (w), 985 (w), 944 (w), 888 (s), 832 (s), 753 (s), 667 (s), 655(s) cm⁻¹.

7.4.5. Síntesis de la sal molecular **12**

La sal molecular **12** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando las materias primas en una relación estequiométrica 2:1 **MBI** 11.165 mg (0.0845 mmol) y el **ACA** 8.834 mg (0.0422 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = δ 3367 (m), 3270 (w), 3217 (w), 3164 (w), 3118 (w), 3094 (w), 3071 (w), 3008 (w), 2990 (w), 2940 (w), 2929 (w), 2872 (m), 2847 (m), 2805 (m), 2748 (m), 2721 (m), 2631 (m), 2528 (m), 2439 (m), 2384 (m), 2352 (m), 2175 (w), 2115 (w), 2092 (w), 2026 (w), 2020 (w), 1952 (w), 1919 (w), 1878 (w), 1854 (w), 1838 (w), 1803 (w), 1742 (w), 1658 (w), 1633 (m), 1583 (w), 1488 (s), 1463 (s), 1402 (s), 1372 (s), 1302 (m), 1281 (m), 1265 (m), 1222 (s), 1191 (m), 1152 (m), 1116 (w), 1051 (w), 1025 (m), 985 (m), 944 (m), 889 (m), 831 (s), 752 (s), 665 (m) cm⁻¹

7.4.6. Síntesis de la sal molecular **13**

La sal molecular **13** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando las materias primas en una relación estequiométrica 2:1 **MBI** 11.165 mg (0.0845 mmol) y el **ACA** 8.834 mg (0.0422 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3457 (m), 3264 (s), 3118 (m), 3074 (m), 3056 (m), 3030 (m), 3003 (m), 2987 (m), 2939 (m), 2926 (m), 2870 (s), 2851 (s), 2806 (s), 2751 (s), 2638 (s), 2626 (s), 2578 (s), 2558 (s), 2535 (s), 2518 (s), 2375 (m), 2350 (m), 2261 (m), 2212 (m), 2182 (w), 2126 (w), 2112 (w), 2026 (w), 2005 (w), 1994 (w), 1956 (w), 1923 (w), 1839 (w), 1807 (w), 1778 (w), 1723 (w), 1666 (w), 1633 (m), 1578 (m), 1496 (s), 1462 (s), 1424 (s), 1377 (m), 1299 (m), 1259 (m), 1224 (m), 1182 (w), 1113 (w), 1049 (w), 1019 (m), 989 (w), 912 (w), 879 (w), 833 (s), 735 (s), 669 (s), 657 (s) cm⁻¹

7.4.7. Síntesis de la sal molecular **14**

La sal molecular **14** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando las materias primas en una relación estequiométrica 2:1 **MBI** 11.165 mg (0.0845 mmol) y el **ACA** 8.834 mg (0.0422 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3455 (m), 3444 (m), 3263 (s), 3158 (m), 3105 (m), 3068 (m), 2926 (s), 2857 (s), 2811 (s), 2739 (s), 2627 (s), 2583 (m), 2525 (m), 2377 (m), 2348 (m), 2328 (m), 2249 (m), 2216 (w), 2182 (w), 2115 (w), 2023 (w), 2000 (w), 1988 (w), 1956 (w), 1916 (w), 1854 (w), 1837 (w), 1807 (w), 1778 (w), 1742 (w), 1723 (w), 1707 (w), 1666 (w), 1632 (m), 1579 (w), 1495 (s), 1461 (s), 1423 (s), 1375 (s), 1298 (m), 1222 (m), 1182 (w), 1112 (w), 1048 (w), 1019 (w), 986 (w), 925 (w), 878 (w), 833 (s), 764 (w), 735 (s), 668 (w) cm^{-1} .

7.4.8. Síntesis de la sal molecular **15**

La sal molecular **15** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando las materias primas en una relación equimolar **PDM** 7.994 mg (0.05744 mmol) y el **ACA** 12.005 mg (0.05744 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3445 (m), 3316 (w), 3220 (w), 3143 (w), 3088 (w), 3069 (w), 2980 (w), 2826 (w), 2774 (w), 2677 (w), 2336 (s), 1687 (w), 1636 (m), 1619 (m), 1582 (m), 1572 (s), 1555 (s), 1490 (m), 1457 (m), 1386 (s), 1343 (s), 1312 (m), 1288 (m), 1187 (m), 1100 (m), 1076 (m), 1059 (m), 1038 (m), 1007 (m), 984 (m), 872 (m), 839 (m), 792 (m), 782 (m), 758 (m), 740 (m), 677 (m), 622 (m), 562 (m), 525 (m), 420 (m) cm^{-1} .

7.4.9. Síntesis de la sal molecular **16**

La sal molecular **16** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando las materias primas en una relación equimolar **PDM** 7.994 mg (0.05744 mmol) y el **ACA** 12.005 mg (0.05744 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3621 (m), 3441 (w), 3260 (w), 3216 (m), 3128 (m), 2982 (m), 2949 (w), 2927 (w), 2866 (w), 2849 (w), 2825 (w), 2388 (w), 2348 (w), 2016 (w), 1681 (w), 1642 (m), 1625 (m), 1601 (m), 1541 (s), 1535 (s), 1474 (m), 1445 (m), 1434 (m), 1376 (m), 1344 (m), 1332 (m), 1264 (s), 1256 (s), 1236 (m), 1200 (m), 1185 (s), 1170 (s), 1100 (m), 1087 (m), 1065 (s), 1034 (m), 1015 (m), 984 (s), 931 (m), 899 (m), 839 (s), 791 (s), 731 (m), 699 (s), 663 (m), 623 (m), 595 (m), 569 (s) cm^{-1} .

7.4.10. Síntesis de la sal molecular **17**

La sal molecular **17** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. Se obtiene pesando las materias primas en una relación 2:1 **PDM** 11.87 mg (0.0853 mmol) y el **ACA** 8.128 mg (0.0426 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3347 (w), 3313 (w), 3034 (w), 2989 (w), 2917 (w), 2851 (m), 2818 (m), 2673 (m), 2573 (w), 2388 (w), 2366 (w), 2346 (w), 2328 (w), 2308 (w), 1644 (m), 1627 (w), 1550 (m), 1539 (m), 1533 (m), 1509 (s), 149 (s), 1491 (s), 1474 (s), 1458 (s), 1428 (s), 1388 (s), 1380 (s), 1338 (s), 1292 (m), 1248 (m), 1228 (m), 1192 (w), 1170 (s), 1096 (s), 1080 (m), 1067 (s), 1034 (m), 1019 (m), 995 (s), 947 (s), 919 (m), 833 (s), 789 (s), 741 (m), 687 (s), 663 (m), 619 (m), 584 (s), 573 (s) cm^{-1} .

7.4.11. Síntesis de la sal molecular **18**

La sal molecular **18** se puede obtener a través de cualquiera de los 3 métodos de co-cristalización utilizados molienda asistida, slurry o evaporación lenta del disolvente. se obtiene pesando las materias primas en una relación equimolar **SBIL** 12.379 mg (0.04479 mmol) y el **AGA** 7.6208 mg (0.04479 mmol) esto con la finalidad de completar una masa final de 20 mg. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3574 (w), 3530 (m), 3424 (s), 3312 (s), 3266 (s), 3213 (s), 3157 (s), 3111 (s), 3068 (s), 3029 (s), 3010 (s), 2965 (s), 2929 (s), 2885 (s), 2846 (s), 2735 (s), 2714 (s), 2690 (s), 2643 (s), 2615 (s), 2586 (s), 2534 (s), 2350 (m), 2329 (m), 2131 (w), 2117 (w), 2092 (w), 2002 (w), 1948 (w), 1922 (w), 1891 (w), 1876 (w), 1853 (w), 1836 (w), 1814 (w), 1806 (w), 1778 (w), 1757 (w), 1742 (w), 1724 (w), 1692 (w), 1654 (w), 1627 (w), 1577 (w), 1531 (s), 1514 (s), 1462 (m), 1444 (m), 1409 (s), 1384 (s), 1335 (s), 1311 (s), 1273 (s), 1221 (s), 1208 (s), 1180 (s), 1156 (m), 1121 (w), 1105 (w), 1053 (m), 1029 (s), 968 (w), 917 (m), 894 (m), 876 (m), 868 (m), 853 (m), 828 (m), 802 (m), 760 (m), 744 (s), 733 (s), 672 (m) cm^{-1} .

8. Anexos

8.1. Datos cristalográficos de las sales moleculares **8-18**

Tabla 18. Datos cristalográficos de las sales moleculares 8-18, y los parámetros de colección de datos.

Sal orgánica.	8	9	10	11	12
Formula empírica	C ₉ H ₅ O ₆ ,C ₈ H ₉ N ₂	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₆	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₄	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆	C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₇
Peso molecular (g/mol)	342.3	320.30	341.14	509.33	527.35
Temperatura (K)	295(2)	295(2)	295(2)	295(2)	295(2)
Radiación (Å)	0.56083	[0.56083]	0.56083	0.56083	0.56083
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
a (Å)	7.4257 (6)	[10.6441 (10)]	3.91440 (10)	7.16551(3)	11.2141 (6)
b (Å)	8.6196 (7)	[10.2037 (6)]	32.4681 (16)	16.9048 (7)	16.7469 (5)
c (Å)	12.6289 (8)	[16.6944 (16)]	10.8406 (4)	9.8151 (4)	13.2133 (5)
α (°)	99.058 (6)	90	90	90	90
β (°)	100.712 (6)	100.676 (7)	90.088 (3)	103.773(3)	90
γ (°)	93.611 (6)	90	90	90	99.995 (4)
V ³ (Å ³)	780.79(10)	[1810.6(3)]	1377.76(9)	1154.67(8)	90
Z	2	4	4	2	4
ρ _{Calcd} (g/cm ³)	1.456	1.175	1.645	1.456	1.433
μ (coeficiente de absorción) (mm ⁻¹)	0.069	0.0056	0.256	0.175	0.168
<i>F</i> (000)	356	672	696	528	1096
Tamaño del cristal (mm ³)	0.318 x 0.269 x 0.146	0.246 x 0.185 x 0.111	0.400 x 0.200 x 0.100	0.412 x 0.336 x 0.205	0.453 x 0.206 x 0.113
Reflexiones colectadas	16889	44660	20509	31204	56476
Reflexiones independientes [<i>R</i> _{int}]	4420[<i>R</i> (int) = 0.0291]	4225[<i>R</i> (int) = 0.0950]	2954[<i>R</i> (int) = 0.0357]	3079[<i>R</i> (int) = 0.0294]	5313[<i>R</i> (int) = 0.0748]
Datos/limitantes/parámetros	4420 / 0 / 239	4425 / 0 / 229	2954 / 0 / 209	3079 / 0 / 188	5313 / 0 / 348
Bondad de ajuste	1.002	0.783	1.058	1.037	0.913
Índices finales [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0461, <i>wR</i> ₂ = 0.1254	<i>R</i> ₁ = 0.0421, <i>wR</i> ₂ = 0.0948	<i>R</i> ₁ = 0.0363, <i>wR</i> ₂ = 0.0959	<i>R</i> ₁ = 0.0330, <i>wR</i> ₂ = 0.0903	<i>R</i> ₁ = 0.0358, <i>wR</i> ₂ = 0.0862
Índices finales [todos los datos]	<i>R</i> ₁ = 0.0686, <i>wR</i> ₂ = 0.1378	<i>R</i> ₁ = 0.0837, <i>wR</i> ₂ = 0.1044	<i>R</i> ₁ = 0.0466, <i>wR</i> ₂ = 0.1036	<i>R</i> ₁ = 0.0473, <i>wR</i> ₂ = 0.0986	<i>R</i> ₁ = 0.0702, <i>wR</i> ₂ = 0.0986
Mayor diferencia pico/agujero/e (Å ⁻³)	0.186 y -0.246 e.	0.184 y - 0.173 e.	0.314 y - 0.256 e.	0.245 y - 0.180 e.	0.243 y - 0.234 e.

