



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA

**“ESTUDIO SUPRAMOLECULAR DE SALES ORGÁNICAS
DERIVADAS DE QUINONAS Y EL 1,4-
DIAZABICICLO[2.2.2]OCTANO”**

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN QUÍMICA

PRESENTA

JENNYE MONTES PÉREZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. MARÍA OBDULIA SÁNCHEZ GUADARRAMA

ASESORA DE TESIS

DRA. MARTHA VIRGINIA SOSA RIVADENEYRA

Julio 2023

*A mi madre,
por su cariño, su apoyo moral
y económico.*

A mi padre, por todo su apoyo.

*A mis hermanos,
por su apoyo moral,
y su apoyo incondicional.*

*A mis amigos,
por siempre apoyarme
y escucharme, durante todo este tiempo.*

*A mis compañeros de laboratorio,
por ampliar mi visión.*

AGRADECIMIENTOS

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al cuerpo académico que contribuyeron a mi formación profesional, gracias.

Le agradezco profundamente a mi tutora la Dra. María Obdulia Sánchez Guadarrama, por la oportunidad de desarrollar este trabajo de tesis, por todos los nuevos conocimientos transmitidos, por su dedicación y paciencia, sin sus palabras y correcciones precisas no hubiese podido llegar a esta instancia tan anhelada. De la misma manera por el tiempo invertido y por toda la excelencia académica que me ha brindado. Gracias por su guía y todos sus consejos

De igual manera, externo mi más sincero agradecimiento a la Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra, por permitirme trabajar en su laboratorio, por todos los conocimientos transmitidos durante mi estancia en la misma, por su excelencia académica, así como, por su gran orientación hacia la presente tesis.

A los miembros del jurado, Dra. Adriana Hernández Calva, M.C. Armando Cortés Lozada y M.C. Alejandra Castro Lino, por las correcciones, asesoramiento y su valiosa aportación de conocimientos en la presente.

Agradezco a mis padres Anita Pérez Rosales y Juan Montes Escarcega, por estar y contribuir en mi crecimiento personal y académico, así mismo, por el apoyo moral y financiero, que se me ha otorgado durante todos estos años de estancia académica. De igual manera, por brindarme el apoyo desde los primeros inicios en los que me empecé a incursionar en esta hermosa y admirable área de ciencias naturales la "Química". Le agradezco a mis hermanos, Areli, Haydee, Nancy y Juan, por todo este apoyo incondicional, los consejos otorgados tanto en el área personal como académica.

A mis amigos por el apoyo brindado.

ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras.....	III
Índice de tablas.....	V
Lista de abreviaturas.....	VI
Compuestos sintetizados	VII
Resumen.....	1
1. Introducción.....	2
2. Antecedentes.....	6
2.1 Química Supramolecular.....	7
2.1.1. Principales interacciones no covalentes.....	11
2.1.1.1. Interacciones ion-ion.....	12
2.1.1.2. Interacciones ion-dipolo.....	12
2.1.1.3. Interacciones dipolo-dipolo.....	13
2.1.1.3.1 Enlace de Hidrógeno.....	13
2.1.1.4. Interacciones π - π	16
2.2. La Química Supramolecular y la Ingeniería de Cristales.....	18
2.2.1 Crecimiento de cristales.....	20
2.2.1.1 Estructura cristalina.....	23
2.2.2 Polimorfismo.....	26
2.2.3 Sales y co-cristales.....	28
2.2.4 Método de obtención de cocristales.....	31
2.2.4.1 Molienda sin disolvente.....	31
2.2.4.2 Molienda asistida con gotas de disolvente.....	32
2.2.4.3 Evaporación lenta de disolvente.....	32
2.2.4.4 Cristalización por el método de pasta (Slurry).....	33
2.2.5 Técnicas de caracterización de co-cristales.....	33
2.2.5.1 Espectroscopía Infrarroja (IR).....	34
2.2.5.2 Difracción de rayos X de polvos (DRXP)	34
2.2.5.3 Cristal única de difracción de rayos X (DRXCU).....	34
2.2.5.4 Calorimetría diferencial de barrido.....	35
2.2.5.5 Análisis termogravimétrico.....	35
2.2.6 Ferroelectricidad.....	36

2.2.6.1 Cristales orgánicos ferroeléctricos.....	36
2.2.6.2 Ferroelectricidad en cocristales neutros.....	39
3. Hipótesis y justificación.....	43
3.1 Hipótesis.....	43
3.2 Justificación.....	44
4 Objetivos.....	44
4.1 Objetivo general.....	44
4.2 Objetivos específicos.....	44
5. Sección experimental.....	45
5.1 Reactivos.....	45
5.2 Materiales.....	45
5.3 Equipo utilizado en la caracterización de las nuevas fases sólidas.....	45
5.3.1 Análisis de difracción de rayos X de polvos.....	46
5.3.2 Análisis de difracción de rayos X de cristal único.....	46
5.3.3 Análisis termogravimétrico y de calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC).....	46
5.3.4 Espectroscopía en el Infrarrojo.....	46
5.4 Preparación de las nuevas fases sólidas.....	47
5.4.1 Molienda.....	47
5.4.1.1 Molienda asistida con gotas de disolvente.....	47
5.4.2 Cristalización por evaporación lenta de disolvente.....	48
5.4.2.1 Preparación de [(DHB)(HDABCO)₂]\cdot4H₂O (1)	48
5.4.2.2 Preparación de [(H₂DABCO)(LD)]\cdotH₂O (2)	49
6. Resultados y discusión.....	50
6.1 Cálculos del Δ Pka (Δ pka= pka [base protonada]- pka [ácido]).....	50
6.2 Caracterización por infrarrojo (IR).....	50
6.3 Caracterización por difracción de rayos X de polvos (DRXP).....	53
6.4 Caracterización por difracción de rayos X de cristal único (DRXCU) y análisis supramolecular.....	55
6.4.1 Análisis supramolecular para el compuesto [(HDABCO₂)(DHB)]\cdot4H₂O (1)	56
6.4.2 Análisis supramolecular para el compuesto [(H₂DABCO)(LD)]\cdotH₂O (2)	57
6.5 Caracterización por TGA-DSC.....	61
7. Conclusiones.....	63

Índice de figuras

Figura 1. Ejemplo de molécula anfitrión	9
Figura 2. Modelo de cerradura-llave.	9
Figura 3. Ejemplo de interacción ion-ion en la sal [(Diazabicyclooctano)][Fe(CN) ₆].	12
Figura 4. Interacciones tipo ion-dipolo.	13
Figura 5. Tipos de interacciones dipolo-dipolo.....	13
Figura 6. Interacciones de tipo donante- aceptor.	14
Figura 7. Tipos de geometrías del enlace de hidrógeno.	15
Figura 8. Tipos de geometrías en apilamientos	17
Figura 9. Ejemplo de sintones supramoleculares.	19
Figura 10. Clasificación de sintones supramoleculares.....	20
Figura 11. Proceso de crecimiento de un cristal.	21
Figura 12. Crecimiento termodinámicamente estable.	22
Figura 13. Anatomía de un descriptor gráfico.....	25
Figura 14. Ejemplo de motivos gráficos.	26
Figura 15. Variaciones de polimorfos basadas en el concepto de sintón molecular	27
Figura 16. Tipos de polimorfos:	28
Figura 17. Clasificación de sólidos moleculares	29
Figura 18. Tipo de apilamientos de cocristales.	37
Figura 19. Transición neutra a iónica en complejos de transferencia.	38
Figura 20. Tipos de transferencia de carga.	39
Figura 21. Estructura molecular del dímero Lawsone.	40
Figura 22. Moléculas formadoras de aductos con el reactivo de Lawsone.....	41
Figura 23. Diferentes empaquetamientos del dímero de Lawsone;	42

Figura 24. Método de molienda de la 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (H ₂ DHB) y el 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO).....	47
Figura 25. Método de molienda asistida con gotas de disolvente de la 2,2-bi (3-hidroxi-1,4-naftaquinona (H ₂ LD) y el ,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO).....	47
Figura 26. Espectro de Ir de la sal [(HDABCO) ₂ (DHB)]•4H ₂ O (1), comparado con los de sus materias primas H ₂ DHB y DABCO.....	52
Figura 27. Espectro de ir de la sal [(H ₂ DABCO)(LD)] H ₂ O (2) obtenida por cristalización y por molienda asistida con acetonitrilo, comparado con los de sus materias primas H ₂ LD y DABCO.....	53
Figura 28. Patrones de difracción de rayos X de polvos simulados del compuesto [(HDABCO) ₂ (DHB)]•4H ₂ O (1).....	54
Figura 29. Diagrama de difracción de rayos X, PRODUCTO [(H ₂ DABCO) (LD)]•H ₂ O (2)..	54
Figura 30. Fragmentos de la estructura cristalina de [(HDABCO ₂) (DHB)], H ₂ O (1).....	57
Figura 31. (a) y (b) Fragmentos de la estructura cristalina de [(H ₂ DABCO) (LD)]•H ₂ O	58
Figura 31. (c) Arreglo dimensional 3D resultado de ineraccion de contactos π-π	59
Figura 32. (a) Curva termogravimétrica de [(H ₂ DABCO) (LD)]•H ₂ O (2).....	61
Figura 32. (b) y (c) Curvas termogavimetricas de materias primas (b) DABCO y (c) LD...	62

Índice de tablas

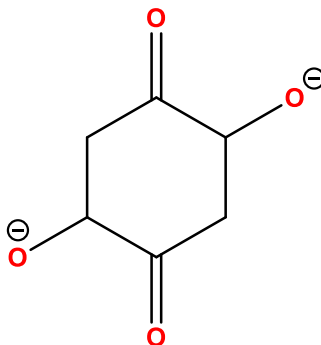
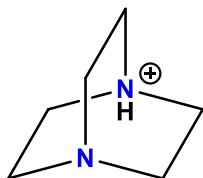
Tabla 1. Interacciones de tipo no covalente más importantes en sistemas supramoleculares.	11
Tabla 2. Clasificación de los enlaces de hidrógeno.	16
Tabla.3. Valores de pka y Δpka calculados	50
Tabla 4. Datos de espectroscopía de infrarrojo de (1), (2) y las materias primas	51
Tabla 5. Datos cristalográficos de las sales (1) y (2).	56
Tabla 6. Parámetros geométricos para interacciones seleccionadas enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares en la estructura cristalina de (1) y (2).	60

Lista de abreviaturas

A°	Ángstrom
A	Aceptor de Hidrógeno
(A y B)	Sitio activo A y B
β	Saturación de soluto en una disolución
D	Donante de Hidrógeno
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DRXCU	Difracción de rayos X de cristal único
DABCO	1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano
IR	Espectroscopía de infrarrojo
SCXRD	Difracción de rayos X de monocristal
KJ mol⁻¹	Kilo Joules por mol
TGA	Análisis termogravimétrico
Mol	Mol
Mmol	Milimol (es)
LUMO	Orbital desocupado de menor energía
HOMO	Orbital ocupado de mayor energía
Ph	Potencial de hidrógeno
T_s	Temperatura de solidificación
ΔF_v	Energía libre volumétrica
ZM	Zona metaestable

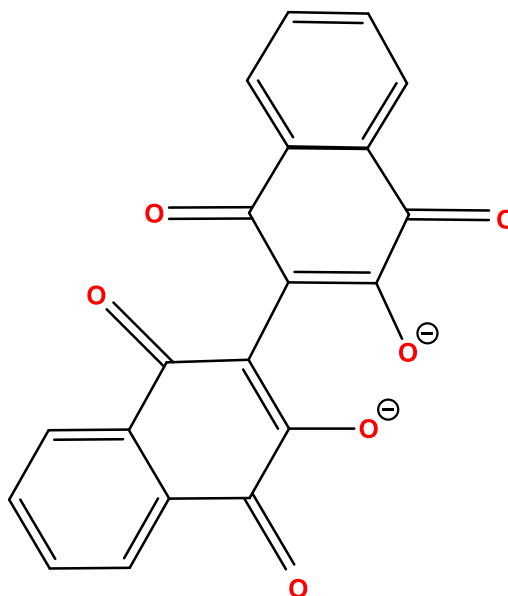
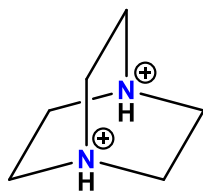
Compuestos sintetizados

2



4 H₂O

[(DHB) (HDABCO)] 4 H₂O



H₂O

[(H₂DABCO) (LD)] H₂O

[VII]

Resumen

En este trabajo de tesis se presenta la síntesis de dos sales orgánicas, asimismo, su estudio supramolecular. La síntesis se llevó a cabo mediante una técnica amigable con el ambiente como es la mecano-síntesis. Se probaron las técnicas de molienda sin disolvente y molienda asistida con gotas de disolvente. Las gotas de disolvente utilizadas en la molienda actuaron como catalizador permitiendo la formación de las sales cristalinas, este proceso tuvo la finalidad de obtener compuestos con menos o nulas trazas de impurezas ya que todos los reactivos se consumen promoviendo un alto rendimiento de productos debido al uso nulo o mínimo de disolventes característica de esta técnica. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas como Infrarrojo (IR), Difracción de Rayos X de polvos (DRXP) y de cristal único (DRXCU), así como, por análisis térmicos (DSC-TGA).

1. Introducción.

Toda la materia viva e inerte que nos rodea está constituida por átomos, la unión de dos o más átomos produce la formación de compuestos y moléculas, quienes son las responsables de procesos biológicos, fisiológicos, fisicoquímicos naturales y sintéticos, etc. La formación de moléculas sucede a partir de enlaces y, entre ellas, se presentan distintos tipos de interacciones, las cuales pueden ser de carácter covalente o no-covalente. Cuando estas interacciones tienen lugar entre los átomos de las moléculas individuales de estudio, es decir dentro de la misma molécula, se dice que son fuerzas intramoleculares pero, si la fuerza de atracción se genera entre moléculas vecinas, entonces se dice que son intermoleculares y ambas afectan de manera significativa las propiedades de la materia.¹

Las interacciones intermoleculares de tipo no covalentes tienen una amplia variedad de efectos atractivos y repulsivos que se clasifican de acuerdo con su energía de enlace, la cual, depende del medio en el que se lleve a cabo, así como de la naturaleza de las moléculas participantes que propician a una interacción efectiva; estas dependerán de las propiedades de cada interacción, es decir, si es direccional o no direccional. Las interacciones de tipo intermoleculares son energéticamente más débiles que las interacciones intramoleculares.