Sal orgánica.	13	14	15	16	17
Formula empírica	C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₇	C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₈	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ ,N, O ₆	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ ,N, O ₇	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₈
Peso molecular (g/mol)	527.35	545.37	348.13	366.14	487.28
Temperatura (K)	295(2)	295(2)	295(2)	295(2)	295(2)
Radiación (Å)	0.56083	0.56083	0.56083	0.56083	0.56083
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>C2/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/n</i>
a (Å)	20.6929 (8)	7.9748 (6)	8.3331 (4)	7.7344 (5)	8.5858 (3)
b (Å)	9.5189 (2)	8.8691 (6)	9.2702 (4)	9.4414 (6)	13.8574 (6)
c (Å)	25.5702 (9)	9.4425 (7)	10.3964 (4)	11.9115 (6)	8.9238 (4)
α (°)	90	73.107 (6)	87.275 (3)	71.138 (4)	90
β (°)	96.436 (3)	83.749 (6)	75.518 (3)	79.837 (5)	102.012 (3)
γ (°)	90	76.923 (6)	65.497 (3)	65.424 (4)	99
V ³ (Å ³)	5004.9 (3)	621.80 (8)	706.13(6)	747.65(8)	1038.48 (8)
Z	8	1	2	2	2
ρ _{Calcd} (g/cm ³)	1.400	1.456	1.637	1.626	1.558
μ (coeficiente de absorción) (mm ⁻¹)	0.164	0.168	0.257	0.248	0.195
F(000)	2192	284	356	376	504
Tamaño del cristal (mm ³)	0.280 x 0.221 x 0.161	0.740 x 0.314 x 0.222	0.311 x 0.302 x 0.284	0.467 x 0.316 x 0.202	0.287 x 0.220 x 0.176
Reflexiones colectadas	43922	14191	28893	28298	29177
Reflexiones independientes [<i>R</i> _{int}]	5477[R(int) = 0.0433]	3110[R(int) = 0.0189]	5617[R(int) = 0.0239]	5656[R(int) = 0.0270]	2766 [R(int) = 0.0379]
Datos/limitantes/parámetros	5477 / 0 / 351	3110 / 7 / 183	5617 / 0 / 211	5656 / 0 / 227	2766 / 0 / 154
Bondad de ajuste	1.029	1.021	1.087	1.034	1.132
Índices finales [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0353, <i>wR</i> ₂ = 0.0965	<i>R</i> ₁ = 0.0353, <i>wR</i> ₂ = 0.0973	<i>R</i> ₁ = 0.0356, <i>wR</i> ₂ = 0.1014	<i>R</i> ₁ = 0.0331, <i>wR</i> ₂ = 0.0883	<i>R</i> ₁ = 0.0387, <i>wR</i> ₂ = 0.0958
Índices finales [todos los datos]	<i>R</i> ₁ = 0.0541, <i>wR</i> ₂ = 0.1044	<i>R</i> ₁ = 0.0474, <i>wR</i> ₂ = 0.1085	<i>R</i> ₁ = 0.0480, <i>wR</i> ₂ = 0.1089	<i>R</i> ₁ = 0.0512, <i>wR</i> ₂ = 0.0962	<i>R</i> ₁ = 0.0519, <i>wR</i> ₂ = 0.1001
Mayor diferencia pico/agujero/e (Å ⁻³)	0.259 y - 0.273 e.	0.316 y - 0.279 e.	0.377 y - 0.349 e.	0.359 y - 0.286 e.	0.213 y - 0.227 e.

Sal orgánica.	18
Formula empírica	C ₆₅ H ₆₀ N ₁₂ O ₁₀
Peso molecular (g/mol)	1169.25
Temperatura (K)	293(2)
Radiación (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>I2/a</i>
a (Å)	16.8305 (2)
b (Å)	16.7366 (2)
c (Å)	26.8035 (4)
α (°)	90
β (°)	105.2440 (17)
γ (°)	90
V^3 (Å ³)	7284.5 (2)
Z	4
ρ_{Caled} (g/cm ³)	1.066
μ (coeficiente de absorción) (mm ⁻¹)	0.074
<i>F</i> (000)	2456.0
Tamaño del cristal (mm ³)	0.61 x 0.48 x 0.37
Reflexiones colectadas	227346
Reflexiones independientes [<i>R</i> _{int}]	15990[R(int) = 0.0535]
Datos/limitantes/parámetros	15990 / 0 / 400
Bondad de ajuste	1.070
Índices finales [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	R1= 0.0566, wR2 =0.1514
Índices finales [todos los datos]	R1= 0.0924, wR2 =0.1700
Mayor diferencia pico/agujero/e (Å ⁻³)	0.36 / -0.15 e.

8.2. Superficies de Hirshfeld de las sales moleculares 8-18

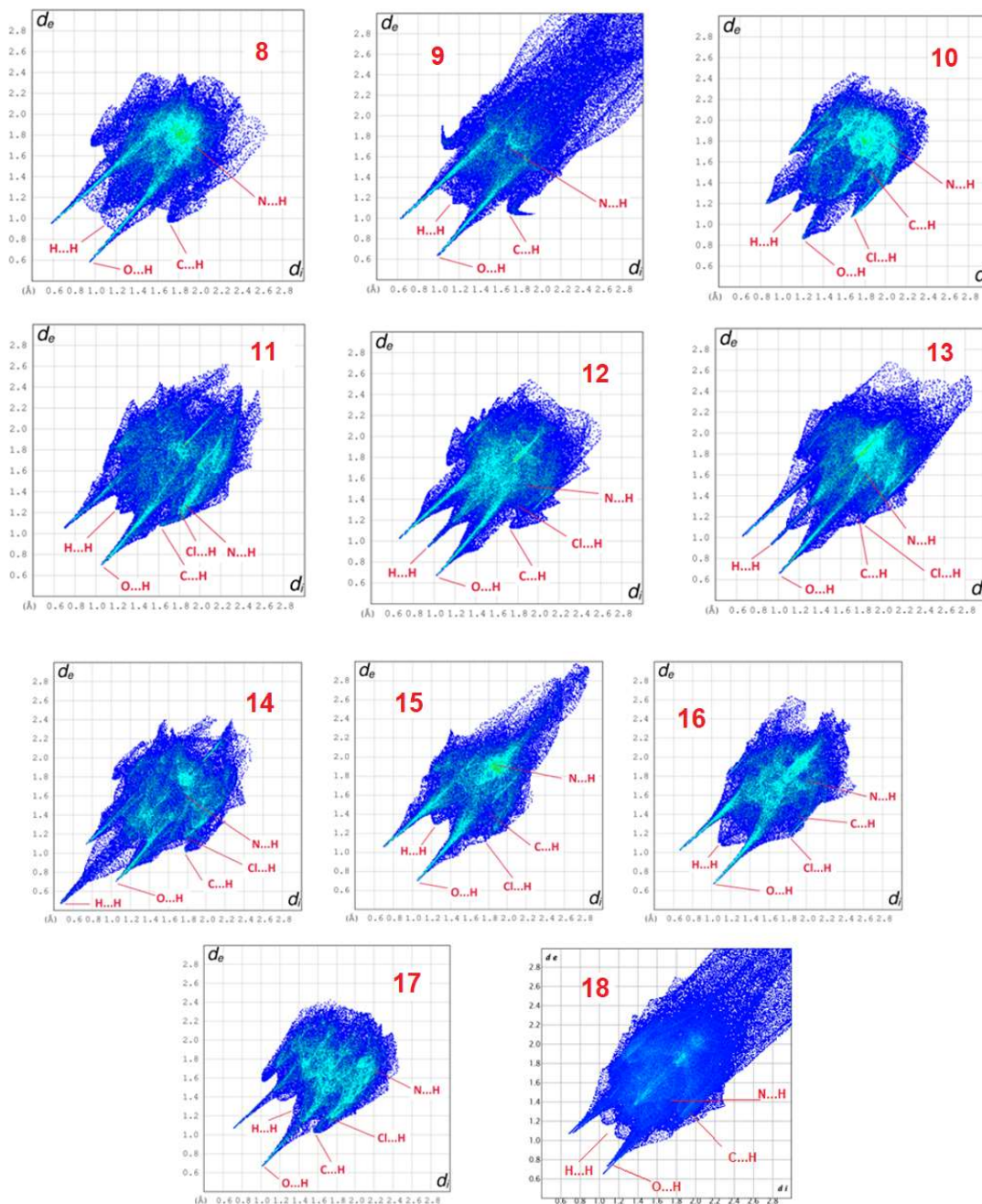


Figura A1. Huellas dactilares 2D mostrando las contribuciones relativas de los diversos contactos no covalentes detectados en las estructuras cristalinas de 8-18.

Tabla 19. Contribuciones porcentuales de las interacciones de las sales moleculares **8-14**.

	8	9	10	11	12	13	14
H...H	30.5	35.8	17.3	19.6	46.3	33.3	34.3
C...H/H...C	14.1	21.3	9.4	16.5	8.9	9.3	11.1
N...H/H...N	0.3	1.2	1.2	2.3	1.1	1.5	1.4
O...H/H...O	39.9	35.2	27.1	33.9	31.0	25.9	29.0
C...C	5.7	3.8	8.5	1.7	1.3	5.5	2.4
Cl...H/H...Cl	-	-	20.4	20.6	8.7	19.2	14.9
O...N/N...O	0.0	0.4	0.5	0.1	0.0	0.2	0.0
C...N/N...C	2.8	1.7	1.6	1.8	0.9	1.2	2.0
O...O	2.0	0.1	0.4	0.7	0.0	0.0	0.0
Otras	4.6	0.5	13.6	2.8	1.8	3.9	4.0

Tabla 20. Contribuciones porcentuales de las interacciones de las sales moleculares **15-18**.

	15	16	17	18
H...H	12.4	20.3	17.7	49.3
C...H/H...C	2.1	5.5	18.0	22.8
N...H/H...N	0.3	0.4	0.5	6.0
O...H/H...O	43.6	40.5	32.9	16.1
C...C	5.3	3.2	0.3	3.2
Cl...H/H...Cl	18.0	13.1	18.9	-
O...N/N...O	0.0	1.2	0.3	0.0
C...N/N...C	0.8	0.0	0.0	1.7
O...O	12.4	0.6	0.0	0.3
Otras	2.1	15.2	11.4	0.6

8.3. Espectros de IR para los compuestos **8, 9, 10, 12, 15, 16** y **17** obtenidos por molienda asistida y/o slurry

Los espectros de infrarrojo de las sales moleculares que se encuentran formadas por los mismos reactivos son diferentes de diferenciar debido al parecido entre cristales.

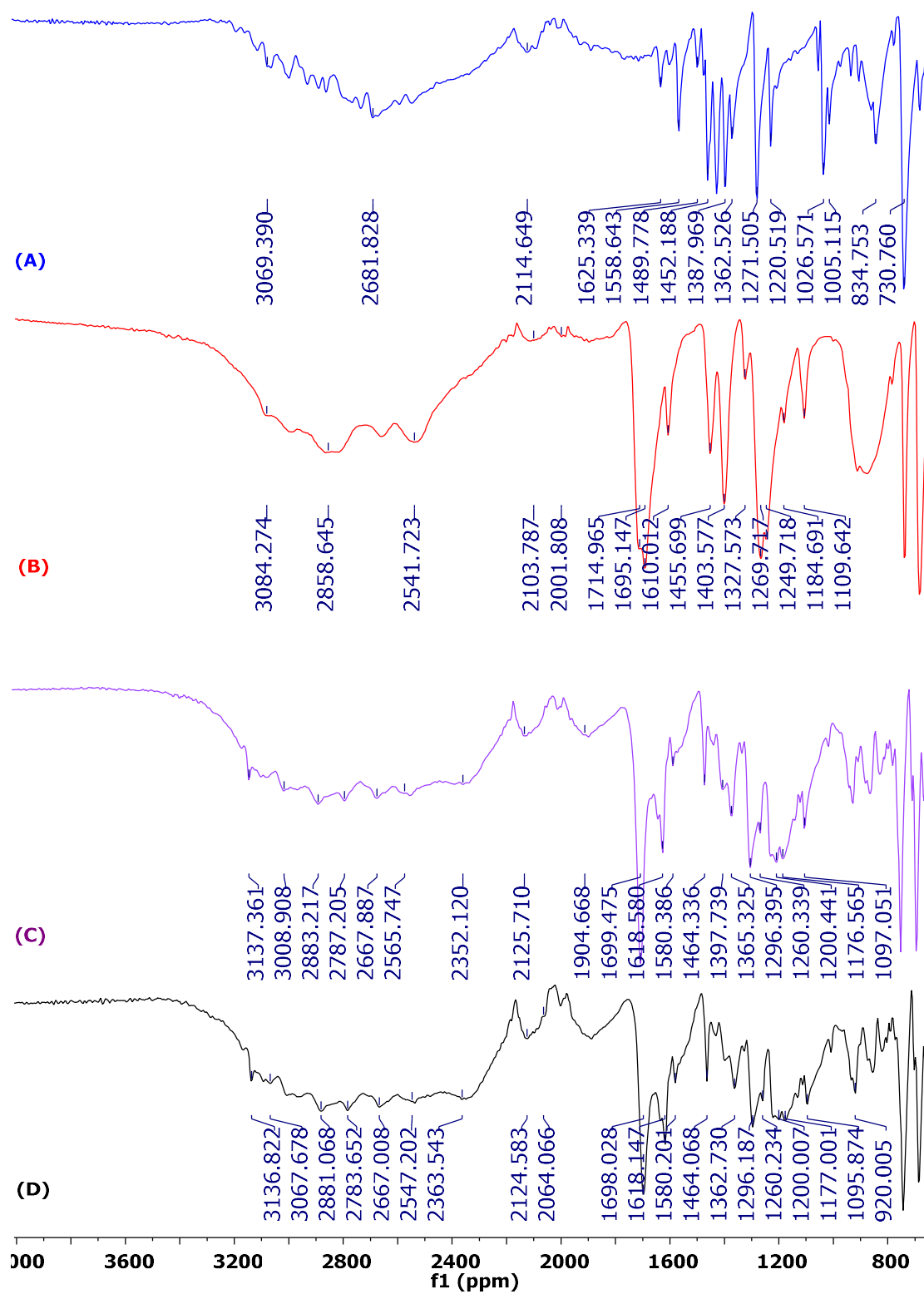


Figura A2. Espectros de IR para a) **MBI**, b) **ATM** c) sal molecular **8** molienda asistida d) cristal de sal molecular **8**.

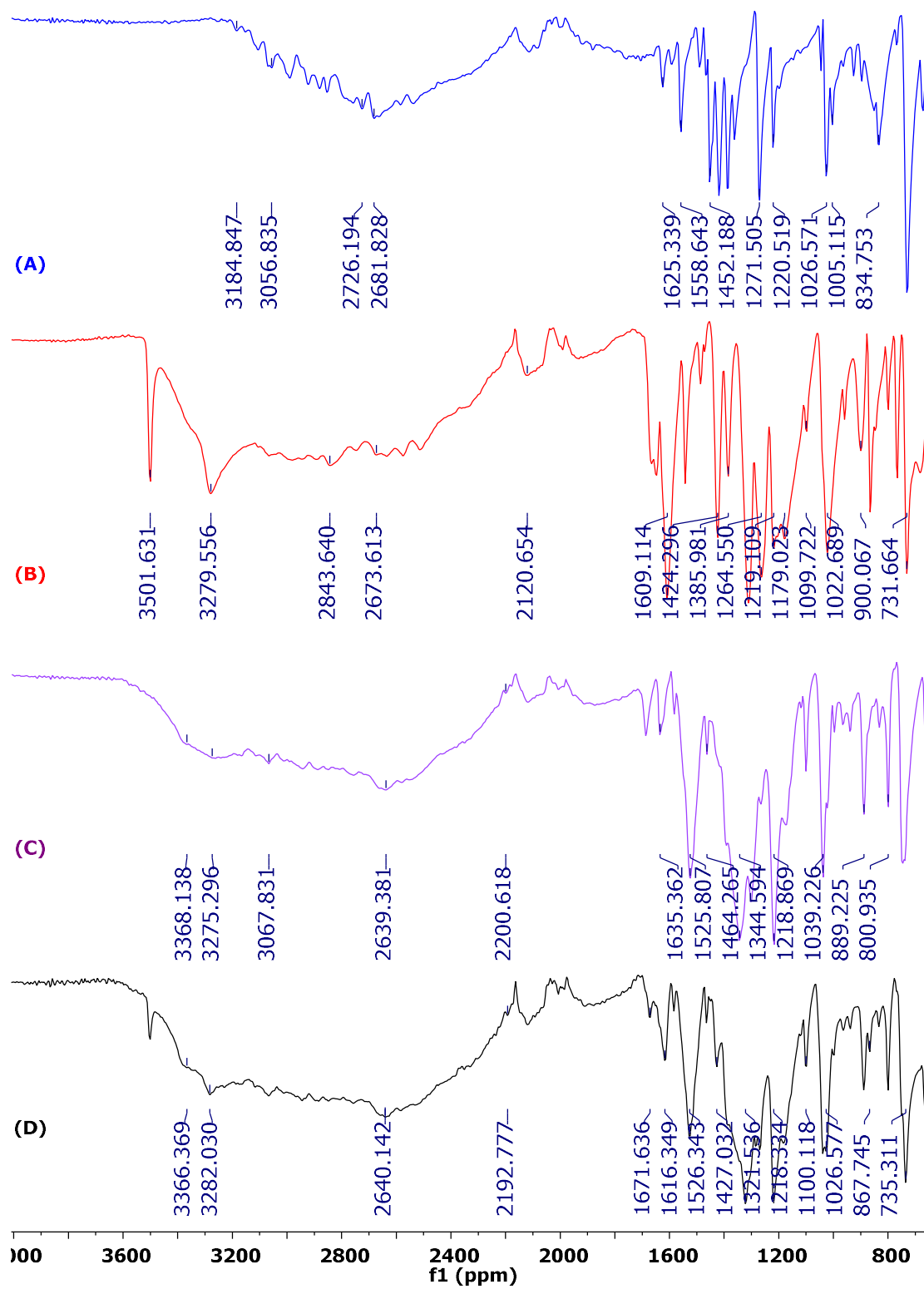


Figura A3. Espectros de IR para a) **MBI**, b) **AGA** c) sal molecular **9** slurry d) cristal de sal molecular **9**.

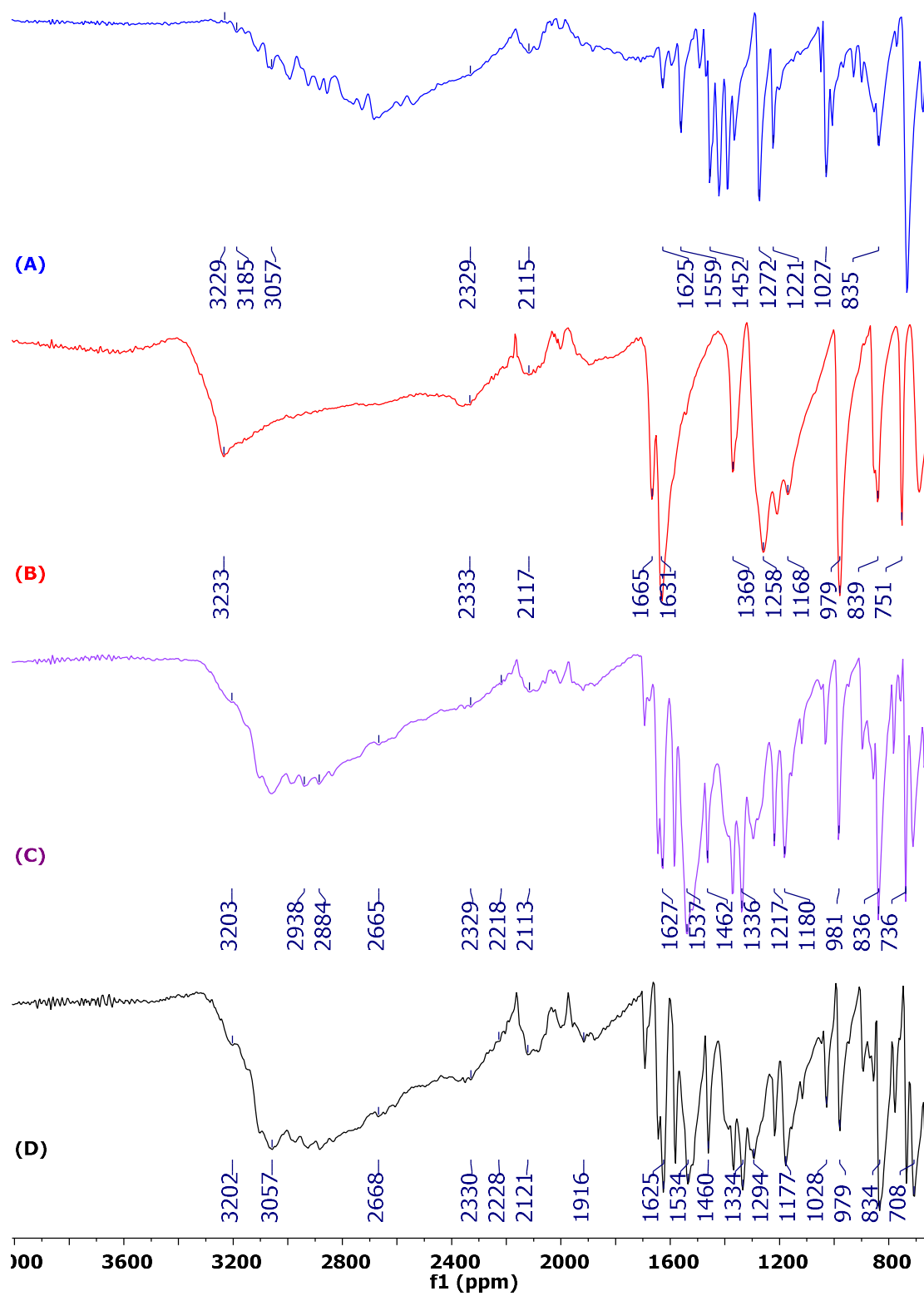


Figura A4. Espectros de IR para a) **MBI**, b) **ACA** c) sal molecular **10** molienda sin asistencia d) cristal de sal molecular **10**.