A continuación, se describen las interacciones más importantes clasificadas de acuerdo con su nivel de energía de enlace. La interacción con mayor energía es la de tipo ion-ion con una energía de enlace de aproximadamente 200-300 kJ mol⁻¹. La interacción que continúa en fuerza es la ion-dipolo, ésta tiene una energía de enlace que oscila entre 50-200 kJ mol⁻¹ y se da entre iones y moléculas polares. En este tipo de interacción también incluye el enlace coordinado y el enlace coordinado dativo, que tienen una naturaleza de carácter electrostático. La interacción de tipo dipolo-dipolo se da entre especies que tienen un rango de energía que oscila de 5-50 kJ mol⁻¹.² Un tipo especial de interacción dipolo-dipolo

¹ Chang, R. College, W. Química 7ma. Ed.: *McGraw-Hill*: México, **2002**, pp. 417-421.

² (a) Jonathan, W. S.; David, R. T.; Karl, J. W. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons; England, **2007**, pp 17. (b) Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry* 2nd. Ed.: Wiley and Sons: UK, **2009**, pp. 27-36.

es el enlace de hidrógeno, formado entre un átomo de hidrógeno unido covalentemente a un átomo electronegativo como O, N, F, etc., que es atraído o que interacciona débilmente con otro átomo electronegativo de una molécula adyacente. La interacción se escribe como; $A-H \cdots B$ o $A-H \cdots A$, A y B representan O, N o F; A-H es una molécula y B es parte de otra molécula; y la línea punteada representa el enlace de hidrógeno.³

Otro tipo de interacciones, de menor energía, son las que ocurren en los anillos aromáticos, también llamadas de tipo π - π , donde su rango energético abarca de 0-50 kJ mol⁻¹. Este tipo de interacción, tiene dos clasificaciones: una en la que interacciona cara-cara y otra donde la interacción es borde-cara. Estas interacciones son dadas entre anillos aromáticos deficientes en electrones y otros ricos en electrones. Por último, se mencionará a las interacciones tipo Van der Waals, éstas surgen de la interacción de una nube de electrones por la proximidad de un núcleo de nube adyacente dando como resultado una atracción no direccional débil y se encuentran por debajo de 5 kJ mol⁻¹.

Entre los beneficios que pueden aportar las interacciones antes mencionadas son los que incurren en las propiedades estructurales, propiedades geométricas y de orientación.⁴ Sin embargo, en estudios más recientes se ha demostrado que no solo el enlace de hidrógeno está presente en la formación de reconocimiento molecular, sino que, dentro del enlace no covalente, también están presentes las interacciones de apilamiento tipo π - π , interacciones C-H- π /CH₂- π /CH₃- π , interacciones por transferencia de carga e interacciones donador-aceptor.⁵

Los enlaces de hidrógeno, así como, las interacciones de apilamiento, transferencia de carga y donante-aceptor, tiene la finalidad de diseñar de manera detallada, la obtención de moléculas objetivo a partir del uso de propiedades supramoleculares, es decir, a partir del reconocimiento molecular, autoensamblaje, autoorganización, autorreplicación y complementariedad cinética y termodinámica.⁶

³ Chang, R. College, W. **Química** 7ma. Ed.: McGraw-Hill.: México, **2002**, pp.419.

⁴ Büergi, H.B.; Dunitz, J. D. *Structure Correlation* 1 st. Ed.: Wiley and Sons: New York, **1994** pp. 431-432.

⁵ Jin, S.; Lin, Z.; Wang, D. *J. Chem. Crystallogr.* **2015**, 45, pp.159-168.

⁷ Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry* 2nd. Ed.: Wiley and Sons: UK, **2009**, pp.50-51.

A partir de la sintonización de técnicas observadas en la naturaleza anfitrión-huésped, en la actualidad se obtienen nuevos agregados moleculares llamados co-cristales, los cuales, pueden ser de tipo unidimensional, bidimensional (2D) y tridimensional (3D). Estos se han diseñado para aplicarlos en medicina y en ciencia de materiales donde, en esta última área, uno de los objetivos principales es predecir el empaquetamiento de cristales, así como, el diseño de cristales con propiedades predeterminadas y lograr la manipulación de distintas propiedades como las piezoeléctricas, ópticas y ferroeléctricas, obteniendo nuevos materiales con diferentes aplicaciones tecnológicas.

Un cocrystal es definido como “cristales que están compuestos por dos o más moléculas discretas que guardan una relación estequiométrica y se unen mediante interacciones no covalentes”.⁷

El diseño de cocrystal, está fundamentado, en la ingeniería de cristales. Esta área es la encargada de la comprensión de interacciones intermoleculares y el empaquetamiento generado en los cristales, lo que permite generar una nueva materia cristalina,⁸ construida a partir del conocimiento y consideración del efecto electrónico, del efecto estérico y del topológico, así como, de las interacciones intermoleculares, que tienen la capacidad de construir bloques,⁹ éstos son conocidos, también, como tectones moleculares y utilizan el principio de sintón molecular. Definiendo como sintón molecular, a la unidad estructural dentro de una súper molécula que puede formarse o ensamblarse mediante técnicas sintéticas conocidas que implican interacciones intermoleculares. Dicha formación se logra a partir del uso de la retrosíntesis de la química supramolecular, donde se pueden fragmentar las estructuras cristalinas en sintones supramoleculares, esta técnica permite formular estrategias de diseño molecular.⁹ Uno de estos diseños recae en los grupos de ácidos carboxílicos, amidas y alcoholes. Para obtener mejores resultados en el diseño de estos co-cristales, se puede recurrir a la utilización de homosintones o heterosintones, la aplicación de un sintón u otro permite predecir la geometría y el producto final del co-cristal, así, el uso de un homosintón, produce como producto final grupos funcionales como los dímeros de ácido carboxílico o dímeros de amidas. Mientras que los heterosintones

⁷ Guo, M.; Sun, X.; Chen, J.; Cai, Ting. *Acta Pharm. Sin. B.* **2021**, 11, pp. 2537-2564.

⁸ Mukherjee, A. *Cryst. Growth Des.* **2015**, 15, pp. 3076-3085.

⁹ Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry* 2nd. Ed.: Wiley and Sons: UK, **2009**, pp. 442-443.

generarán compuestos con grupos funcionales diferentes como el hidrógeno, alcohol aromático y nitrógeno.⁸

2. Antecedentes.

Las propiedades y características que rigen a la química supramolecular que hoy conocemos, están basadas en campos multidisciplinarios como la Biología, Física, ciencia de materiales y por supuesto ramas de la Química, Orgánica e Inorgánica, que conforme al paso de los años ha aportado conocimientos y acontecimientos valiosos que han ayudado a concretar y establecer los pilares de la química supramolecular.

Los primeros indicios registrados en la historia, se dieron con el padre de la Biología, a mediados del siglo XX, con las imágenes aportadas del microscopio de Louis Pasteur, quien descubre y observa dos tipos de imágenes especulares de ácido tartárico, que hoy en día se conoce como (isómeros quirales), observó que estos compuestos se autorreconocen espontáneamente, dando como resultado la cristalización por separado de cada tipo; también observó que el moho y la levadura se reconocen por sí solos y utilizan un solo isómero de ácido tartárico. Posteriormente, en 1894, Emil-Fisher propone un modelo analógico al que denomina “cerradura-llave”.¹⁰ Modelo que tiene la finalidad de explicar el mecanismo observado en el fenómeno de Pasteur, es decir, el autorreconocimiento que surge entre una enzima y un sustrato, actuando como molécula reconocedora y molécula reconocida, respectivamente.

En el año de 1967 Charles Pedersen, al sintetizar compuestos éter corona, observó las mismas propiedades de autorreconocimiento como las mencionadas por Pasteur, al reportar estas propiedades, propicia el desarrollo de investigación en moléculas artificiales. Posteriormente, Donald Cram inspirado en los descubrimientos de Pedersen, desarrolla y restablece un nuevo modelo sustituyendo al anterior del “cerradura-llave”, al que se designa con el nombre de “anfitrión-huésped”, refiriéndose a la química donde una molécula (anfitriona) acepta a otra molécula (huésped). Finalmente, en el año 1978; Jean-Marie Lehn con los conocimientos previos de Peterson y Cram,¹⁰ la teoría de coordinación de Alfred Werner y la idea de receptores moleculares de Paul Ehrlich,¹¹ organiza, unifica, desarrolla y propone una nueva rama en la química, a la que denomina “**Química Supramolecular**”.

¹⁰ Katsuhiko, A.; Toyoki, K. *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications* 1st. Ed. Springer: Berlín Heidelberg, **2006**, pp.3.

¹¹ Reinhoudt, D. N. *Reference Module in Chemistry Molecular Sciences and Chemical Engineering* 1st. Ed.: University of Twente: Enschede, **2013**, pp.1.

2.1 Química supramolecular.

El término de Química Supramolecular proviene del latín *supra* que significa “por encima o más allá de la molécula”, este término fue introducido, por el premio nobel en química Lehn en el año de 1978.¹² En otras palabras significa “La química de los agregados moleculares ensamblados a través de interacciones intermoleculares de tipo no covalentes”, que tiene como propósito el diseño de nuevos materiales mediante la formación de supermoléculas y sistemas polimoléculares, mejor conocidas como sistemas supramoleculares o complejos supramoleculares, a través de la manipulación máxima de las interacciones intermoleculares. Sin embargo, el hecho de que este tipo de interacciones sea más débil que las de enlace tipo covalente, propicia a que sean menos estables termodinámicamente, cinéticamente más lábil y dinámicamente más flexible que las moléculas, es por esta razón que esta rama de la Química es considerada de tipo blanda.¹³

La Química Supramolecular está basada en tres aspectos fundamentales; unión, reconocimiento y coordinación, sustentados en tres principios históricos que dieron forma a lo que es hoy es la química supramolecular: ¹⁴

1. Paul Erlinch: Introduce la idea de un receptor o también conocido como anfitrión, afirma que “una molécula solo se activa si se une”
2. Emil Fisher: Propone un modelo analógico, al que denomina “cerradura-llave” que está basado en la complementariedad geométrica o estérica de manera selectiva, bases que sientan el principio del reconocimiento molecular. La discriminación en otras palabras entre el número de hospedadores o huéspedes que se pueden situar en una molécula anfitrión.
3. Alfred Werner: Introduce el concepto de coordinación, el cual, es una extensión de la química de coordinación, donde indica que la unión de moléculas requiere la interacción entre patrones.

¹² Soldatov, D.V.; Terekhova, I.S. *J. Struct. Chem.* **2005**, 46, S1-S8.

¹³ Lehn, J.M. *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*. Wiley & Sons, Germany, **1995**, pp. 5-6.

¹⁴ Solladié, N.; Nierengarten, J. F. *Supramolecular Chemistry Applications and Prospects*. Nanomaterials and Nanochemistry. Springer, Berlín, Heidelberg, **2007**, pp.335.

Un complejo supramolecular, está constituido por dos propiedades principales, una molécula anfitriona y una molécula huésped, unidas selectivamente. Este tipo de interacción implica un proceso de reconocimiento molecular altamente específico. Se define como reconocimiento molecular, a la energía y la información involucrada en la unión y selección de un sustrato (huésped) por una molécula receptora (anfitrión), esta información se puede almacenar en la arquitectura misma del anfitrión o en sus sitios de coordinación, mientras se lee a través de la formación y disociación de supermoléculas. El reconocimiento selectivo es de tipo estérico debido a su orientación espacial y puede conducir a estereoisómeros supramoleculares.¹⁵

En el diseño arquitectónico de una molécula anfitrión, los parámetros que debe de cumplir son tamaño y forma; en cuanto a su tamaño, la molécula anfitriona debe ser más grande que la molécula huésped, con algún orificio o cavidad central considerable de naturaleza semi-sintética, sintética o natural (como una enzima), mientras que los requisitos de la molécula huésped a cumplir son: ser un catión monoatómico, anión inorgánico o una molécula como neurotransmisor, feromona u hormona (**Figura 1**).

También se le define a la molécula anfitrión como una entidad molecular que posee sitios de unión convergente, como una base de Lewis y /o donantes de enlace de hidrógeno, mientras que una molécula huésped es un catión monoatómico que tiene un par de iones que posee sitios de unión divergentes como un catión metálico que se comporta como un ácido de Lewis o un anión haluro aceptor de enlaces de hidrógeno.¹⁶

¹⁵ Lehn, J.M. *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*. Wiley & Sons, Germany, **1995**, pp. 14-15.

¹⁶ Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry* 2nd. Ed.: Wiley and Sons: UK, **2009**, pp. 2-3.

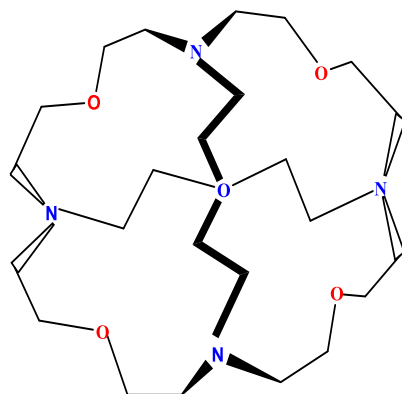


Figura 1. Ejemplo de molécula anfitrión: Macrociclo con una cavidad tetraédrica.

Como se mencionó con anterioridad, Emil Fisher en 1894 propuso la analogía cerradura-llave (**Figura 2**), basada en la geometría y el tamaño de su receptor, así como, el principio de la preorganización. Este modelo presenta un grado de rigidez debido a que Emil Fisher predice que el patrón receptor-sustrato debe de ser de alta eficiencia; es decir, de alta estabilidad y selectividad. Sin embargo, ahora se sabe que los receptores pueden ser flexibles y mediante el ajuste inducido predicen una alta selectividad, pero una menor estabilidad, debido a que la energía de enlace se consume en el cambio de conformación del receptor.