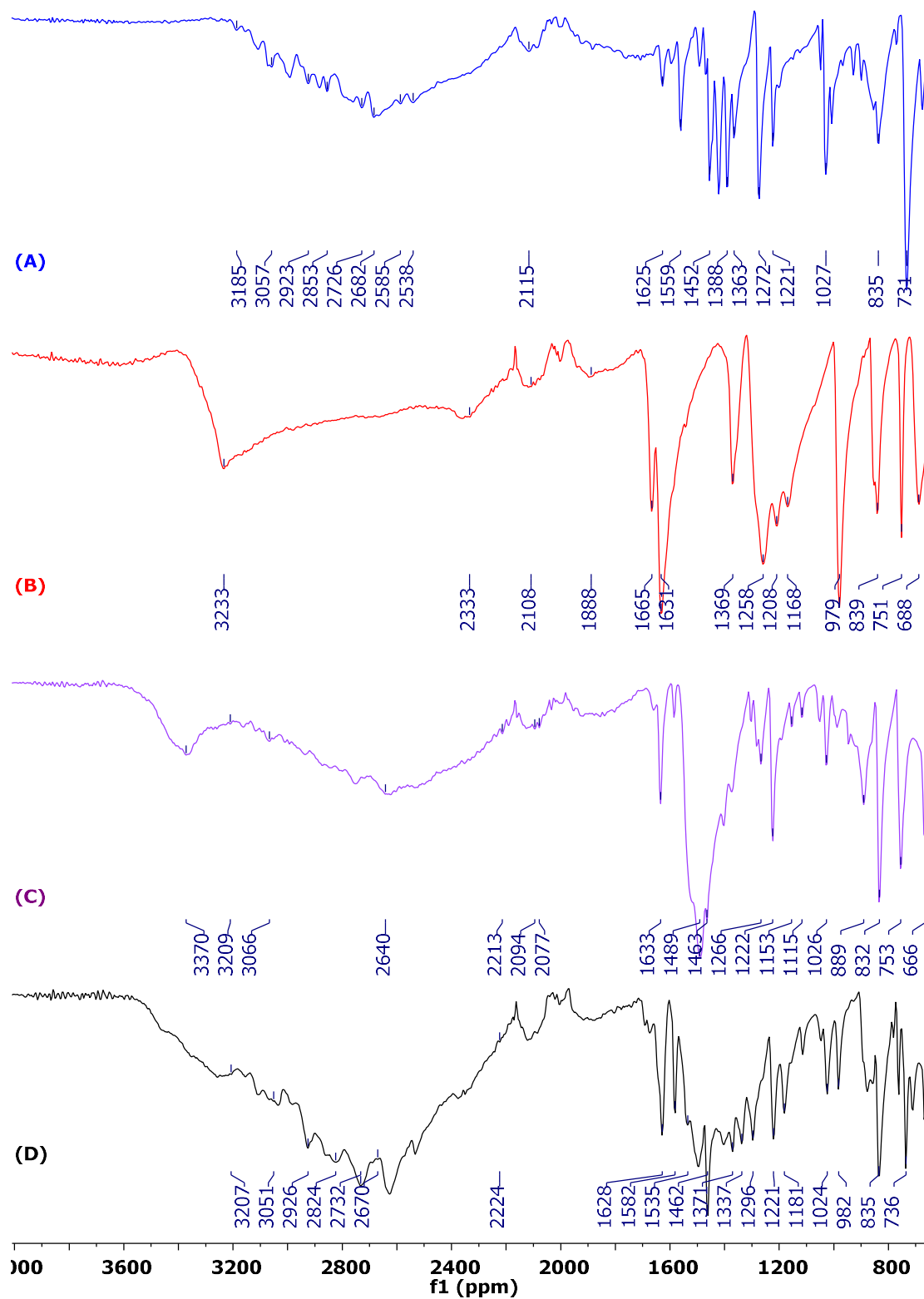


Figura A5. Espectros de IR para a) **MBI**, b) **ACA** c) sal molecular **11** molienda asistida d) cristal de sal molecular **11**.

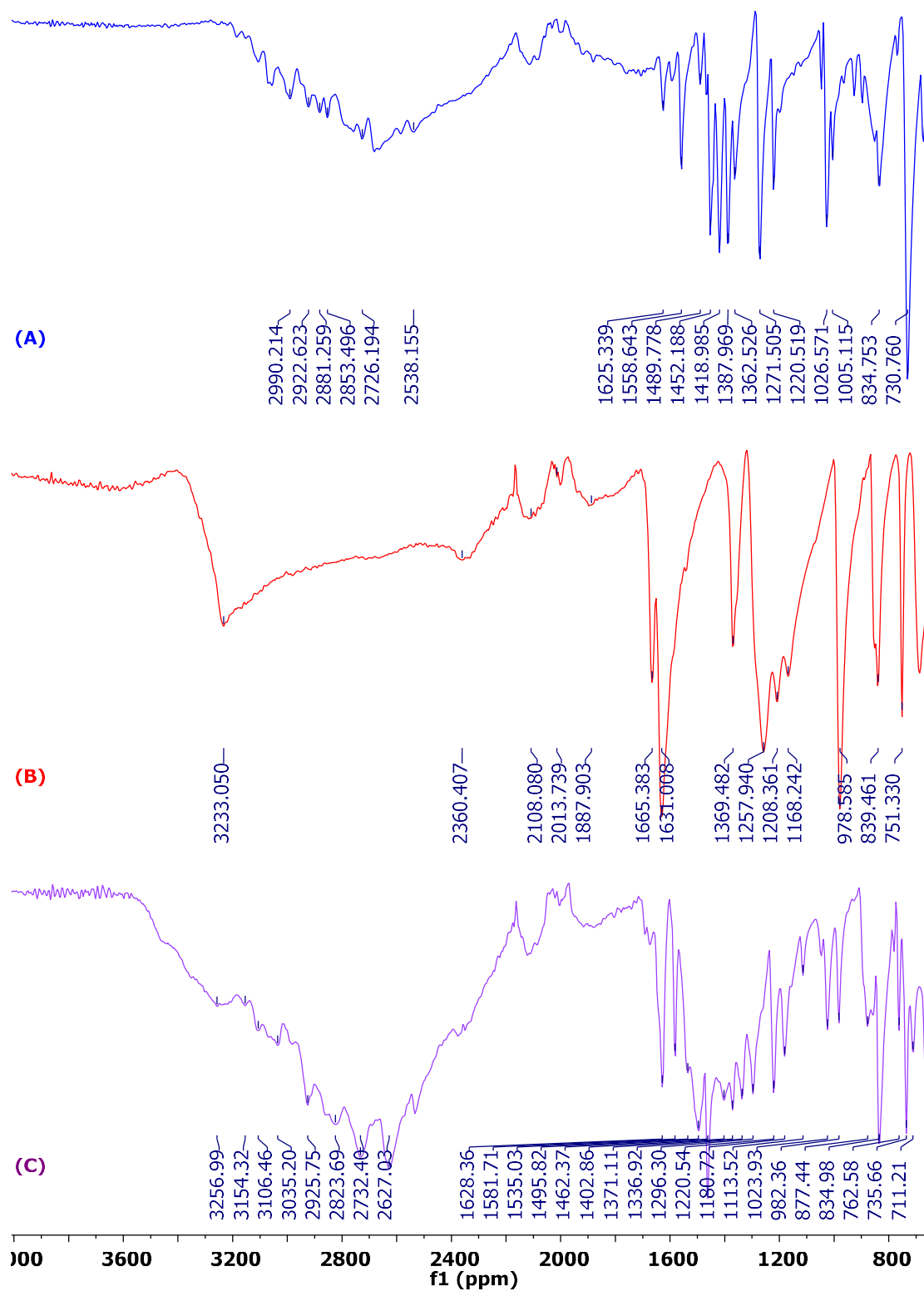


Figura A6. Espectros de IR para a) MBI, b) ACA c) cristal de sal molecular 12.

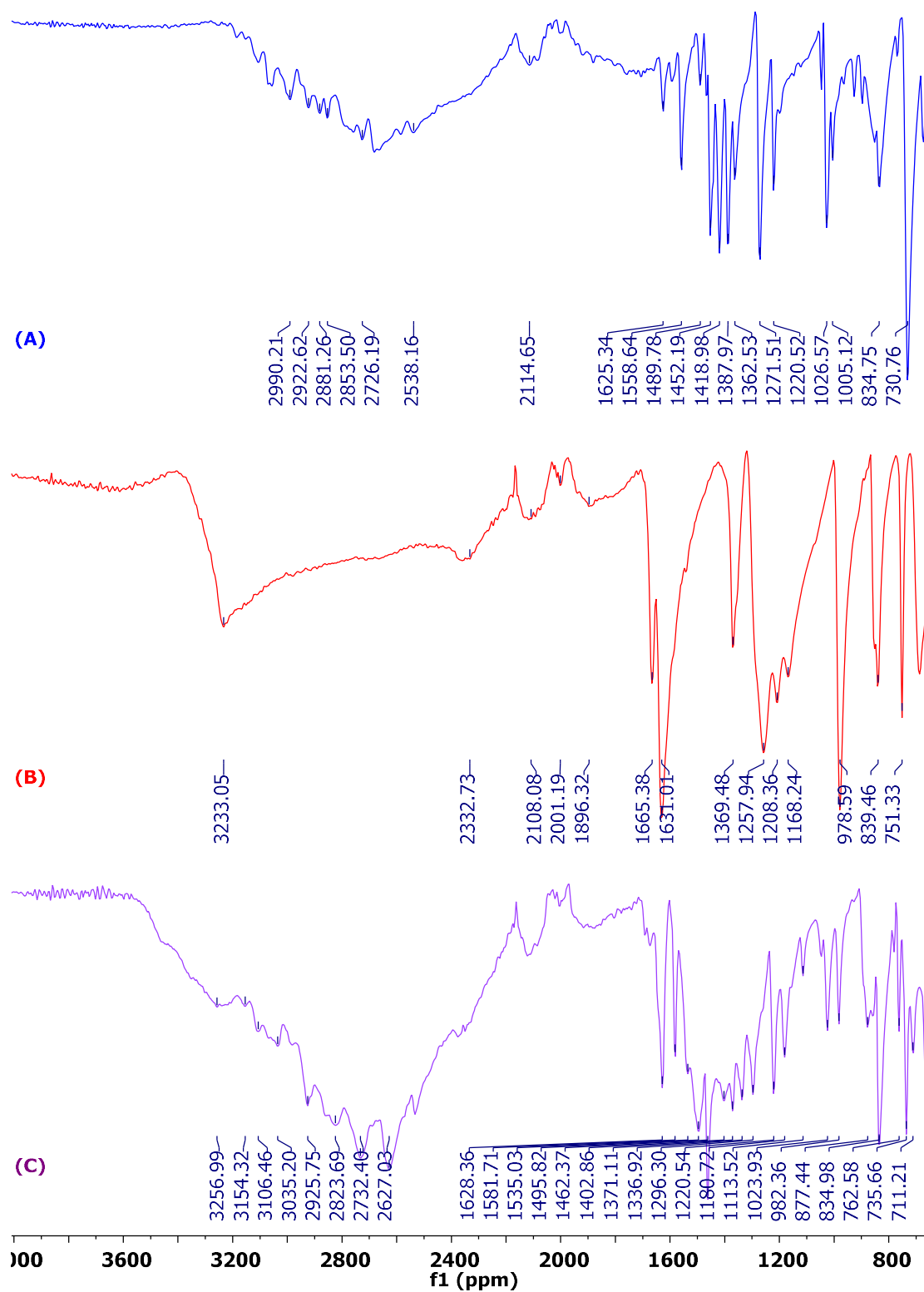


Figura A7. Espectros de IR para a) MBI, b) ACA c) cristal de sal molecular 13.

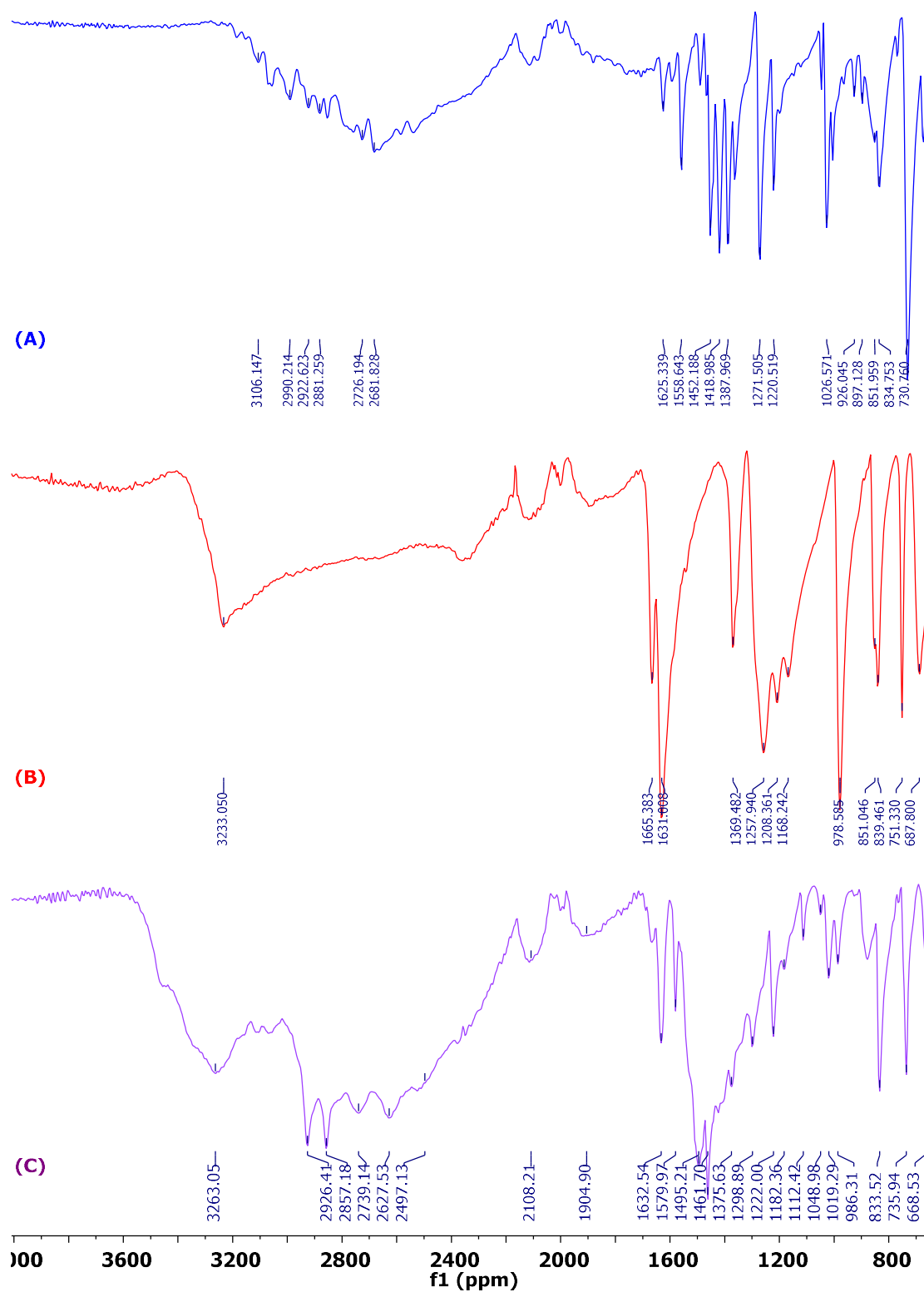


Figura A8. Espectros de IR para a) MBI, b) ACA c) cristal de sal molecular 14.

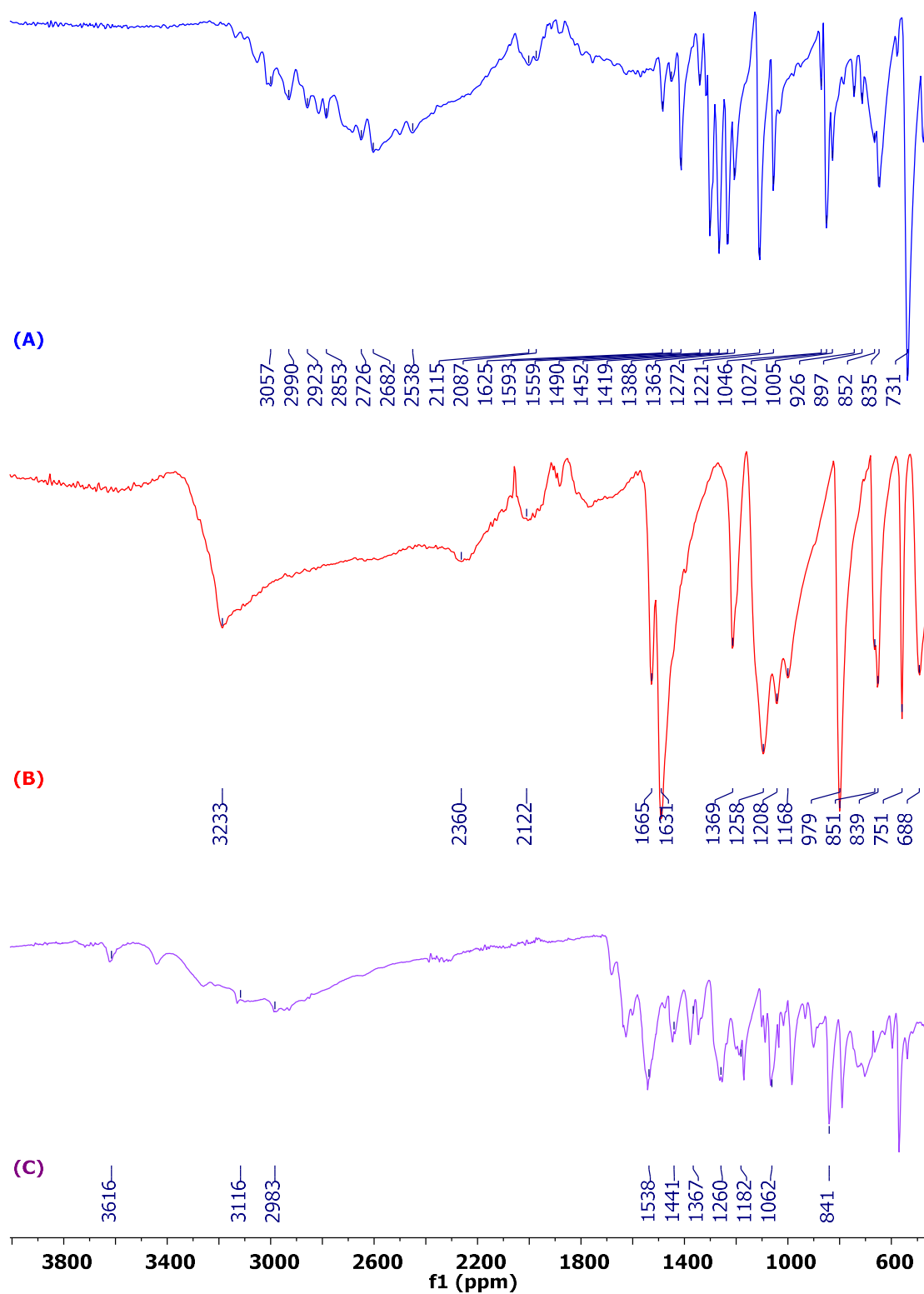


Figura A9. Espectros de IR para a) PDM, b) ACA c) cristal de sal molécula 15.

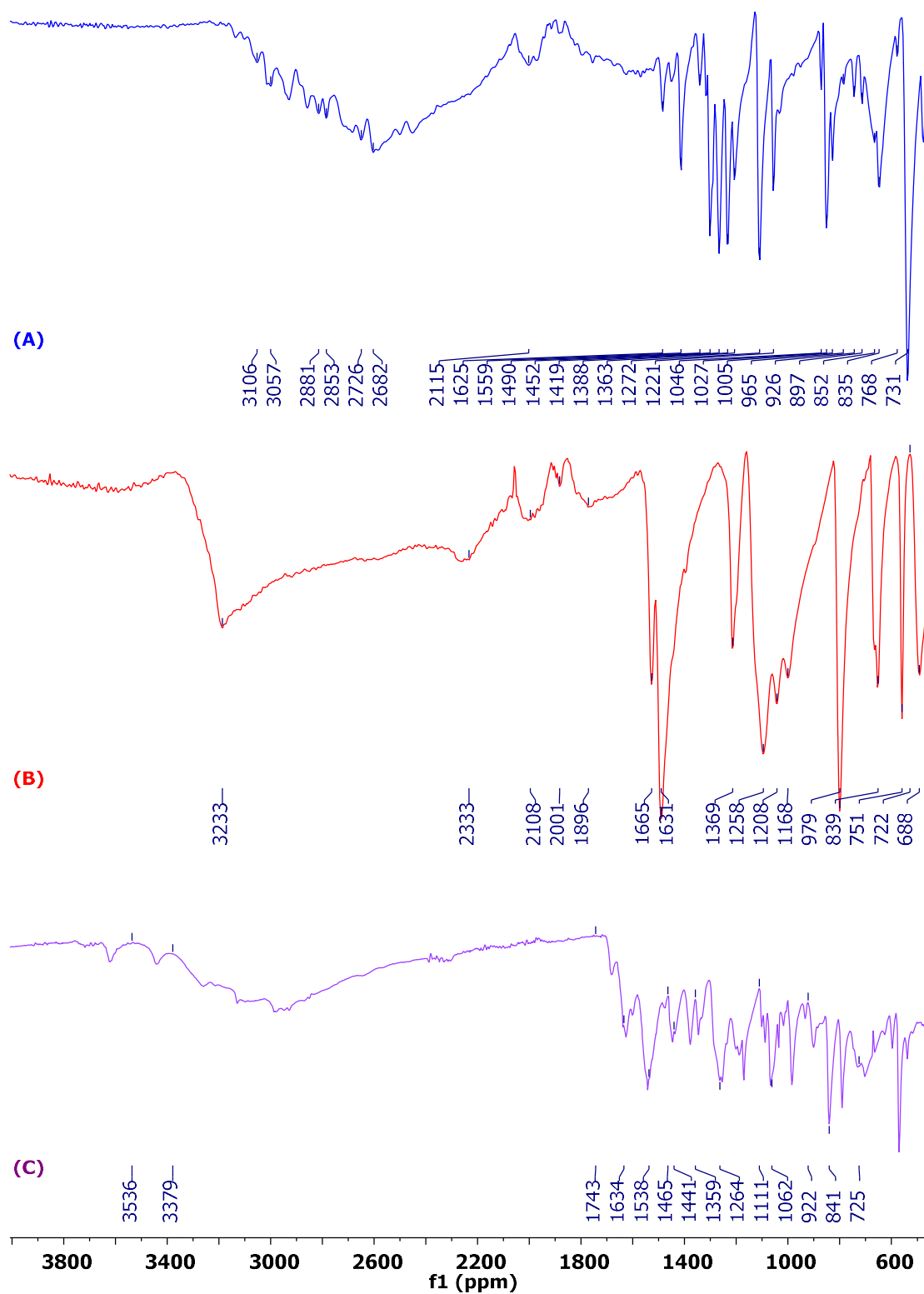


Figura A10. Espectros de IR para a) PDM b) ACA c) cristal de sal molécula 16.