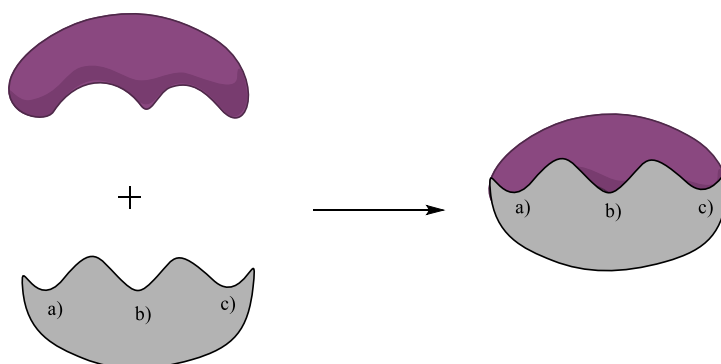


Figura 2. Modelo de cerradura-llave. a), b) y c) son los sitios activos.

Para lograr el reconocimiento con una alta selectividad de la molécula anfitrión-huésped, es necesario equilibrar los dos tipos de receptores, así Lehn definió los siguientes parámetros a cumplir:¹⁶

1. Complementariedad estérica: Se refiere a la forma y el tamaño entre la molécula anfitrión y la molécula huésped, en otras palabras, los dominios cóncavos y convexos en la ubicación de ambos constituyentes.
2. Complementariedad de interacción: Es la presencia de sitios de unión complementarios (interacciones electrostáticas, dipolo-dipolo, donante-aceptor de enlaces de hidrógeno, entre otras interacciones).
3. Grandes áreas de contacto: Entre las moléculas anfitrión y huésped para poder contener múltiples sitios de interacción, debido a que los enlaces de tipo no covalente son débiles.
4. Unión global fuerte: Unión fuerte entre molécula anfitrión y molécula huésped.

El factor más influyente para el diseño de un receptor está dado por la complementariedad, dicho concepto, está basado en maximizar las interacciones de tipo no covalente que suceden durante la unión del sistema anfitrión-huésped,¹⁷ esta potencialización se realiza con múltiples sitios activos unidos covalentemente a la molécula anfitrión (A y B) y tienen la finalidad de establecer un complejo más estable. Este mecanismo de unión con varios sitios activos se utiliza para enlazar a uno o más tipos de huésped, esta interacción recibe el nombre de “cooperatividad”. Es importante resaltar que existen dos tipos de cooperatividad, la llamada “cooperatividad positiva” que es la encargada de generar una mayor estabilidad en el complejo anfitrión-huésped basada en interacciones intermoleculares atractivas que conducen a la formación de grupos de moléculas, mientras que la cooperatividad negativa está basada en el estudio de efectos estéricos o electrónicos desfavorables derivado de la vinculación del sitio A y B en la molécula anfitrión produciendo que la energía libre de unión total para el complejo sea menor que la suma de sus partes, es decir es el resultado de interacciones repulsivas o una mezcla de los dos tipos de cooperatividad.¹⁸

¹⁷ Beer, P. D.; Barendt, T. A.; Lim, J.Y.C. *Supramolecular Chemistry Fundamentals and Applications* 1st. Ed.: Oxford: USA, **2002**, pp. 6-8.

¹⁸ Steed, J. W., Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry 2nd. Ed.* Wiley & Sons: UK, **2009**, pp 17–22.

2.1.1. Principales interacciones no covalentes.

En el diseño de una nueva molécula supramolecular, es necesario el uso de varias interacciones intermoleculares, que permitan aumentar la afinidad entre la molécula anfitrión-huésped, propiciando, el mejoramiento de la selectividad de la molécula huésped.

A continuación, se presentan las interacciones de tipo no covalente más usadas en este ámbito, las cuales están clasificadas de acuerdo con la importancia de su rango energético. En las interacciones electrostáticas la atracción intermolecular sucede mediante fuerzas de tipo coulómbicas, su característica principal son las propiedades no direccional y direccional, estas permiten desarrollar de manera más óptima y eficiente la geometría e interacción espacial entre especies que componen al sistema supramolecular,¹⁸ en este grupo se encuentran las interacciones de tipo ion-ion con una energía de enlace de 200-300 kJ mol⁻¹ y la ion-dipolo con un rango de 50-200 kJ mol⁻¹, siguiendo con la clasificación energética continua dipolo-dipolo, con una energía de 5-50 kJ mol⁻¹ (puente de hidrógeno).²En seguida, se encuentra posicionada las interacciones tipo π , como catión- π , su energía oscila dentro de 5-80 kJ mol⁻¹, mientras que para los sistemas π - π de apilamiento, están en el rango de 0-50 kJ mol⁻¹ y por último las interacciones de Van der Waals, con una energía de enlace < 5 kJ mol⁻¹ (Tabla 1).²

Tabla 1. Interacciones de tipo no covalente más importantes en sistemas supramoleculares.

Tipo de interacción	Energía de enlace kJ mol ⁻¹	Ejemplo
Ion-Ion	200-300	Cloruro de tetrametilamonio
Ion- Dipolo	50-200	Sodio [15] corona-5
Dipolo-Dipolo	5-50	Acetona
Puente de Hidrógeno	4-120	Agua
catión-π	5-80	K ⁺ en benceno
π-π	0-50	Benceno / Grafito
Van der Waals	<5	Argón; empaquetamiento de cristales

2.1.1.1. Interacciones ion-ion.

Esta interacción se posiciona como la más fuerte de todas las interacciones ya que su energía de enlace oscila entre 200-300 kJ mol⁻¹. Este tipo de interacción es de naturaleza multidireccional, es decir, se ejercen fuerzas de interacción en cualquier dirección del espacio. Un ejemplo típico de sistema supramolecular que presenta este tipo de interacción es la sal [(diazabicciclooctano)][Fe(CN)₆](**Figura 3**).

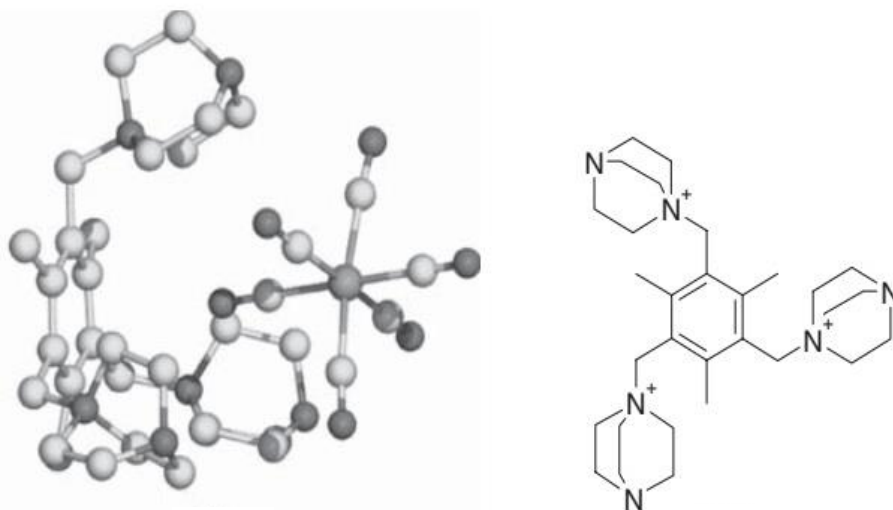


Figura 3. Ejemplo de interacción ion-ion en la sal [(diazabicciclooctano)][Fe(CN)₆].

2.1.1.2. Interacciones ion-dipolo.

La energía de enlace de esta interacción oscila alrededor de 50-200 kJmol⁻¹, las características de esta interacción radican en que, para su formación debe darse entre un ion y una molécula polar; por lo general en complejos supramoleculares, sucede con cationes alcalinos, formando grandes complejos en forma de anillos, los llamados éter corona. También incluyen enlace coordinado estas suceden con interacción de tipo electrostática entre cationes metálicos y diversas bases. Este tipo de interacción es de naturaleza direccional (**Figura 4**).

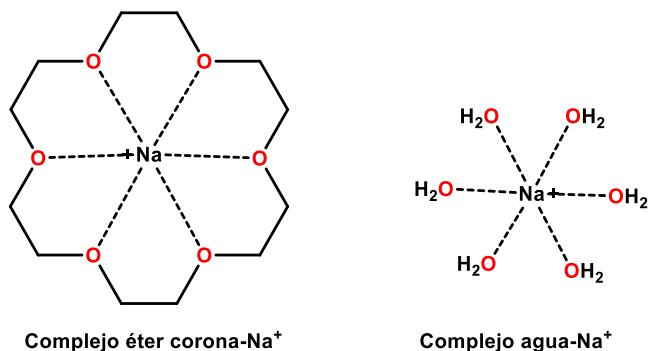


Figura 4. Interacciones tipo ion-dipolo.

2.1.1.3. Interacciones dipolo-dipolo.

La constitución de esta interacción se da entre moléculas polares, mediante fuerzas coulombicas, es decir, si un dipolo está unido a otro, mediante fuerzas atractivas da origen a los tipos de dipolo ilustrados en la **Figura 5**; ambos con una fuerza de enlace de 5-50 kJmol⁻¹. Este tipo de interacción es de carácter direccional, lo que le proporciona la ventaja de poder direccionarse en el espacio.

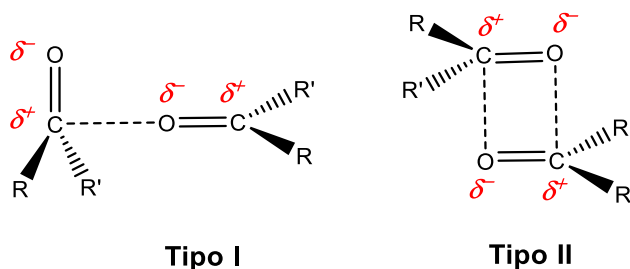


Figura 5. Tipos de interacciones dipolo-dipolo.

2.1.1.3.1 Enlace de Hidrógeno

Una clase particular de interacción dipolo-dipolo es el enlace de hidrógeno, formado entre un átomo de hidrógeno unido covalentemente a un átomo electronegativo como O, N, F, etc., que es atraído o que interacciona débilmente con otro átomo electronegativo de una molécula adyacente.

Generalmente este tipo de interacciones es representado como D—H···A, donde la especie donadora (D) tiene como principal característica que el átomo de hidrógeno está unido covalentemente a esta y su electronegatividad es mayor a la del H. En este segmento de interacción, D—H, se crea un dipolo con carga parcialmente negativa sobre D y parcialmente positiva sobre el H; mientras que, un átomo rico en electrones o con algunos pares de electrones libre actuará como una especie aceptora (A) o también conocido como aceptor de protones, por lo general, son grupos electroattractores de protones (grupos carbonilo, por ejemplo) (**Figura 6**).¹⁹

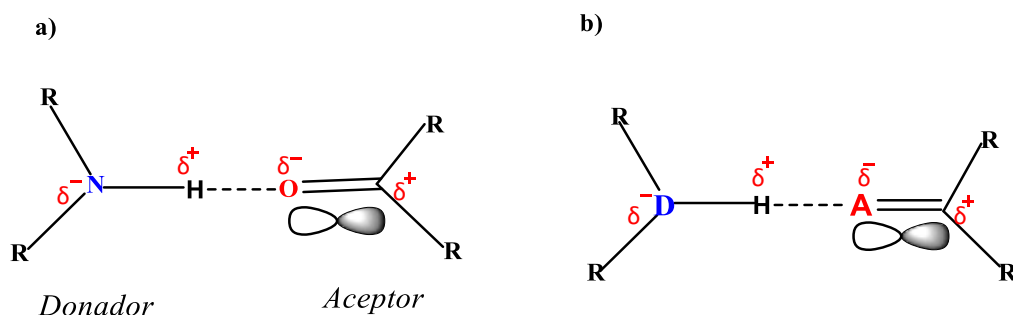


Figura 6. Interacciones de tipo donante-aceptor: (a) átomo de N, actuando como donador de enlace de hidrógeno, unidos mediante enlace covalente, mientras que el átomo de oxígeno actúa como aceptor de enlace de hidrógeno, formando un enlace de hidrógeno (interacción más débil que el enlace covalente), (b) Especies donadoras y aceptoras, donde la especie aceptora tiene para de electrones libres.

Los enlaces de hidrógeno tienen características covalentes y electrostáticas, si existe entre átomos donantes y aceptores muy electronegativos, el enlace de hidrógeno se vuelve de carácter covalente, si, por el contrario, la interacción es dada con átomos débilmente electronegativos es mayormente electrostático.²⁰

Los enlaces de hidrógeno adoptan diferentes geometrías dependiendo de la forma en que se enlazan, como se ilustra en la **Figura 7**. Si existe una interacción directa entre el grupo donante y el grupo aceptor la geometría es lineal con un ángulo de 180° y se dice que es un enlace de hidrógeno primario, cuando hay una interacción con grupos vecinos,

¹⁹ Steed, J.W.; Turner, D.R.; Wallace, K.J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry* 1st. Ed.: Wiley & Sons: **2007**, England, pp. 19-22.

²⁰ Jefferey, G.A; Saenger, W. *Hydrogen Bonding in Biological Structures* 2nd. Ed.: Springer-Verlag: USA, **1994**, pp.15-16.

las cargas parciales en átomos adyacentes pueden aumentar la fuerza de unión en virtud de la atracción entre cargas opuestas o disminuir la afinidad debido a la repulsión entre cargas similares, este tipo de interacciones de hidrógeno son de tipo secundario.²¹

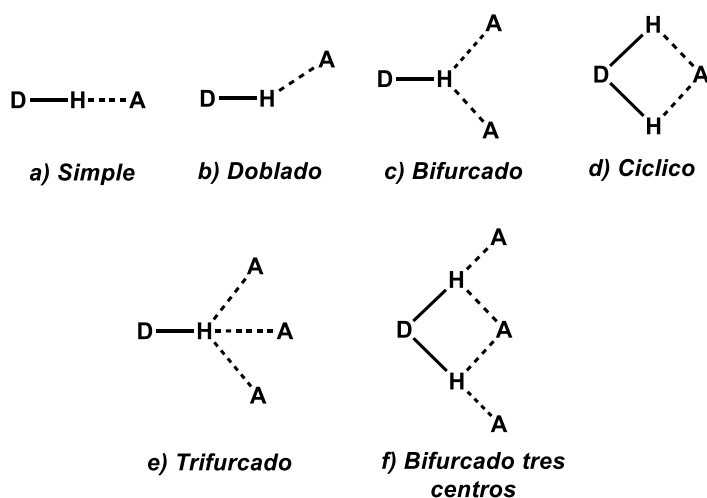


Figura 7. Tipos de geometrías del enlace de hidrógeno.