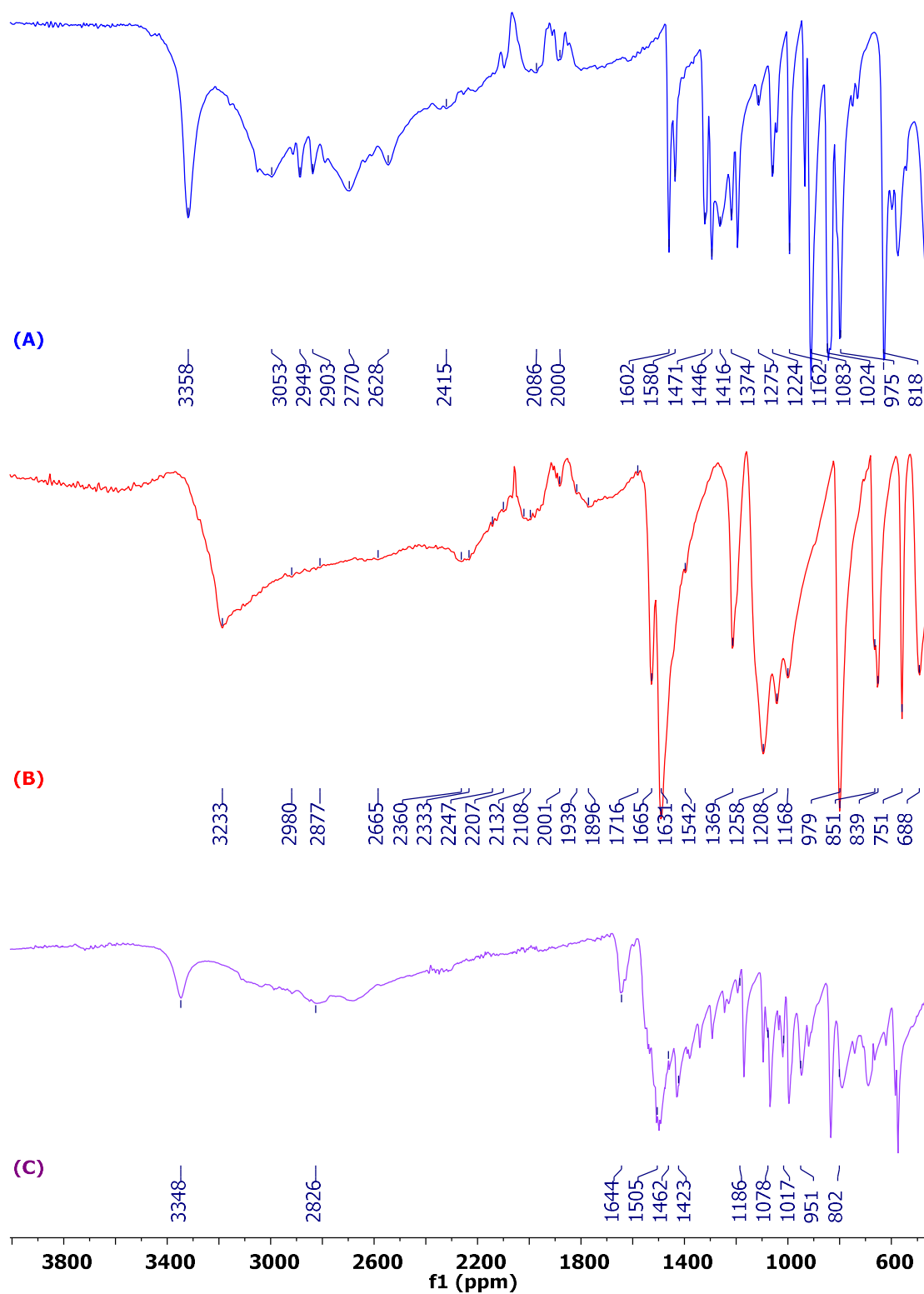


Figura A11. Espectros de IR para a) PDM b) ACA c) cristal de sal molécula 17.

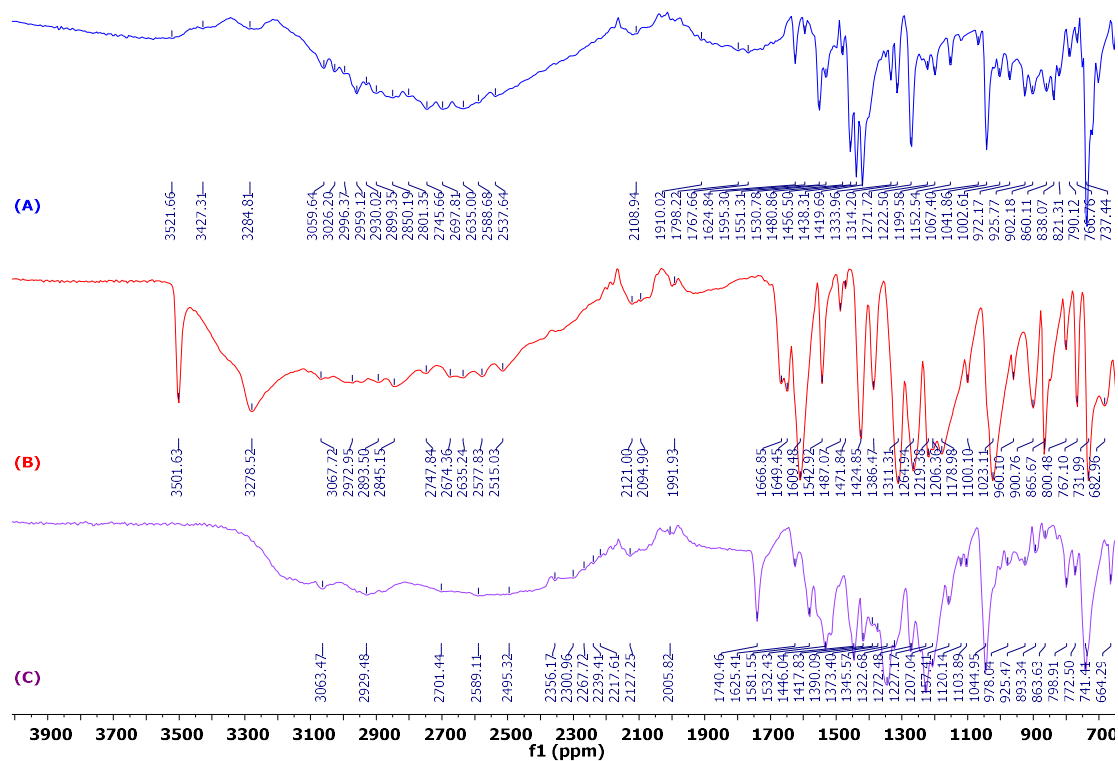


Figura A12. Espectros de IR para a) BBIG, b) AGA c) cristal de sal molecular 18.

Bibliografia

- ¹ Hofmann K. *The chemistry of heterocyclic compounds, imidazoles and derivatives part I* **1953**.
- ² Kolb H. C.; Sharpless K. B. *Drug. Discov. Today* **2003**, 8, 1128/.
- ³ Keppler B. K.; Wehe D.; Endres H.; Rupp W. *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 844.
- ⁴ Brédas J. L.; Poskin M. P. Delhalle J.; André J. M.; Chojnacki H. J. *Phys. Chem.* **1984**, 88, 5882.
- ⁵ Hofmann K. *The chemistry of heterocyclic compounds, imidazole and derivatives part I*. New York : Interscience Publishers, Inc.; **1953**.
- ⁶ Organ M.G.; Avola S.; Dubovyk I.; Hadei N.; Kantchev E.A.B.; O'Brien C.J.; et al. *Chem Eur J* **2006**, 12, 4749.
- ⁷ Catalano V.J.; Etogo A.O. *Inorg. Chem.* **2007**; 46, 5608.
- ⁸ Samantaray M.K.; Katiyar V.; Pang K.; Nanavati H.; Ghosh P. *J Organomet Chem* **2007**, 692, 1672.
- ⁹ Preethi N. Shinohara H. Nishide H. *Reactive Funct Polym* **2006**, 66, 851.
- ¹⁰ Le Poul N. Campion M. Douziech B. Rondelez Y. Le Clainche L. Reinaud O. et al. *Am Chem Soc* **2007**, 129, 8801.
- ¹¹ Bando T.; Sugiyama H. *Acc. Chem. Res.* **2006**; 39 935.
- ¹² De Luca L. *Curr Med Chem* **2006**, 13, 1.
- ¹³ Hamilton C.A.; *Pharmacol Ther.* **1992**, 54, 231.
- ¹⁴ Grimmett M.R.; *Imidazole and benzimidazole synthesis. Academic Press, Inc.* **1997**.
- ¹⁵ Gupta R. R.; Kumar M.; Gupta V. *Heterocyclic Chemistry II Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* **1999**.
- ¹⁶ Köhler P. *J. Parasitol.* **2001**, 31, 336.
- ¹⁷ De Risi C.; Pollini G. P.; Trapella C.; Peretto I.; Ronzoni S.; Giardina G. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1871.
- ¹⁸ Nacak S.; Dogruer D. S.; Sahin M. F. *Farmaco*, **1999**, 54, 768.
- ¹⁹ Baragatti B.; Biagi G.; Calderone V.; Giorgi I.; Livi O.; Martinotti E.; Scartoni V. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 20, 949.
- ²⁰ Debus H. *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, 107, 199.
- ²¹ Verma A.; Joshi S.; Singh D. *J. Chem.* **2013**, 1.
- ²² Tolomeu H. V.; Fraga C. A. M. *Molecules* **2023**, 28, 838.
- ²³ Daraji D. G.; Prajapati N.P.; Patel H. D. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, 56, 2299.

-
- ²⁴ Mullins R. J.; Azman A. M. *Tetrahedron Org. Chem. Ser.* **2007**, *26*, 407.
- ²⁵ Gupta R. R.; Kumar M.; Gupta V. *Heterocyclic Chemistry: volume II: Five-Membered Heterocycles*, **2013**.
- ²⁶ Khabnadideh S.; Rezaei Z.; Khalafi-Nezhad A.; Bahrinajafi R.; Mohamadi R.; Farrokhrooz A.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2863.
- ²⁷ Kalaria P.N.; Satasia S.P.; Avalani J.R.; Raval D.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 655.
- ²⁸ Moraski G.C.; Thanassi J.A.; Podos S.D.; Pucci M.J.; Miller M.J. *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 667.
- ²⁹ Lu B.; Lu F.; Ran L.; Yu K.; Xiao Y.; Li Z.; Dai F.; Wu D.; Lan G. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *119*, 505.
- ³⁰ Toja E.; Selva D.; Schiatti P. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 610.
- ³¹ Bender P.E.; Hill D.; Offen P.H.; Razgaitis K.; Lavanchy P.; Stringer O.D.; Sutton B.M.; Griswold D.E.; DiMartino M. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1169.
- ³² de Gaetano M.; Butler E.; Gahan K.; Zanetti A.; Marai M.; Chen J.; Cacace A.; Hams E.; Maingot C.; McLoughlin A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 80.
- ³³ Koh A.; Molinaro A.; Ståhlman M.; Khan M.T.; Schmidt C.; Mannerås-Holm L.; Wu H.; Carreras A.; Jeong H.; Olofsson L.E. *Cell* **2018**, *175*, 947.
- ³⁴ Adeyemi O.S.; Eseola A.O.; Plass W.; Atolani O.; Sugi T.; Han Y.; Batiha G.E.; Kato K.; Awakan O.J.; Olaolu T.D. *Parasitol. Res.* **2020**, *119*, 1925.
- ³⁵ Gupta P.; Hameed S.; Jain R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805.
- ³⁶ Jeanmart S.; Gagnepain J.; Maity P.; Lamberth C.; Cederbaum F.; Rajan R.; Jacob O.; Blum M.; Bieri S. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2009.
- ³⁷ B'bhatt H.; Sharma S. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1126.
- ³⁸ Park N. H.; Shin K. H.; Kang M.K. *Pharmacol. Ther.* **2017**, *10*, 488.
- ³⁹ Hu D. C.; Chen L. W.; Yang Y. X.; Liu J. C. *Inorg. Nano-Met. Chem.* **2018**.
- ⁴⁰ Keppler B.K.; Wehe D.; Endres H.; Rupp W. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 844.
- ⁴¹ Antonini I.; Claudi F.; Cristalli G.; Franchetti P.; Grifantini M.; Martelli S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 260.
- ⁴² Inoue T.; Shimozato O.; Matsuo N.; Mori Y.; Shinozaki Y.; Lin J.; Watanabe T.; Takatori A.; Koshikawa N.; Ozaki T. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2337.
- ⁴³ Shalmali N.; Ali M.R.; Bawa S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2017**, *18*.
- ⁴⁴ Kondaparla S.; Manhas A.; Dola V.R.; Srivastava K.; Pur S.K.; Katti S.B. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 204.
- ⁴⁵ Özkay Y.; Işıkdağ I.; İncesu Z.; Akalın G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3320.

-
- ⁴⁶ James D.A.; Koya K.; Li H.; Chen S.; Xia Z.; Ying W.; Wu Y.; Sun L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5164.
- ⁴⁷ Bellina F.; Guazzelli N.; Lessi M.; Manzini C. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 2298.
- ⁴⁸ Seo H.J.; Park E.-J.; Kim M.J.; Kang S.Y.; Lee S.H.; Kim H.J.; Lee K.N.; Jung M.E.; Lee M.; Kim M. S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6305.
- ⁴⁹ Yurkanis B. P. *Organic Chemistry.* **2014**.
- ⁵⁰ Deschamps J. R.; Cook J. M. Teng T. *CSD Communication*, **2008**.
- ⁵¹ Horiuchi S.; Kagawa F.; Hatahara K.; Kobayashi K.; Kumai R.; Murakami Y.; Tokura Y. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1308.
- ⁵² Toohey J. I.; Barker H. A. *J. Biol. Chem.* **1961**, *263*, 560.
- ⁵³ Akhtar J.; Khan A. A.; Ali Z.; Haider R.; Shahar Y. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 143.
- ⁵⁴ Carcanague D.; Shue Y. K.; Wunola M. A.; Uria-Nickelsen M.; Joubran C.; Abedi J. K.; Joubran C.; Jones J.; Kühler T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4300.
- ⁵⁵ Aghatabay N. M.; Somer M.; Senel M.; Dulger B.; Gucin F. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1069.
- ⁵⁶ Demirayak S.; Karaburun A. C.; Katagil I.; Uçucu U.; Beis R. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2005**, *180*, 1841.
- ⁵⁷ Locatelli A.; Cosconati S.; Micucci M.; Leoni A.; Marinelli L.; Bedini A.; Loan P.; Spampinato S. M.; Novellino E.; Chiarini A.; Budriesi R. *J. Med. Chem.* **2013**, *26*, 3866.
- ⁵⁸ Yadav G.; Ganguly S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 419.
- ⁵⁹ Gaba M.; Gaba P.; Uppal D.; Dhingra N.; Bahia M. S.; Silakari O.; Mohan C. *Acta Pharm. Sin. B*, **2015**, *5*, 337.
- ⁶⁰ Gaba M.; Mohan C. *Med. Chem. Res.* **2015**, *25*, 173.
- ⁶¹ Hoebrecker F. *Deut. Chem. Ges. Ber.* **1872**, *5*, 920.
- ⁶² Ibrahim H. A.; Raffat H. M. *Futur. J. Pharm. Sci.* **2020**, *6*, 41.
- ⁶³ Wright J. B.; *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 387.
- ⁶⁴ Preston P.N. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279.
- ⁶⁵ Alaqeel S. I. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *21*, 229.
- ⁶⁶ Singh P. V. A.; Singh C. N.; Pathan S. I.; Sukhwal P.; Singh C. T. P.; Singh G. P. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 485.
- ⁶⁷ Zhu J.; Zhang Z.; Miao C.; Liu W.; Sun W. *Tetrahedron.* **2017**, *25*, 3458.
- ⁶⁸ Shrivastava N.; Naim M.; Alam M.; Nawas F.; Ahmed S.; Alam O. *Arch. Pharm.* **2017**, *350*, 1.
- ⁶⁹ Wagner E. C. *Org. Synth.* 1939, *19*, 12.
- ⁷⁰ Tietze L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

-
- ⁷¹ Mukhopadhyay M.; Ghosh S.; Butcher R. J. *ARKIVOC*, **2010**, ix, 75.
- ⁷² Alkahtani H. M.; Abbas A. Y.; Wang S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1317.
- ⁷³ Hranjec M.; Horak E.; Tireli M.; Pavlovic G.; Karminski Z. G. *Dyes and Pigments* **2012**, 95, 644.
- ⁷⁴ Hranjec M.; Horak E.; Babic D.; Plavljanin S.; Srdovic Z.; Steinberg I.M.; Vianello R.; Perin, N. *New J. Chem.* **2017**, 41, 358.
- ⁷⁵ Mohanty S. K.; Khuntia A.; Yellsubbaiah N.; Ayyanna C.; Sudha B. N.; Karika M. S. *Beni-Suef univ. j. basic appl. Sci.* **2018**, 7, 646.
- ⁷⁶ Madawali I.M.; Das K. K.; Gaviraj E. N.; Kalyane N. V.; Shivakumas B. *J. Chem. Pharm. Res.* **2018**, 10, 76.
- ⁷⁷ Reddy V. M.; Reddy K. R. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 953.
- ⁷⁸ Wang Z. X.; Qin H. L. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 1001.
- ⁷⁹ Baldwin J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734.
- ⁸⁰ Madrzak L.I.; Borowiak R. A. *Heterocycl. Commun.* **2014**, 20, 177.
- ⁸¹ Steed J. W.; Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry* **2009**.
- ⁸² Algul O.; Duran N. *Asian J. Chem.* **2007**, 19, 3145.
- ⁸³ Cragg P. *A practical guide to supramolecular chemistry.* **2005**.
- ⁸⁴ Ariga K.; Kunitake T. *Supramolecular chemistry – Fundamental and applications advance textbook.* **2006**.
- ⁸⁵ Aitipamula S.; Et Al. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 2147.
- ⁸⁶ Grothe E.; Meekes H.; Vlieg E.; Horst J. H.; Gelder R. *Cryst. Growth Des.* **2016**, 16, 3237.
- ⁸⁷ Edwards A. J.; Mackenzie C. F.; Spackman P. R.; Jayatilaka D.; Spackman M. A. *Faraday Discuss.* **2017**, 203, 93.
- ⁸⁸ Griffen D. T. *Crystal chemistry* **2018**.
- ⁸⁹ Garratt P. J.; Ng Y. F.; Steed J. W. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 4501.
- ⁹⁰ Ilioudis C. A.; Tocher D. A.; Steed J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12395.
- ⁹¹ van der Waals D. *Die kontinuierität des gasförmigen und flüssigen Zustandes* **1881**.
- ⁹² Parseguian V. A. *van der Waals Forces: A Handbook for Biologists, Chemists, Engineers, And Physicists.* **2005**.
- ⁹³ Desiraju G. T. *Crystal Engineering.* **2011**.
- ⁹⁴ Metrangolo P.; Neukirch H.; Pilati T.; Resnati G. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 386.
- ⁹⁵ Hunter C. A.; Lawson K. R.; Perkins J.; Urch C. J. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 2.* **2001**, 651.
- ⁹⁶ Ma J. C.; Dougherty D. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303
- ⁹⁷ Berryman O. B.; Bryantsev V. S.; Stay D. P.; Johnson D. W.; Hay B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 48.
- ⁹⁸ Mascall M.; Armstrong A.; Bartberger M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6274

-
- ⁹⁹ Quinoñero D.; Garau C.; Rotger C.; Frontera A.; Ballester P.; Costa A.; Deyá P. M. *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 3389.
- ¹⁰⁰ Alkorta I.; Rozas I.; Elguero J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593.
- ¹⁰¹ Kim D.; Tarakeshwar P.; Kim K. S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1250.
- ¹⁰² Desiraju G. R.; Steiner T.; *The Weak Hydrogen Bond: in Structural Chemistry and Biology*. **2001**.
- ¹⁰³ Weber E.; Aoyama Y.; Caira M. R.; Desiraju G. R.; Glusker J. P.; Hamilton A. D.; Melendez R. E.; Nangia A. *Design of Organic Solids*. **1998**.
- ¹⁰⁴ Etter M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120.
- ¹⁰⁵ Groom C. R.; Bruno I. J.; Lightfoot M. P.; Ward S. C. *Acta Cryst.* **2016**, *B72*, 171.
- ¹⁰⁶ Desiraju G. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311.
- ¹⁰⁷ Desiraju G. R. *Nature*. **2001**, *412*, 397.
- ¹⁰⁸ Jeffrey G. A.; Wolfram S. *An introduction to Hydrogen Bonding*. **1997**
- ¹⁰⁹ Corpinot M. K.; Bučar D. K. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 1426.
- ¹¹⁰ Simard M.; Su D.; Wuest J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696.
- ¹¹¹ Wuest J. D. *Chem. Commun.* **2005**, 5830.
- ¹¹² Stahly G. P. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1007.
- ¹¹³ Kitaigorosky A. I. *Mixed Crystals*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1984**.
- ¹¹⁴ Stahly A. I. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *10*, 4213.
- ¹¹⁵ Dunitz J. D. *CrystEngComm*. **2003**, *4*, 506
- ¹¹⁶ Desiraju G. R. *CrystEngComm*. **2003**, *5*, 466.
- ¹¹⁷ Bond A. D. *CrystEngComm*. **2007**, *9*, 833.
- ¹¹⁸ Almarsson Ö.; Zaworotko M. *Chem. Commun.* **2004**, 1889.
- ¹¹⁹ Wohler F. *Annalen Chem. Pharm.* **1884**, *51*, 145.
- ¹²⁰ Ling A. R.; Baker J. L. *J. Chem. Soc.* **1893**, *63*, 1314.
- ¹²¹ Sakurai T. *Acta Cryst.* **1968**, *B24*, 403.
- ¹²² Vishweshwar P.; McMahon J. A.; Bis J. A.; Zaworotko M. J. *J. Pharm. Sci.*, **2006**, *95*, 499.
- ¹²³ Hickey M. B.; Peterson M. L.; Scoppettuolo L. A.; Morrisette S. L.; Vetter A.; Guzman H.; Remenar J. F.; Zhang Z.; Tawa M. D.; Haley S.; Zaworotko M. J.; Almarsson Ö. *Eur. Pharm Biopharm.* **2007**, *112*.
- ¹²⁴ Lopes D. J.; Lanza M.; Ferreira S. R. S. *Trends Food Sci. Technol.* **2021**. *110*, 13.