De manera general se dice que los enlaces de hidrógeno son más fuertes que las interacciones Van der Waals, pero más débiles que los enlaces covalentes o iónicos.²¹ Particularmente, la fuerza del enlace de hidrógeno está dividida en tres grupos: fuerte, moderado y débil; se dice que la interacción es fuerte cuando es similar al enlace covalente, por lo que el átomo de hidrógeno está cerca del punto central de átomos donantes y aceptores. Se dice que es de interacción moderada cuando se forma entre grupos donantes neutros y aceptores neutros a través de pares de electrones libres (por ej. ácidos carboxílicos o amidas), por lo general la geometría que les representa es tipo lineal (180°), pero ligeramente doblada. Por otro lado, el enlace de hidrógeno tipo débil juega un papel importante en la estabilización de una estructura y se vuelve significativa cuando un gran número actúa en conjunto; otra característica importante es que esta fuerza de enlace generalmente es de tipo no lineal e involucran donantes y aceptores de grupos como C-H, sistemas π de anillos aromáticos, alquinos o metales de transición e incluso hidruros de metales de transición. Por lo general el enlace donador C-H, representa el extremo más débil en la escala de energía de los enlaces de hidrógeno, esto cambia al estar el C unido a un átomo más electronegativo, ya que este átomo hace que el protón se vuelva más ácido

²¹ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry 2nd. Ed.* Wiley & Sons: UK, **2009**, pp. 28–32.

y por consiguiente genera un dipolo más significativo. En conclusión, la fuerza del enlace está determinada por el tipo de geometría que adopte el enlace de hidrógeno, así como el tipo de átomos y su electronegatividad.²¹ A continuación, en la **Tabla 2** se muestra la clasificación del enlace de hidrógeno en función de diferentes parámetros.

Tabla 2. Clasificación de los enlaces de hidrógeno.

	Fuerte	Moderado	Débil
Interacción D–H...A	Principalmente covalente	Principalmente electrostática	Electrostática
Energía de enlace (kJ mol⁻¹)	60-120	16-60	<12
Distancia de enlace (Å)			
H...A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
D...A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4
Ángulos de enlace (°)	175-180	130-180	90-150
Desplazamiento de las vibraciones relativas en IR (cm⁻¹)	25%	10-25%	<10%
Desplazamiento químico en RMN de ¹H (ppm)	14-22	<14	?

2.1.1.4. Interacciones π-π.

Las interacciones de tipo aromática, también llamadas interacciones de apilamiento π-π, ocurren entre sistemas que contienen anillos aromáticos, donde la característica principal radica en que un anillo es relativamente rico en electrones, mientras que el otro es pobre en electrones,²² esta abundancia de electrones se debe a su efecto de aromaticidad, ya que al atraer la densidad de electrones a los orbitales asociados con la estructura del carbono, los átomos de hidrógeno en la periferia se polarizan, generando que exista una región rica en electrones asociadas al sistema π y una región pobre en electrones asociada con los átomos de hidrógeno, mejor conocida como interacción de tipo donador y aceptor.²³ Este

²² Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry* 2nd. Ed.: Wiley and Sons: UK, **2009**, pp.32-34.

²³ Martinez, C.R.; Iverson, B. L. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2191–2201.

tipo de arreglo espacial da origen a la geometría de apilamiento π gracias a la interacción atractiva entre anillos aromáticos y es considerado de naturaleza electrostática.²⁴ Tanto la transferencia de electrones de un orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO, por sus siglas en inglés) a un orbital de más baja energía deficiente de electrones (LUMO, por sus siglas en inglés), como los grupos electroattractores que tenga dicho anillo aromático, determinan tres tipos de geometría en la interacción π - π : de tipo T o borde-cara [Figura 8 (a)], desplazamiento paralelo [Figura 8 (b)] y cara-cara [Figura 8 (c)].²⁵

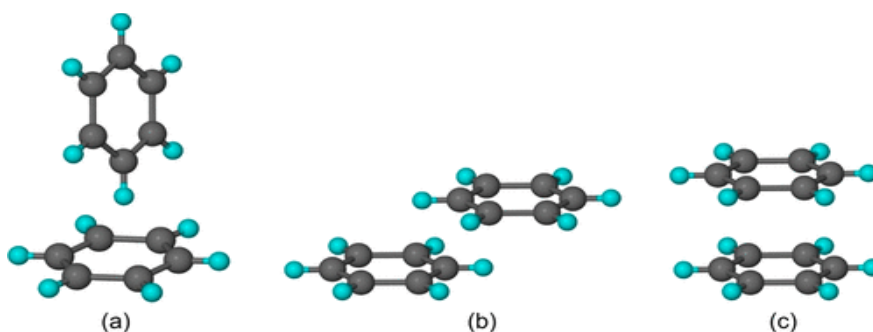


Figura 8. Tipos de geometrías en apilamientos π : (a) Forma T o borde cara, (b) Desplazamiento paralelo y (c) cara-cara.

²⁴ Beer, P.D.; Barendt, T.A.; Lim, J.Y.C. *Supramolecular Chemistry Fundamentals and Applications* 1st. Ed.: Oxford: USA, **2002**, pp. 6-8.

²⁵ Thakuria, R.; Nath, N. K.; Saha, B. K. *Cryst. Growth Des.* **2019**, 19, 523–528.

2.2. La Química Supramolecular y la Ingeniería de Cristales.

La ingeniería en cristales comprende las interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento de cristales, que permite el diseño de nuevos materiales sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas. El término de ingeniería en cristal fue introducido por primera vez en el año de 1955 por R. Pepinsky; sin embargo, se le acuña a Dorothy Crowfoot Hodgkin como la autora que sienta las bases de esta disciplina, al relacionar la reactividad en estado sólido de un gran número de compuestos fotodimerizables, con las estructuras cristalinas basadas en el principio topoquímico.²⁶ Posteriormente Desiraju en 1989 define a la ingeniería de cristales como: “La comprensión de interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento cristalino y la utilización de este tipo de interacciones en el diseño de nuevos sólidos con propiedades químicas y físicas deseadas.”²⁷

Las interacciones no covalentes como los enlaces de hidrógeno, las π - π y las de Van der Waals, entre otras, son fundamentales en el ensamblaje y en la formación de cristales. La ingeniería de cristales se insertó en la Química Orgánica a través del uso de término de sintones supramoleculares de acuerdo a la definición dada por Desiraju que dicta lo siguiente: “Son las unidades estructurales dentro de supramoléculas que pueden formarse y ensamblarse mediante técnicas sintéticas conocidas o concebibles que implican interacciones intermoleculares”, mientras que un tectón supramolecular proviene del vocablo griego que significa constructor o arquitecto, este término fue propuesto por Wuest y fue definido como “bloques de construcción molecular que tienen grupos funcionales periféricos capaces de formar enlaces de hidrógeno o enlaces de halógeno, unidos a un núcleo molecular, su número y disposición dictan la topología de la red”.²⁸ En la **Figura 9**, se muestran algunos ejemplos de sintones supramoleculares.

²⁶ Desiraju, G. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9952-9967.

²⁷ Nangia, A. *J. Chem. Sci.* **2010**, 122, 295-310.

²⁸ Bojarska, J.; Remko, M.; Breza, M.; Madura, I.; Fruzinski, A.; Wolf, W.M. *Pharmaceuticals* **2020**, 13, 338-380.

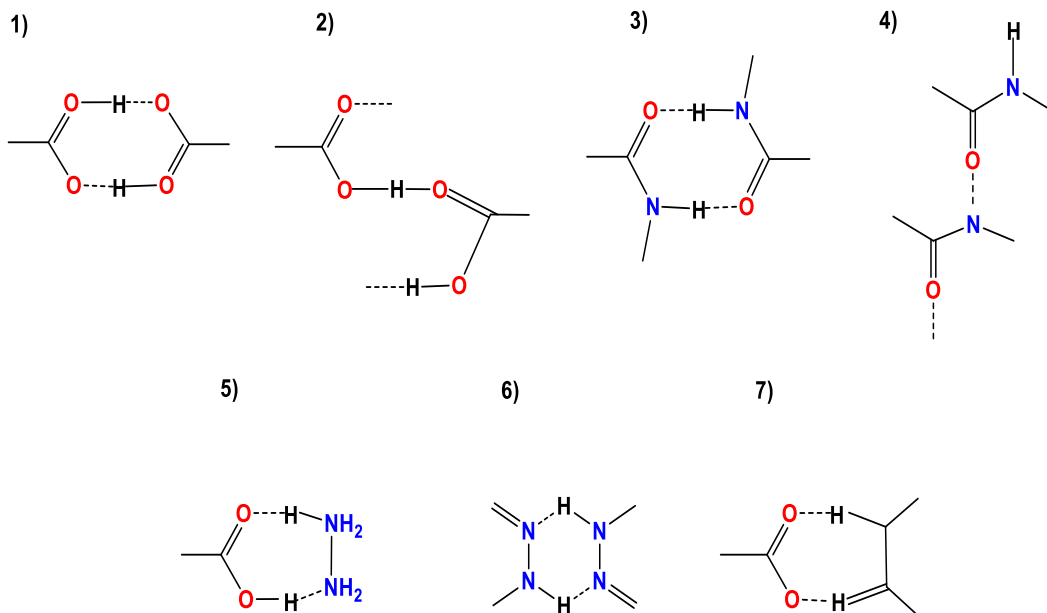


Figura 9. Ejemplo de sintones supramoleculares.

En un principio el estudio de sintones se centró en dos aspectos importantes 1) la identificación de sintetizadores y 2) estrategias de diseño utilizando sintones robustos pues la identificación de sintones supramoleculares permite el diseño de redes supramoleculares robustas.

Los sintones supramoleculares se clasifican en dos tipos: homosintones y heterosintones. Un homosinton es quel sinton que esta formado por los mismos grupos funcionales, mientras que un heterosinton esta constituidos por diferentes grupos funcionales (**Figura 10**).²⁹

²⁹ Mukherjee, A. *Cryst. Grow Des.* **2015**, 15, 3076-3085.

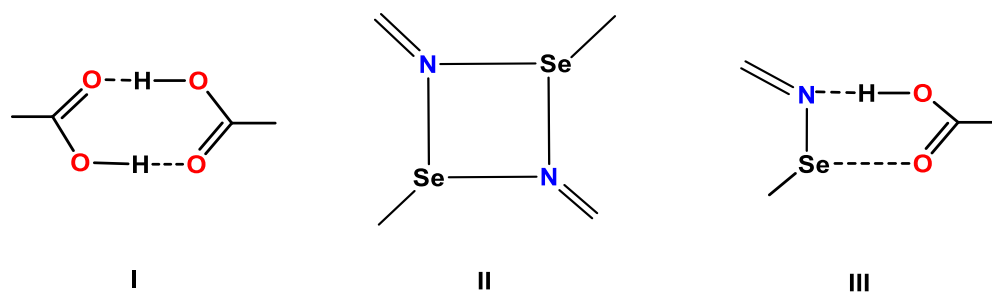


Figura 10. Clasificación de sintones supramoleculares: (I) y (II) ejemplos de homosintones, (III) ejemplo de heterosintón.

Los homosintones mejor conocidos son los formados por los grupos ácido-ácido y amida- amida, mientras que ácido-piridina y ácido-amida, son algunos de heterosintones más populares. Los beneficios que aporta este tipo de sintones es la construcción de sistemas múltiples, en particular de cocrisales (de los cuales se hablará más adelante).³⁰ La importancia de los sintones supramoleculares permiten el reconocimiento geométrico de los fragmentos moleculares, mediante sus interacciones intermoleculares.³¹ El control y el uso de la direccionalidad y la fuerza de los enlaces de hidrógeno juegan un papel importante en el control del ensamblaje supramolecular a través grupos funcionales complementarios, el emparejamiento del enlace de hidrógeno del mejor donante con el mejor aceptor es la base del diseño de cocrisales, sin embargo, la desventaja que presenta la interacción de múltiples grupos funcionales, es que la competencia, puede ser más compleja y difícil de predecir.³⁰

2.2.1. Crecimiento de cristales

La cristalización es el proceso de autoensamblaje en el que los componentes moleculares o iónicos se empaquetan lo más cercano posible de su orientación óptima en el tiempo disponible, según sus propiedades intrínsecas, estéricas y electrónicas.³² El mecanismo de crecimiento cristalino es una transición de fase de primer orden y se desarrolla en tres pasos; (a) superficie cristalina, que separa el cristal de la fase original, (b) una zona metaestable alrededor del punto de equilibrio termodinámico y (c) una barrera de nucleación

³⁰ Bolla, G.; Mittapalli, S.;Nangia, A. *IUCrJ.* **2015**, 4, 389-401.

³¹ Desiraju, G.R. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2311-2327.

³² Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry 2nd. Ed.* Wiley & Sons: UK, **2009**, pp 442-455.

que prevenga la nucleación en cualquier parte de la fase original.³³ Existen varias técnicas de crecimiento que aseguran la formación del compuesto cristalino, crecimiento de cristales sobre líquidos fundidos, crecimiento en solución, crecimiento de cristales a partir de vapor, entre otras técnicas.³⁴

Existe una diferencia crucial entre el proceso de cristalización y el autoensamblaje en solución:

La cristalización es un fenómeno regido por efectos termodinámicos y cinéticos, estos efectos contribuyen a la formación de la estructura final. Si un cristal es formado bajo estas condiciones, lo más probable es que se forme de manera más rápida; sin embargo, las estructuras finales son menos estables.³²

Autoensamblaje en disolución: En este proceso la reacción es controlada bajo un equilibrio termodinámico, favoreciendo la formación de estructuras cristalinas más estables; el proceso de autoensamblaje también se incluyen parámetros de temperatura, entropía o potencial químico.³²

El crecimiento de un cristal incluye tres pasos: formación de un núcleo, crecimiento del núcleo y formación de un cristal (**Figura 11**).³⁶ La solubilidad y la sobresaturación son los pilares para la formación de la nucleación y el crecimiento de los cristales.³⁰



Figura 11. Proceso de crecimiento de un cristal.

El crecimiento del núcleo es el aumento de tamaño del núcleo para formar un cristal, adicionando nueva materia. Existen dos fases que propician el crecimiento cristalino: la formación de un objeto sólido inicial o núcleo en el seno de la fase original y el crecimiento del núcleo. Con respecto a la formación del objeto inicial o núcleo en el seno de la fase,

³³ Moreno, A.; Mendoza, M. E. *Cristalogénesis 1ra. Ed. Dirección de Fomento Editorial: México*, 2015, pp.53-71.

³⁴ Seevakan, K.; Bharanidharan, S. *Int J. Pure Appl. Math.* **2018**, 119, 5743-5758.

depende de las características iniciales de la fase original, es decir si está en estado sólido, líquido o gaseoso. La formación de núcleos es también denominada nucleación,³⁰ en este proceso inicia la transformación de una fase inestable a otra más estable, una definición formal: “Es la formación espontánea de una pequeña región ordenada en el interior de un medio caótico”.³⁵

El crecimiento cristalino ocurre en dos etapas: el núcleo cristalino aparece en el seno de aglomerado metaestable de líquido denso de varios cientos de nanómetros, mientras que el crecimiento es dado por una aproximación de tipo clásica, en donde considera que la formación de la nueva fase es termodinámicamente estable, es decir tiene menor energía libre por unidad de volumen que la fase original, si se introduce una interfase aumenta la energía libre por una cantidad proporcional al área superficial de la fase. Para visualizar mejor este concepto se recurre al siguiente ejemplo: si un líquido puro se solidifica, a temperaturas superiores a la temperatura de solidificación, T_s , el líquido tiene un cierto valor de energía libre volumétrica ΔF_v , si se desciende la temperatura, la energía libre aumenta y cuando $T=T_s$, comienza la formación de fase sólida. En conclusión, se genera una interfase sólido-líquido, cuando $T < T_s$ y la ΔF_v del sólido es menor que la del líquido, concluyendo que el producto en estado sólido es termodinámicamente estable (**Figura 12**).

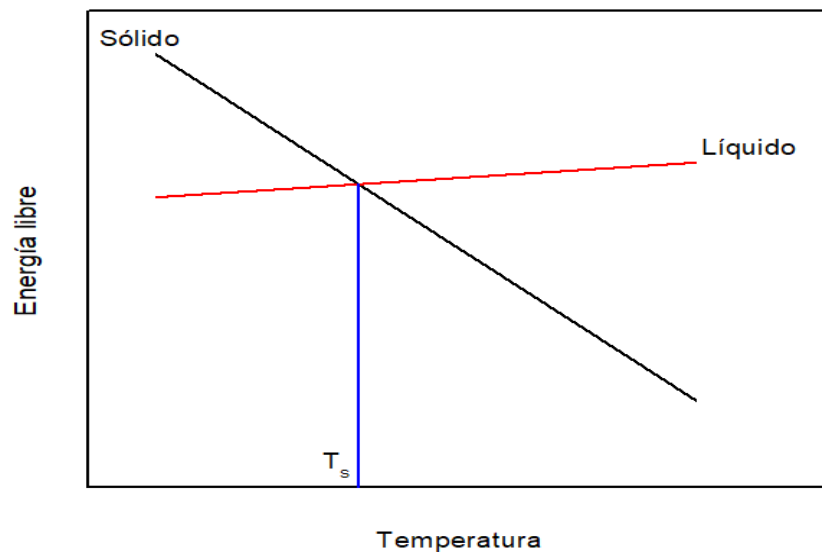


Figura 12. Crecimiento termodinámicamente estable.

³⁵ Knight. C. A. *Cristalización de Líquidos Sobreenfriados* 1a. Ed. Reverté: México, 1996, pp. 21-33.

El estado de supersaturación es esencial para la cristalización y el grado de sobresaturación es el factor principal que controla el proceso de deposición.³¹

Más allá de los procesos que permiten un adecuado crecimiento cristalino, los fenómenos de transporte de masa y calor juegan un papel importante en la calidad y característica de los cristales, debido a que son los responsables de la velocidad en la que se concreta el desarrollo y crecimiento en estado de disolución, de esta manera las contribuciones de difusión y convección son controlados, para un crecimiento óptimo.

Es definido como difusión al movimiento de materia transportada de una parte a otra del sistema, como consecuencia de movimientos aleatorios a escala atómica o molecular, es decir el movimiento de los átomos en el material, de esta forma los átomos se mueven de manera ordenada eliminando las diferencias de concentración y producen una composición homogénea. Cuando existe transporte tridimensional de una propiedad física a través de corrientes en diferentes direcciones, se está hablando de un transporte convectivo, este fenómeno puede ser influenciado por gradientes de presión, fuerzas mecánicas, flotación, campos eléctricos y también del propio crecimiento de cristales ³⁰

En términos de saturación de soluto se definen tres regiones, se dice que una solución es saturada cuando la sobresaturación es menor a 1 ($\beta < 1$), si la región es supersaturada ($\beta > 1$) y (ZM) zona metaestable, región baja de sobresaturación, lugar donde ocurre el crecimiento cristalino.

La nucleación ocurre de forma espontánea y está relacionado con la energía libre de Gibbs. La estabilidad y el tamaño ideal de un cristal, está regido por aspectos de solubilidad y en particular de sobresaturación que permiten modificar los valores de solubilidad por medio de variaciones de concentración de agentes precipitantes, temperatura y pH de las disoluciones, entre otras.³⁶

2.2.1.1 Estructura cristalina

Para el estudio de las redes formadas por enlaces de hidrógeno, se desarrolló un método único que permite la identificación de patrones en la estructura cristalina, este método fue

³⁶ Moreno, A.; Mendoza, M.E. *Cristalogénesis 1era. Ed. Dirección de fomento Editorial: México, 2015*, pp.70-99.

desarrollado por Wells, basándose en la teoría de grafos (un formalismo matemático para análisis de grafos y redes), Wells observó una estrecha relación entre la descripción de estructuras de enlaces de hidrógeno y compuestos inorgánicos, adaptándola más adelante a compuestos orgánicos.

El conjunto de moléculas a analizar son llamadas “matriz”, debido a que, la mayoría de las moléculas están asociadas a través de enlaces de hidrógeno de manera repetitiva, este conjunto de moléculas está constituida a su vez por redes, las cuales son un subconjunto de la matriz, en la que cada molécula de la red está conectada con las demás por al menos un tipo de enlace de hidrógeno y esta red está formada a su vez por motivos (tipo especial de una sola red), siendo un conjunto de enlaces de hidrógeno es decir entre un donante y un aceptor y verificando todas las ocurrencias de los puentes de hidrógeno, como el sucedido entre un grupo fenol y grupo nitro. Los pasos para construir un gráfico: son la asignación de motivos, por lo general solo se asigna uno o unos pocos motivos, para determinar los patrones agregados; y la asignación de redes, que permite identificar la interrelación de múltiples patrones de enlace de hidrógeno. La anatomía de un conjunto gráfico utiliza un designador de patrón (G), un grado o número total de átomos patrón (r), un número de donantes (d) y un número de aceptores (a) (**Figura 13**); (G) al ser un descriptor, tiene cuatro asignaciones, basado en la formación de enlaces de tipo intermolecular o intramolecular, (S) patrones intramoleculares de enlace de hidrógeno, (C) Cadenas, (R) anillos y (D) patrones infinitos o discretos. ³⁷

³⁷ Etter, M. C.; MacDonald, J.; Bernstein. J. *Acta Cryst.* **1990**, 46, 256-262.

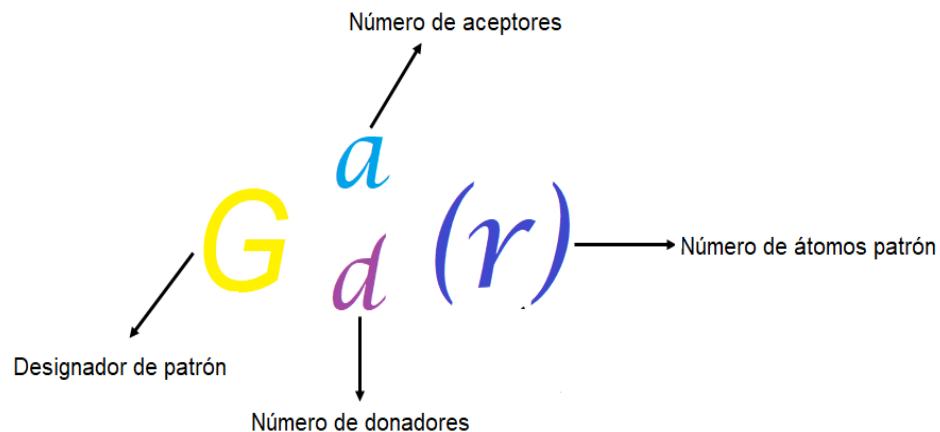


Figura 13. Anatomía de un descriptor gráfico

Pasos para determinar un descriptor: Identificar los tipos de enlace de hidrógeno en la red de interés, seguida del ordenamiento de los enlaces de hidrógeno por prioridad química (generación de grafos), posteriormente generar motivos seleccionando el enlace de hidrógeno de alta prioridad (H1) e identificando todas las ocurrencias en este arreglo. ³⁷

La prioridad de (H1), está sustentada en las reglas de Cahn-Ingold-Prelog; es decir la preferencia que se da entre grupos unidos a un átomo de carbono, de esta manera, el enlace de mayor preferencia es el de hidrógeno, por lo que se le asigna el número 1 y posteriormente se asignan los átomos aceptores. ³⁷

Para identificar un motivo se elige una molécula inicial, que estén adjuntas a (H1). Finalmente se asigna un descriptor gráfico motivo como se muestra en la **Figura 14**.³⁷

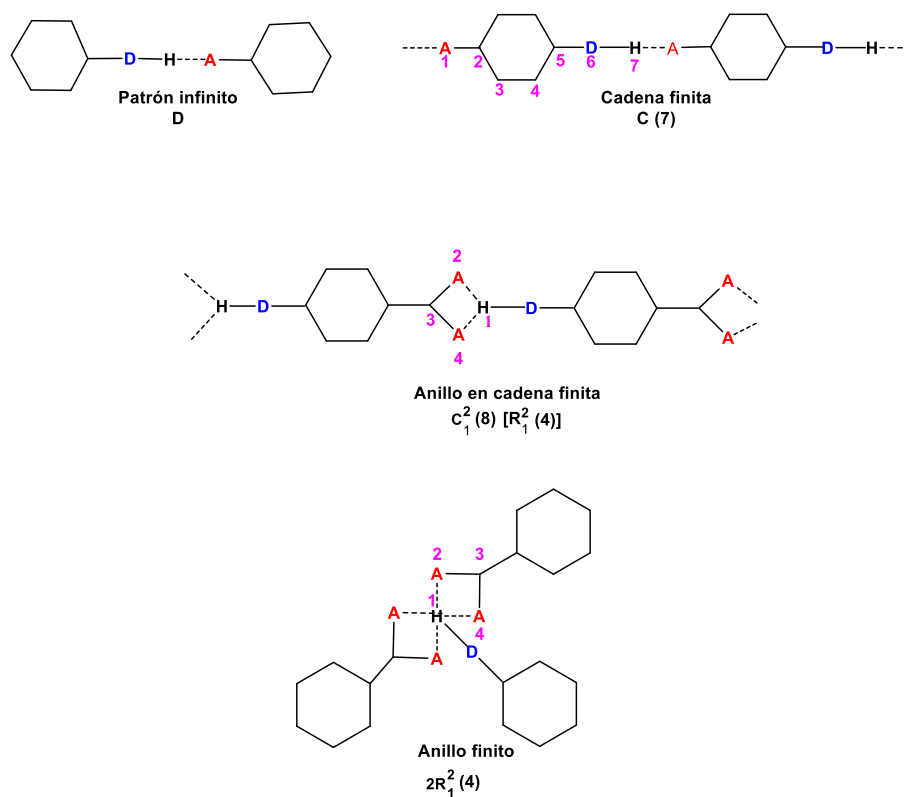


Figura 14. Ejemplo de motivos gráficos.

2.2.2 Polimorfismo

El término polimorfismo fue introducido en el año de 1826 por el profesor Eilhard Mitscherlich, definiéndolo como “La habilidad de los componentes constituidos por átomos, iones o moléculas de una sustancia sólida para organizarse en más de una fase cristalina”.³⁸

Hoy en día, es posible identificar tres tipos de polimorfos, de acuerdo con el tipo de sintón supramolecular que se utilice en el desarrollo de la estructura cristalina. Estos pueden ser de un mismo tipo de sintón, o puede ser de diferente tipo de sintón, generando un empaquetamiento distinto como se muestra en la **Figura 15** y como se resume a continuación:³⁸

³⁸ Nangia, A.; Desariju, G.R. *Acta Cryst.* **1998**, A54, 934-944.

- I) Mismo tipo de sintón con los mismos grupos funcionales, pero las diferencias de empaquetamiento general son causadas por las variaciones en el resto de la estructura.
- II) Mismo tipo de sintón con los mismos grupos funcionales, pero existen diferencias de estos grupos en ubicación molecular que conducen a diferentes arreglos de empaquetamiento.
- III) Se forman diferentes sintones que conducen a empaques radicalmente diferentes.