-
- ¹²⁵ Mazzeo P. P.; Carrarp C.; Monica A.; Capucci D.; Pelagatti P.; Bianchi F.; Agazzu S.; Careri M.; Raio A.; Carta M.; Menicucci F.; Belli M.; Michelozzi M.; Alessia B. *ACS Sustainable Chem. Enh.* **2019**, *21*, 17929.
- ¹²⁶ Chaaban J. H.; Dam J. K.; Skovby T.; Kiil S. *Org. Process. Res. Dev.* **2014**, *18*, 601.
- ¹²⁷ Al-Otaibi J. S.; Cheena M. Y.; Shyma M. Y.; Renjith T. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1197*, 719.
- ¹²⁸ Cherukuvada S.; Kaur R.; Guru T. N. *CrystEngComm.* **2016**, *18*, 8528.
- ¹²⁹ Gilli P.; Pretto L.; Bertolasi V.; Gilli G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 33.
- ¹³⁰ Cruz-Cabeza A. J. *CrystEngComm.* **2012**, *12*, 6362.
- ¹³¹ Cavanagh K. L.; Maheshwari C.; Rodriguez-Honedo N. *J. Pharm. Sci.* **2017**, *107*, 113.
- ¹³² Foster R. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 2135.
- ¹³³ Longuet- Higgins H. C. *Faraday Soc. Discuss.* **1965**, *40*, 7.
- ¹³⁴ Mulliken R. S. *J. Phys. Chem.* **1952**, *56*, 801.
- ¹³⁵ Basha M. T.; Alghanmi R. M.; Habeeb M. M.; Wafi N. M. *Phys. Chem. Liquids.* **2019**, *58*, 397.
- ¹³⁶ Majid A. A. A.; Saad H. A.; Alsuhaibani A. M.; Refat M. S.; Hegab M. S. *J. Mol. Liq.* **2021**, *325*, 115121.
- ¹³⁷ Mahmoud K. R.; Refat M. S.; Sharshar T.; Adam A. M. A.; Manaaa E. S. A. *JH. Mol. Liq.* **2016**, *222*, 1061.
- ¹³⁸ Rodrigues M.; Baptista B.; Almeida L. J.; Cruz S. *Int. J. Pharm.* **2018**, *547*, 404.
- ¹³⁹ Matthews C.J.; Broughton V.; Bernardinelli G.; Melich X.; Brand G.; Willis A. C.; Williams A. F. *New J. Chem.*, **2003**, *27*, 354.
- ¹⁴⁰ Verdan S.; Melich. X.; Bernardinelli G.; Williams A. F. *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, *11*, 1416.
- ¹⁴¹ Santra S.; Dogra S. K. *J. Mol. Struct.* **1999**, *478*, 169.
- ¹⁴² Mishra A.; Chaterjee S.; Krishnamoorthy G. J. *Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2013**, *260*, 50.
- ¹⁴³ Mishra A.K.; Dogra S.K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3587.
- ¹⁴⁴ Mishra A. K.; Dogra S. K. *J. Photochem.* **1985**, *31*, 333.
- ¹⁴⁵ Krishnamoorthy G.; Dogra S.K. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **1999**, *123*, 109.
- ¹⁴⁶ Sinha H. K.; Dogra S. K. *Spectrochim. Acta Part A-Mol. Biomol. Spectrosc.* **1985**, *41*, 961.
- ¹⁴⁷ Chetia B.; Iyer P.K. *Spectrochim. Acta Part A-Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, *81*, 313.
- ¹⁴⁸ Krishnamurthy M.; Phaniraj P.; Dogra S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1986**, *12*, 1917.
- ¹⁴⁹ Kulhánek J.; Bures F.; Pytela O.; Mikysek T.; Lucvik J. *J. Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 1604.
- ¹⁵⁰ Molina P.; Tarraga A.; Oton F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1171.
- ¹⁵¹ Lai M. Y.; Chen C. H.; Huang W. S.; Lin J. T.; Ke T. H.; Chen L. Y.; Tsai M. H.; Wu C. C. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2008**, *47*, 581.
- ¹⁵² Manoharan S.; Anandan S. *Dyes&Pigm.* **2014**, *105*, 223.

-
- ¹⁵³ Saltam G. M.; Dincalp H.; Kiran M.; Zafer C.; Erbas S. C.; *Mater. Chem. Phys.* **2015**, *163*, 387.
- ¹⁵⁴ Hranjec M.; Horak E.; Tireli M.; Pavlovic G.; Karminski-Zamola G. *Dyes&Pigm.* **2011**, *91*, 79.
- ¹⁵⁵ Hranjec M.; Horak E.; Babic D.; Plavljanin S.; Srdovic Z.; Steinberg I.M.; Vianello R.; Perin, N. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 358.
- ¹⁵⁶ Garai A.; Biradha K. *Cryst. Growth. Des.* **2019**, *19*, 4602.
- ¹⁵⁷ Braga D.; Grepioni F.; Orpen A. G. *Crystal Engineering: From Molecules and Crystals to Materials.* **1999**.
- ¹⁵⁸ Batchelor E.; Klinowski J.; Jones W. J. *Mater. Chem.* **2000**, *10*, 839.
- ¹⁵⁹ Balaban A. T.; Oniciu D.C.; Katritzky A. R. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 2777.
- ¹⁶⁰ Kspildev K. A.; Pedireddi V. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9177.
- ¹⁶¹ Ramkinkar S.; Biradha K. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 4969.
- ¹⁶² Shan N.; Bond A. D.; Jones W. *Cryst. Eng.*, **2002**, *5*, 9.
- ¹⁶³ Shattock T. R.; Kapildev K. A.; Peddy V.; Zaworotko M. J. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 4533.
- ¹⁶⁴ Badea G. L.; Radu G. L. *Introductory chapter: Carboxylic Acids Key Role in Life Sciences.* **2018**
- ¹⁶⁵ Desiraju G. R.; Sharma C. V. K. *Perspectives in Supramolecular Chemistry. The Crystal as a Supramolecular Entity.* **1996**.
- ¹⁶⁶ Kolotuchin S. V.; Fenlon E. E.; Wilson S. R.; Loweth C. J.; Zimmerman S. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2654.
- ¹⁶⁷ Melendez R. E.; Sharma C. V. K.; Bauer C.; Rogers R. D.; Zaworotko M. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2213.
- ¹⁶⁸ Sartori D.; Lewis T.; Breaud A.; Clarke W. *Clin. Biochem.* **2015**, *48*, 1283.
- ¹⁶⁹ Allen F. H.; Kennard O. *Chem. Des. Automat. News.*, **1993**, *8*, 31.
- ¹⁷⁰ Allen F. H. *Acta Crystallogr.*, **2002**, *B58*, 380.
- ¹⁷¹ Groom C. R.; Allen F. H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 662.
- ¹⁷² O'Brien P.J. *Chem. Biol. Interact.* **1991**, *80*, 1.
- ¹⁷³ Klinmal J. P. Mu D. *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, *63*, 299.
- ¹⁷⁴ Patai S.; Rappoport Z. *The Chemistry of Quinonoid Compounds.* **1988**.
- ¹⁷⁵ Zaman B.; Morita Y.; Toyoda J.; Yamochi H.; Saito G.; Yoneyama N.; Enoki T.; Nakasuji K. *Chem. Lett.*, **1997**, 729.
- ¹⁷⁶ Zaman B.; Tomura M.; Yamashita Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5987.
- ¹⁷⁷ Al-Ahmary K. M.; Habeeb M.M.; Al-Obidian A. H. *Spectrochim. Acta A.* **2018**, *196*, 247.
- ¹⁷⁸ Alam K.; Khan I.M. *Org. Electron.* **2018**, *63*, 7.
- ¹⁷⁹ Molčanov K.; Kojić P. B. *CrystEngComm.*, **2010**, *12*, 925.
- ¹⁸⁰ Zaman B.; Tomura M.; Yamashita Y. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 273.
- ¹⁸¹ Ishida H. *Acta Cryst.* **2004**, *E60*, 2005.

-
- ¹⁸² Gotoh K.; Ishida H. *Acta Cryst.* **2017**, E73, 1546.
- ¹⁸³ Rani T.D.; Rajkimas M.; Vinita G.; Mobika J.; Chandramohan A. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1200, 127045.
- ¹⁸⁴ Wen P. H. *Z. Kristallogr.* **2011**, 226, 103.
- ¹⁸⁵ Ojha B.; Das G. *J. Photochem. Photobiol.* **2010**, 211, 176.
- ¹⁸⁶ Ganduri R.; Swain D.; Cherukuvada S.; Guru R. T. N. *Cryst. Growth Des.* **2019**, 19, 1845.
- ¹⁸⁷ Lin F.; Jin S.; Tong K.; He H. Yu Y. *Acta Cryst.* **2011**, E67, o2592.
- ¹⁸⁸ Aakeroy C. B.; Wijethunga T. K.; Desper J. *New J. Chem.*, **2015**, 39, 822
- ¹⁸⁹ Aakeroy C. B.; Wijethunga T. K.; Abul H. M.; Desper J.; Moore C. *CrystEngComm.* **2014**, 16, 7218.
- ¹⁹⁰ Sosa-Rivadeneyra M.V.; Vasquez-Rios M. G.; Vargas-Olvera E.C.; Mendoza M. E.; Varela-Caselis J. L.; Meza-León R. L.; Sanchez-Guadarrama M. O.; Höpfl H. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1205, 127609.
- ¹⁹¹ Sosa-Rivadeneyra M. V.; Venkatesan P.; Flores-Manuel F.; Bernes S.; Höpfl H.; Cerón M.; Thamotharan S.; Percino M. J. *CrystEngComm.* **2020**, 22, 6645.
- ¹⁹² Goetz K. P.; Verlumen D.; Payne M. E.; Kloc C.; McNeil L. E.; Jurchescu O. D. *J. Mater. Chem. C.* **2014**, 2, 3065.
- ¹⁹³ Hossain M.A.; Linares J.M. Powell D.; Bowman J. K. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 2936.
- ¹⁹⁴ Lee K.H.; Hong J. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6083.
- ¹⁹⁵ Hennrich G.; Sonnenschein H.; Reschgenger U. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 2805.
- ¹⁹⁶ Lorenz H.; Capla F.; Polenske D.; Elsner M. P.; SeidelMorgenstern A. *J. Univ. Chem. Tech. Met.* **2007**, 42, 5.
- ¹⁹⁷ McConnell O.; Bach II A.; Balibar C.; Byrne N.; Cai Y.; Carter G.; Chlenov M.; Di L.; Fan K.; Goljer I.; He Y.; Herold D.; Kagan M.; Kerns E.; Koehn F.; Kraml C.; Marathias V.; Marquez B.; McDonald L.; Nogle L.; Petucci C.; Schlingmann G.; Tawa G.; Tischler M.; Williamson R. T.; Sutherland A.; Watts W.; Young M.; Zhang M.-Y.; Zhang Y.; Zhou D.; Ho D. *Chirality.* **2007**, 19, 658.
- ¹⁹⁸ Springuel G.; Leyssens T. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 7.
- ¹⁹⁹ Harmsen B.; Leyssens T. *Cryst. Growth Des.* **2018**, 18, 1.
- ²⁰⁰ Palacios R. C. J.; Mendoza A. Sosa R. M. Bernés S. *Acta Cryst.* **2023**. E79, 562.
- ²⁰¹ Stoe & Cie (2018) X-Area and X-RED32, Stoe & Cie, Darmsstadt, Germany.
- ²⁰² Sheldrick D. *Acta Cryst.*, 2015, C71, 3.