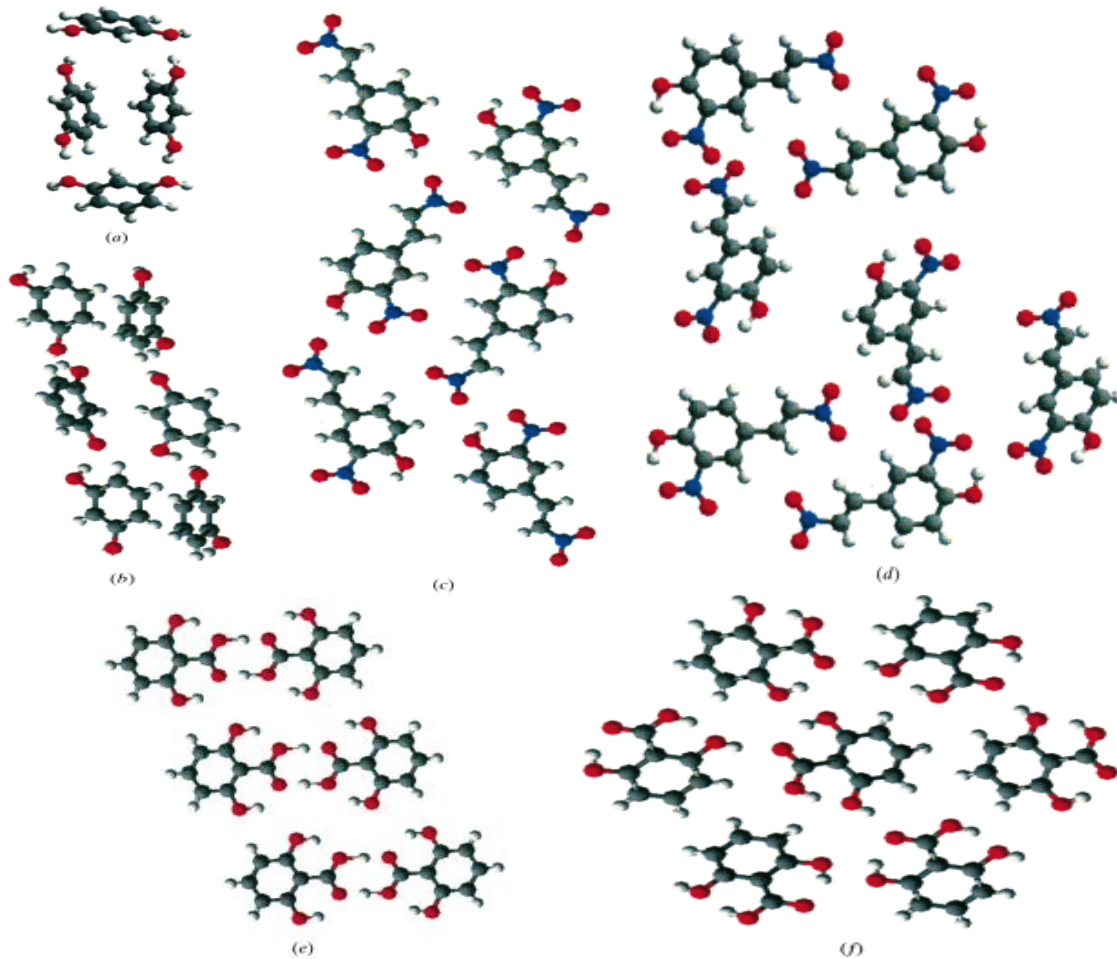


Figura 15. Tres variaciones de polimorfos basadas en el concepto de sintón molecular. (a) y (b) el mismo tipo de sintón O-H...O para el mismo grupo fenólico con diferencias en el empaquetamiento general, se debe a la forma en que los sintones están entrelazados topológicamente. (c) y (d) Mismo sintón multipunto O-H...O es formado por grupos funcionales de NO₂ y C (sp²)-H, este sintón es constituido por dos formas diferentes, por la ocurrencia del grupo (NO₂) en dos distintas locaciones moleculares. (e) y (f) diferentes sintones O-H...O dimorfos, generando diferente empaquetamiento.

La formación de este tipo de polimorfos se puede controlar mediante el tipo de disolvente utilizando, temperatura, humedad, así como la presencia de distintos aditivos. La conversión dentro de la fusión y en la disolución en una mezcla de polimorfos, esta determinada por dos términos termodinámicos: entálpico y entrópico. Se considera un polimorfo entálpico cuando el gráfico de energía libre de Gibbs vs Temperatura contiene un punto de cruce antes del punto de fusión del polimorfo, como se aprecia en la **Figura 16**, confiriéndoles así propiedades termodinámicas y no cinéticas. Así, se concluye que en este aspecto existe la reversibilidad entre dos polimorfos, mediante fusión y enfriamiento.

Al hablar de un polimorfo tipo entrópico la línea de varios polimorfos no cruza el punto de fusión, concluyendo que la irreversibilidad de un polimorfo a otro no existe.³⁹

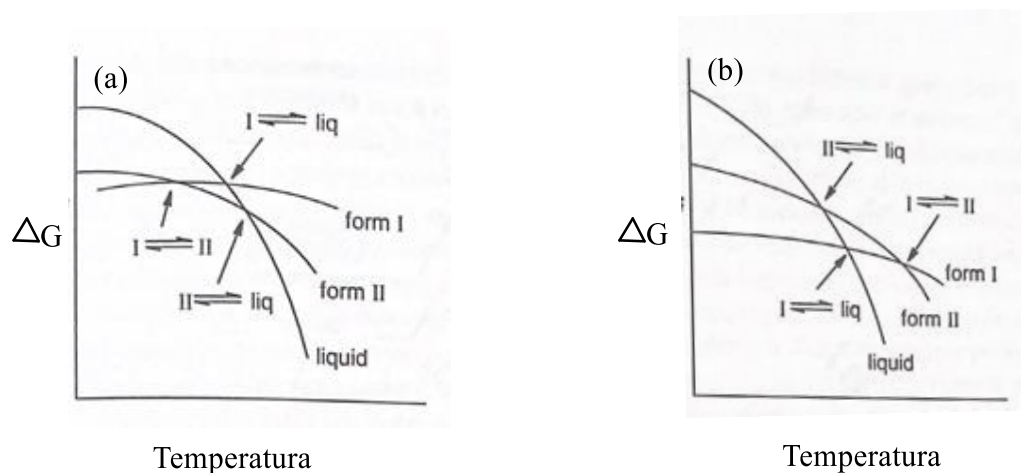


Figura 16. Tipos de polimorfos: (a) Sistema entálpico, (b) Sistema entrópico.

2.2.3 Sales y co-cristales.

Los cocristales son estructuras del estado sólido definidos como “son sólidos que son materiales monofásicos cristalinos compuestos de dos o más compuestos iónicos y/o moleculares diferentes, generalmente en una relación estequiométrica, unidos mediante interacciones de tipo no covalentes”;⁴⁰ mientras tanto, una sal es definida como un

³⁹ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry 2nd. Ed.* Wiley & Sons: UK, **2009**, pp. 487-490.

⁴⁰ Karimi-Jafari, M., Padrela, L., Walker, G.M., Croker, M. *Cryst. Growth Des.*, 2018, 18. 6370-6387.

“compuesto que resulta de la sustitución parcial o total de un hidrógeno ácido, siendo este un compuesto ácido, metal o radical que actúa como un sólido cristalino iónico”.⁴¹ Si bien se han dado las definiciones anteriores, existe cierta discrepancia por la definición y caracterización entre sales y cocrisales. En la **Figura 17** se presenta una clasificación de diferentes formas sólidas donde se establece la diferencia entre una sal y un cocrystal.⁴²

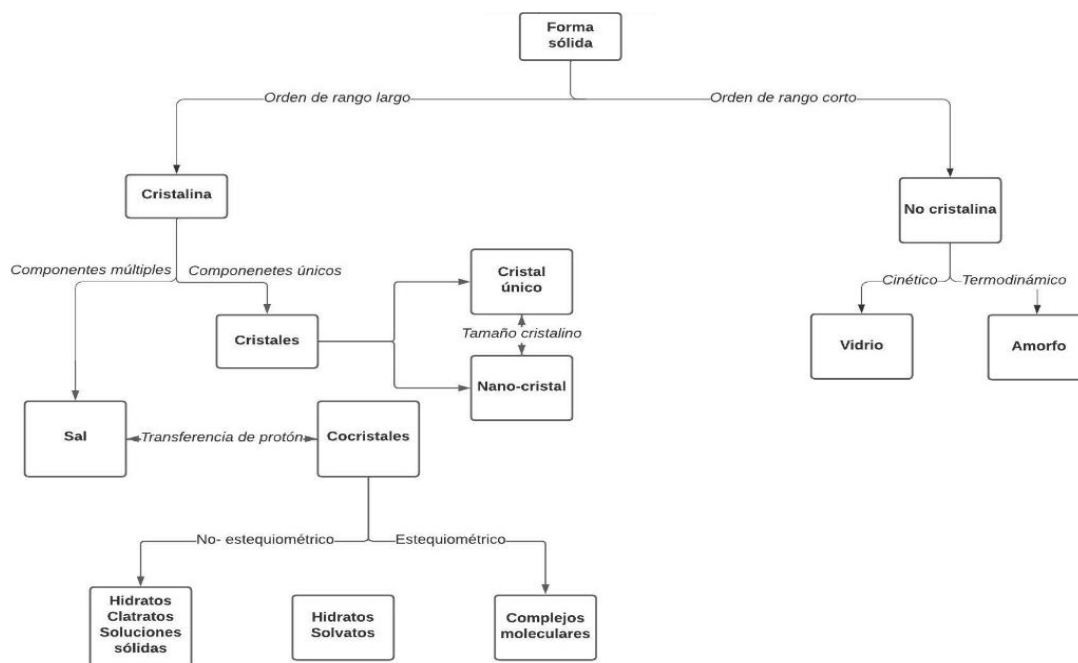


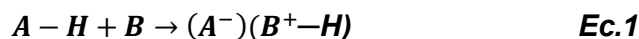
Figura 17. Clasificación de sólidos moleculares.

Existen parámetros que permite agrupar a los cocrisales en la clasificación de sales, como el hecho de que ambos componentes son cristalinos, que tienen estequiometrias definidas y características similares, tales como, la ionización múltiple y asociación, es decir auto asociación y complejación, así como, el hecho de que las sales y los cocrisales exhiben producto de solubilidad (K_{ps}) a un pH_{max} , siendo estos dos parámetros los que determinan la estabilidad termodinámica del cocrystal. El factor que determina la caracterización y diferenciación entre una sal y un cocrystal es la transferencia o el

⁴¹ Aitipamula, S.; Barnerjee, R.; Biradha, K.; Cheney, M.L.; Desariju, G. R. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 2147-2152

⁴² Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry 2nd. Ed.* Wiley & Sons: UK, **2009**, pp. 487-490.

movimiento de un protón por alrededor de 1Å^{44} de un componente ácido (A) a una base (B), debido a que para la formación de una sal se debe llevar a cabo una reacción tipo ácido-base como se establece en la **Ec. 1**.⁴³



Cuando no existe transferencia de protón entre A y B, se dice que es un cocrystal, debido a que, los componentes de la estructura cristalina tienen carga neutra.

La formación de una sal o co-cristal se puede predecir desde los valores de pKa del ácido (A) y la base (B). Así, para la formación de una sal se requiere una diferencia de 2.0 ó 3.0 ó mayor entre los valores de pKa de la base y el ácido conjugados (**Ec. 2**).⁴⁴

$$[pKa(\text{base}) = -pKa(\text{ácido}) \geq 2.0 \text{ ó } 3.0] \quad \text{Ec.2}$$

El estudio de co-cristales ha sido reciente, en comparación con las sales, las cuales son bien conocidas desde hace ya un largo tiempo.

Es bien sabido que las estructuras que contienen anillos aromáticos son susceptibles a la formación de co-cristales, mediante interacciones de apilamiento o transferencia de carga y co-cristales iónicos que involucran sales orgánicas. El ejemplo mejor conocido de un co-cristal es el complejo molecular de benzoquinona e hidroquinona informado en el año de 1844 por Wöhler, este tipo de estructura presentó dos tipos de poliformos: QUIDON02 Y QUIDON. Fue la primera estructura orgánica que arrojó datos sobre su estructura y grupo espacial, de esta manera se determinó que el grupo espacial para el polimorfo QUIDON02 fue $P2_{1/c}$; mientras que para el polimorfo (QUIDON) fue PT.

En el año de 1958, se informó que tanto la quinona como la hidroquinona forman cadenas alternadas en forma de zigzag conectadas mediante enlaces de hidrógeno O–H...O.⁴⁵

⁴³ Childs, S.L.; Stahly, P.; Park, A. *Mol.Pharm.* **2007**, 4, 323-338.

⁴⁴ Cruz-Cabeza, A.J.; *Cryst. Eng Comm.* **2012**, 14, 6362-6365.

⁴⁵ Bolla, G.; Dong, H.; Zhen, Y.; Wang, Z.; Hu, W. *Sci. China Mater.* **2016**, 59, 523-530.

2.2.4 Método de obtención de co-cristales.

En general se conocen dos tipos de técnicas para la obtención de cocrystal, la técnica basada en disoluciones y la de métodos basados en sólidos, mientras que en las técnicas basadas en disolución se requiere un volumen relativamente alto de disolvente para disolver los reactivos del cocrystal, en la de estado sólido el uso de disolventes se elimina o se usa en cantidades mínimas (dos o tres gotas). En la técnica de disolución la elección de disolvente es de gran importancia ya que afecta los resultados de las interacciones presentes en el cocrystal, debido a que se puede cambiar la interacción intermolecular.⁴⁶ La preparación de cocrystal en estado sólido o también conocido como mecanoquímica es el área por excelencia para la preparación de cocrystal debido a las múltiples ventajas que brinda para su creación, entre ellas está la rapidez, la restringida solubilidad del cocrystal objetivo, la preparación de cocrystal poco solubles con más de dos y tres componentes.

Otros aspectos a resaltar es que el uso de esta técnica es respetuosa con el medio ambiente debido a que, como ya se dijo, necesita menos o ningún tipo de disolvente, permitiendo que el cocrystal se forme de manera instantánea mediante contacto. En las técnicas del estado sólido se utilizan mortero y pistilo, por lo que es una técnica fácil de usar; sin embargo, al ser una técnica mecánica requiere de mucho tiempo para poder generar el producto deseado. Entre las técnicas que pertenecen a esta área incluye molienda en fase sólida y molienda asistida por disolvente, extrusión por fusión y fusión de cristalización, entre otras técnicas.

2.2.4.1 Molienda sin disolvente.

La importancia de esta técnica radica en que, para la obtención de cocrystal se incluye difusión molecular y la formación de un eutéctico y/o un transitorio intermedio amorfo. Se refiere a difusión molecular de molienda al fenómeno de transporte en el que se crea una superficie sólida móvil mediante molienda, produciendo vaporización o transferencia de carga. Si una mezcla amorfa se genera bajo transición vítrea y la transformación del

⁴⁶ Guo, M.; Sun, X.; Chen, J.; Cai, T. *Acta Pharm. Sin. B.* **2021**, 11, 2537-2564.

cocrystal surge durante temperatura ambiente recibe el nombre de transitorio intermedio amorfo, por lo general en esta fase los pasos que se presenta en la cocrystalización es un producto cristalino cinético y termodinámico, estos pasos se deducen si las moléculas de los reactivos tienen sitios con hidrógenos o halógenos. Un ejemplo claro de este fenómeno fue el observado en el sólido amorfo durante la molienda de carbamazepina y sacarina bajo temperatura de transición vítrea y la transformación de cocrystal ocurrida bajo temperatura ambiente.⁴⁷

2.2.4.2 Molienda asistida con gota de disolvente.

Este tipo de técnica representa un nuevo método para obtener cocrystalos polimorfos de un cocrystal en la química verde,⁴⁷ es una modificación de molienda sólida donde es agregada una pequeña cantidad de disolvente durante la molienda y es utilizada para mejorar la selectividad supramolecular, tanto polimórfica como estequiométrica en sistemas cristalinos. El procedimiento de esta técnica es mediante la mezcla de dos componentes añadiendo una pequeña cantidad de disolvente (unas décimas de un equivalente de disolvente por mol), el disolvente actúa como catalizador. Entre las ventajas que ofrece esta técnica es la formación del producto en un mayor rendimiento, el control de la producción de polimorfos, la cristalinidad del producto y el mejoramiento en la velocidad de cocrystalización. Este método permite la formación de cocrystalos de alta pureza.⁴⁸ Por ejemplo, en una cocrystalización de la cafeína se obtuvieron dos tipos de polimorfos y se demostró que para la obtención de estos polimorfos fue necesario usar disolventes con alto momento dipolar y grupos funcionales como carbonilos y nitrilos ya que éstos generan estructuras en forma de zigzag, debido a que las moléculas de disolvente ocupan sitios de coordinación.⁴⁹

2.2.4.3 Evaporación lenta de disolvente.

Este tipo de técnica es el método comúnmente utilizado para preparar cocrystalos y se aplica para obtener monocristales adecuados para el análisis estructural por difracción de rayos

⁴⁷ Trask, A.; Motherwell, W.D.S.; Jones, W. *Chem. Commun.* **2004**, 890-891.

⁴⁸ Karagianni, A.; Malamataris, M.; Kachrimanis, K. *Pharm. J.* **2018**, 10, 3390-3420.

⁴⁹ Fischer, F.; Scholz, G.; Benemann, S.; Rademann, K.; Emmerling, F. *Cryst. Eng. Comm.* **2014**, 35, 8272-8278.

X de cristal único. En esta técnica, los componentes del cocrystal se disuelven en un disolvente adecuado a la proporción estequiométrica y posteriormente se evapora para obtener el cocrystal. Es importante que se elija con responsabilidad el tipo de disolvente ya que los componentes del cocrystal deben de ser solubles. Por el contrario, si el proceso de cocrystalización ocurre entre dos reactivos incongruentemente solubles, el componente menos soluble precipita formando una mezcla de cocrystalos y componentes cristalinos, o también generando una falla en la formación de cocrystalos.³⁶

2.2.4.4 Cristalización por el método de pasta (Slurry).

Es un método alternativo para la formación de cocrystalos, en este método se forma una suspensión fangosa. Mediante mezclas que tengan diferente solubilidad, la formación de un cocrystal mediante esta técnica asegura cocrystalos puros utilizando pequeñas cantidades de disolventes. También se puede utilizar esta técnica cuando se requiere detectar la forma más estable de los cocrystalos.⁵⁰

2.2.5 Técnicas de caracterización de co-cristales.

La caracterización de co-cristales se realiza utilizando diversas técnicas espectroscópicas y termogravimétricas como las siguientes: espectroscopía infrarroja (IR), cristalografía de rayos X de polvos (DRXP) y de cristal único (DRXCU), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA).

⁵⁰ Pawar, N.; Sha, A.; Nandan, N.; Parambil, J.V. *Crystals* **2021**, 11, 303.

2.2.5.1 Espectroscopía infrarroja (IR).

Este tipo de técnica espectroscópica vibracional tiene como principal propósito el detectar interacciones intermoleculares de tipo Van der Waals y de enlace de hidrógeno, así como la determinación de formas de estado sólido, es decir de tipo polimorfos, amorfos, solvatos, hidratos o cocristales. Es la encargada de detectar y diferenciar sistemas cristalinos y sistemas amorfos, gracias a la detección de grupos funcionales, debido a que son más sensibles en estado sólido.⁵¹

Proporciona huellas dactilares de moléculas debido a la absorción de radiación IR en un rango de $4000-400\text{cm}^{-1}$, esta técnica ayuda a determinar si existe la transferencia de protones en los sólidos cristalinos obtenidos.

2.2.5.2 Difracción de rayos X de polvos (DRXP).

Es la herramienta predominante para el estudio y caracterización de formas policristalinas. En esta técnica se genera un patrón de la intensidad de difracción en función de 2Θ valores o espaciados d de espacios equivalentes en cristales de la muestra policristalina estudiada.

En este tipo de técnica los patrones arrojados se consideran como “huellas dactilares” de cada fase cristalina. En conclusión, esta técnica puede detectar transiciones de fase entre polimorfos, de la misma forma detecta el cambio de fase de cocrystal a sal, por la transferencia de protones en los enlaces de hidrógeno.

2.2.5.3 Cristal único de difracción de rayos X (DRXCU).

Esta técnica se utiliza para la determinación de la estructura cristalina. Se necesita un modelo adecuado para determinar la distribución periódica de la densidad de electrones en el cristal mediante la transformada de Fourier con los factores de estructura que derivan de las intensidades de difracción medidas experimentalmente.

⁵¹ Healy, A.; Worku, Z.; Kumar, D.; Madi, A. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, 117, 25–46.

La determinación final de la estructura proporciona la composición química del compuesto, así como la geometría, la longitud de unión, ángulos de enlace, ángulos de torsión, etc., así como las distancias interplanares y las geometrías de las interacciones intermoleculares.

2.2.5.4 Calorimetría diferencial de barrido.

La técnica de calorimetría diferencia de barrido (DSC) es un tipo de técnica analítica, en la que una la diferencia de la temperatura (dT/dt) entre una muestra y un material de referencia se mide y luego se traza contra tiempo o la temperatura. Esta técnica está sustentada en calentar o enfriar una muestra y una sustancia de referencia de acuerdo con una temperatura ya establecida. Su principal aplicación es en la determinación y estudio de transición de fase, incluyendo el punto de fusión, transición vítrea, el punto de Curie, determinación de cristalinidad, pruebas de estabilidad, y el control de pureza. Se utiliza para estudiar la estabilidad polimórfica a una temperatura determinada, mediante la aplicación de calor y enfriamiento repetido. Esta técnica permite determinar si la transformación de un polimorfo es reversible (enantrópico) o irreversible (monotrópico). Existen cinco tipos de DSC, DSC por flujo de calor, DSC compensado por potencia, DSC modulado, híper- DSC y DSC de presión.⁴⁴

2.2.5.5 Análisis termogravimétrico.

El análisis termogravimétrico (TGA) es una técnica de análisis térmico, donde existe un cambio de masa (cambio de peso / pérdida o ganancia de masa) de una sustancia, su medición es en función a la temperatura o tiempo en una atmósfera controlada. Existen tres tipos de TGA: TGA dinámica, estado isotérmico y TGA usado para determinar la composición primaria y predecir su estabilidad térmica.

En esta técnica la muestra se calienta a un peso constante en cada serie cuando la temperatura está aumentando), se utiliza principalmente para determinar la composición de los materiales y predecir su estabilidad térmica, permitiendo caracterizar la muestra mediante la ganancia o pérdida de peso. Las propiedades que demuestra este tipo de

técnica son la estabilidad oxidativa del compuesto, la vida útil estimada y su estabilidad térmica.⁵²

2.2.6 Ferroelectricidad.

Un material ferroeléctrico es aquel material cristalino polar que muestra polarización eléctrica espontánea. El fenómeno de ferroelectricidad es atribuida al movimiento iónico en los cristales, al aplicarse una onda electromagnética externa genera un acoplamiento hacia ésta, produciendo la vibración de los iones.⁵³ Entre sus características a resaltar está el hecho de que tienen propiedades electroactivas que les confiere la capacidad de almacenamiento y conmutación de polaridad, detección de cambios de temperatura (piroelectricidad), intercambio de energía eléctrica y mecánica (pizelectricidad) y manipulación de luz (a través de efectos electro-óptico y de no linealidades ópticas), un compuesto ferroeléctrico puede ser de naturaleza inorgánica o compuestos híbridos, es decir orgánicos-inorgánicos como BaTiO₃.⁴⁰

2.2.6.1 Cristales orgánicos ferroeléctricos.

La importancia de los cocristales orgánicos radica en las propiedades electrónicas, ópticas y ferroeléctricas que aportan, así como sus distintas aplicaciones en diferentes áreas.

Los fenómenos que le confiere estas propiedades son: los arreglos moleculares que existen en la interacción del sistema supramolecular, así como la transferencia de carga (CT), este tipo de interacción y transferencia de carga puede suceder en sistemas con interacciones π - π , enlace de hidrógeno o enlace de halógeno.

El diseño de cocristales está sustentado en los diferentes ensambles supramoleculares, mediante interacciones heterómericas, las cuales proporcionan la facilidad de crear materiales nuevos multifuncionales, mediante propiedades donador-aceptor. En una relación estequiométrica 1:1 el diseño de cocristales muestra dos tipos de empaquetamiento: pila agregada y pila mixta, los cocristales con motivo de

⁵² Pindelska, E.; Sokal, A.; Kolodziejcki, W. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, 117, 111-146.

⁵³Moulson, A.; Herbert, J. M. *Electroceramics*, 2nd ed. John Wiley & Sons: England, **2003**, pp 59–60

empaquetamiento de pila mixta, forman cintas unidimensionales adyacentes siguiendo la siguiente forma (...-D-D-D-... y...-A-A-A...), teniendo la propiedad de alta conductividad eléctrica, de la misma forma que presenta transferencia de carga en el estado basal. Un empaquetamiento en forma de pila mixta (-D-A-D-A-), presenta propiedades semiconductoras, con una transferencia casi neutra. Un fenómeno que presenta este tipo de apilamiento es la inestabilidad del (...-D-A-D-A-...) dentro de la dimerización formando configuraciones polares que dan como resultado sistemas ferroeléctricos (**Figura 18**).⁵⁴

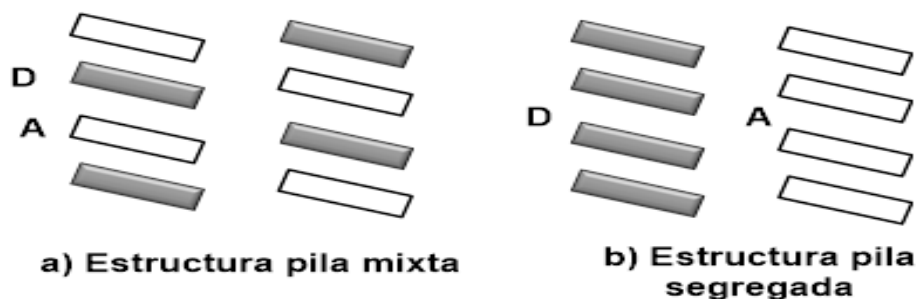


Figura 18. Tipo de apilamientos de cocristales.

Otras características comunes de este tipo de apilamiento es que están en un sistema centrosimétrico en el que sus componentes donantes (D) y aceptor (A) tienen el mismo espacio, solo cuando se disminuya la temperatura o se aumente la presión. Se puede producir una transición de una molécula neutra a iónica y dimerizarse en pares (D-A) y generar el rompimiento de la centrosimetría de la red cristalina produciendo la polarización macroscópica. Al aplicarse un campo eléctrico, los dímeros cambian entre dos estados con polarización opuesta, esto permite el cambio hacia la ferroelectricidad (**Figura 19**).⁵⁵

⁵⁴ (a) Behera, R.K.; Goud, N.R.; Matzger, A.J.; Brédas, J.L. *J.Phys.Chem.* **2017**, 121, 23633-23641, (b) Mori, T.; Kawamoto, T. *Annu. Rep. Sect. C Phys. Chem.* **2007**, 103, 134–172

⁵⁵. Mori, T.; Kawamoto, T. *Annu. Rep. Sect. C Phys. Chem.* **2007**, 103, 134–172

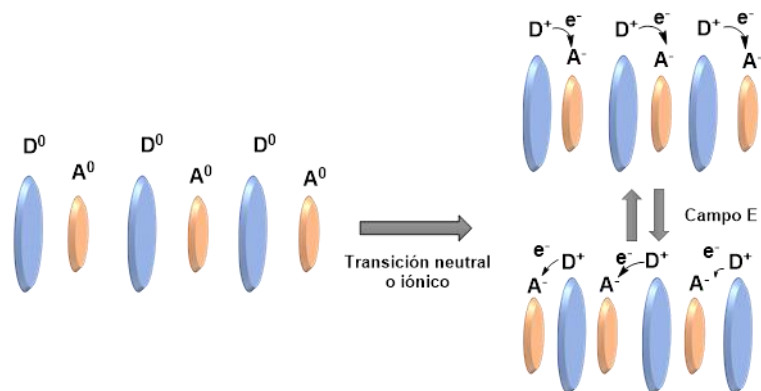


Figura 19. Transición neutra a iónica en complejos de transferencia. Existen dos tipos de transferencia de carga, de carácter iónico y de carácter neutro o cuasineutro, estos tipos de transferencia están determinadas por el grado de transferencia de carga (DCT), de acuerdo con su potencial de ionización (IP) del donante y la afinidad electrónica del aceptor, así como las interacciones electrostáticas de Coulomb que existan entre los cocristales.

Se habla de un apilamiento de carácter iónico cuando el valor de $DCT > 0.5$, mientras tanto si $DCT < 0.5$, se trata de un cocrystal neutro y su transferencia de carga es mediante interacciones de tipo π - π , enlaces de hidrógeno e interacciones de tipo halógeno entre moléculas heteroméricas.

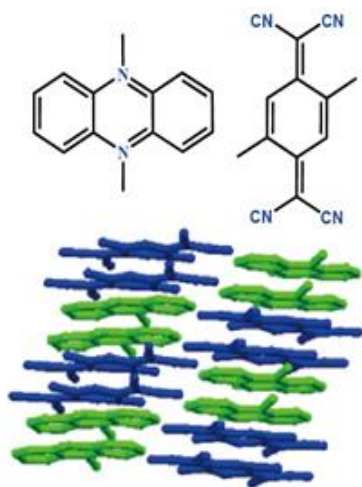
Una característica importante es la transición de fase que experimenta este tipo de compuestos, es decir de un estado paraeléctrico a un estado ferroeléctrico.

Existen dos tipos de transiciones:

- 1) Orden-desorden: Donde las moléculas asimétricas o iones portadores de dipolos permanentes generan una polarización eléctrica espontánea.
- 2) Desplazamiento: Mecanismo donde los desplazamientos relativos entre diferentes cargas de los iones producen polarización macroscópica (**Figura 20**).⁵⁶ Generadas principalmente por compuestos de más de dos componentes orgánicos

⁵⁶ Bolla, G.; Dong, H.; Zhen, Y.; Wang, Z.; Hu, W. *Sci. China Mater.* **2016**, 59,523-539.

a) Orden-desorden.



b) Desplazamiento

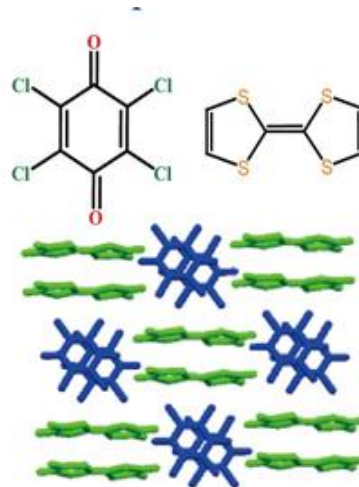


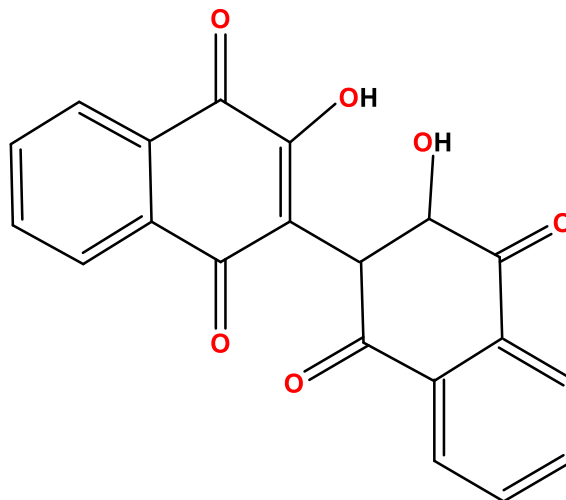
Figura 20. Tipos de transferencia de carga.

2.2.6.2 Ferroelectricidad en cocristales neutros.

Los sistemas ácido-base ejemplifican una alternativa simple para el acoplamiento de moléculas multicomponentes por enlaces de hidrógeno. Las interacciones de enlace de hidrógeno brindan estrategias para el diseño de nuevos materiales ferroeléctricos orgánicos. En un sistema de red cristalina con enlaces de hidrógeno se generan dipolos eléctricos entre los donantes de hidrógeno, que son parcialmente negativos y los aceptores de hidrógeno, que son parcialmente positivos.⁵⁷

Inicialmente un sistema supramolecular es un sistema de moléculas apolares que se encuentran unidos por enlaces de hidrógenos, la transferencia de protones produce que el sistema supramolecular sea iónico. Estos tipos de compuestos orgánicos ferroeléctricos incluyen al dímero de Lawsone **H₂LD** [2,20-bi(3-hidroxi-1,4-naftoquinona)], que es un dímero con enlaces C2, C20 del producto natural 3-hidroxi-1,4-naftoquinona, comúnmente conocida como Lawsone (**Figura 21**).

⁵⁷ Ishikita, H.; Saito, K. *J. R. Soc. Interface* **2014**, 11, 01–17.



H₂LD

Figura 21. Estructura molecular del dímero Lawsone.

Debido a los grupos funcionales C=O y O–H que contiene el dímero de Lawsone facilita la formación de productos de adición de Michael y bases de Mannich. Estos grupos funcionales hacen que esta molécula sea un candidato ideal para la formación de cocristales, a través de reconexión molecular por interacciones de enlace de H.

Las reacciones de cocrystalización son conocidas por su simplicidad y versatilidad, entre las aplicaciones que estos materiales presentan está la modificación de las temperaturas de transición de fase, mejora de la solubilidad, la fluorescencia y la alteración de los puntos de fusión. Este tipo de materiales, así como las reacciones que presentan tienen aplicación en la industria farmacéutica, para mejorar las propiedades de formación de tabletas, las velocidades de disolución y la estabilidad de los compuestos farmacéuticos, así como en el área de materiales ya que ayuda a mejorar las propiedades elásticas de los materiales.

Las estructuras en estado sólido para la mayoría de los aductos de Lawsone con moléculas que presentan grupos donadores aza, tales como **(a)** 4,4-bipiridina, **(b)** 4-(2-piridina-4etil) piridina, **(c)** 1,3-di(4-piridil) propano, así como él **(d)** 2-hidroxi piridina (**Figura 22**), son estudiadas a partir de difracción de rayos X de cristal único (DRXCU), microscopía óptica, análisis térmico, espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) y reflectancia UV/visible. Los cuatro aductos cristalinos exhiben cambios de color con respecto al Lawsone puro, lo

que indica que a partir de la cocrystalización se puede generar cambios de color de acuerdo con Bucar.⁵⁸

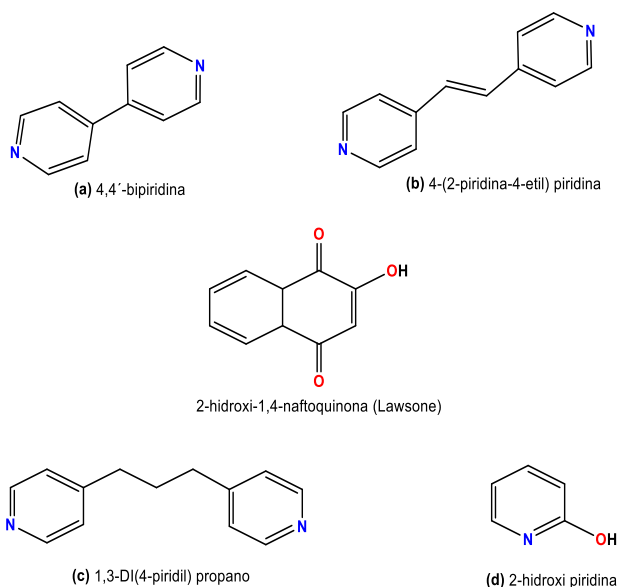


Figura 22. Moléculas formadoras de aductos con el reactivo de Lawsone.

Un conformador es un componente que interactúa de manera no-iónica en la red cristalina, no es un solvente y normalmente no es volátil.⁵⁹ Un conformador al cristalizar con distintos compuestos de Lawsone, actúa como espaciadores y unen dos moléculas y forman 3 discretos ensambles supramoleculares, siendo (a), (b) y (c) (**Figura 23**).

⁵⁸ Pallapurath, A.; Skelton, J.; Delori, A.; Duffy, C.; Erxleben, A.; Jones, W. *J. Name* **2013**, 00, 1-3.

⁵⁹ Guo, M., Sun, X., Chen, J., Cai, Ting. *Acta Pharm. Sin. B.* **2021**, 11, 2537-2564.

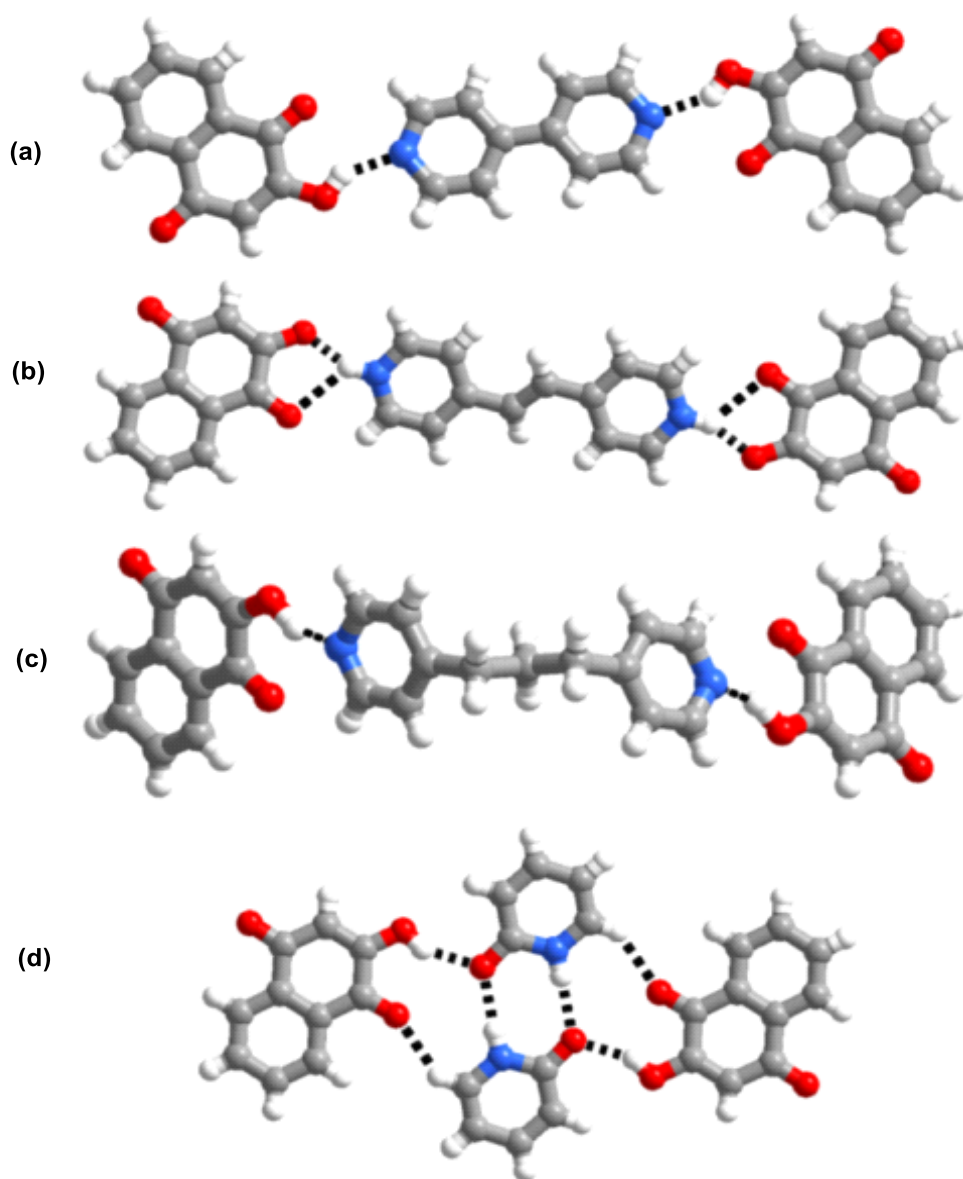


Figura 23. Diferentes empaquetamientos del dímero de Lawsone donde **(a)**, **(b)**, **(d)**, cristalizan en un grupo espacial monocíclico $P21/n$, mientras que **(c)** adopta el ortorrómbico $Fdd2$.

Generalmente los compuestos obtenidos con **(a)** 4,4-bipiridina, **(b)** 4-(2-piridina-4etil) piridina y **(d)** 2-hidroxipiridina, adoptan el grupo espacial monocíclico $p21/n$, mientras que el compuesto obtenido con **(c)** 1,3-di(4-piridil) propano, cristaliza en un grupo espacial ortorrómbico. De la misma manera, los compuestos con 4,4-bipiridina, 1,3-di(4-piridil) propano y el 2-hidroxipiridina se forman a través de enlaces de hidrógeno neutros O-

H...N, mientras que con 4-(2-piridina-4etil) piridina, la interacción se da con los cationes de la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona mediante enlaces de hidrógeno N-H⁺...O⁻ y N-H...O.⁵⁹

Es probable que en compuestos donde exista una tautomerización, así como interacciones intermoleculares de hidrógeno con el grupo -OH del compuesto de Lawsone, llegue a formar homodímeros, como en co-cristales de carbamazipina, donde el homosintón formado por el enlace de hidrógeno de la amida forma enlace 1D con el conformador.⁵⁹

Existe evidencia que relaciona el cambio de color con la formación de aductos de Lawsone, esto se debe al tamaño de la brecha energética entre los orbitales frontera HOMO y LUMO entre el reactivo de Lawsone y el conformador, de la misma forma está relacionado con las interacciones intermoleculares entre las unidades del cristal, lo que conduce a un estrechamiento en la banda energética.⁵⁹

Como una extensión del estudio de interacciones débiles en la presente tesis se informa la preparación y caracterización de dos sales orgánicas derivadas de la 2,20-bi(3-hidroxi-1,4-naftoquinona H₂LD) y la 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona H₂DHB con la base nitrogenada 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano(DABCO).

3. Hipótesis y justificación.

3.1 Hipótesis.

La Química Supramolecular se ha utilizado como una valiosa herramienta para la formación de agregados cristalinos, como son los cocrystalos y las sales orgánicas, a partir de la promoción de interacciones de tipo no covalentes para el caso de los cocrystalos, o de la transferencia de átomos de hidrógeno para la obtención de sales. Si consideramos la reacción entre las quinonas, 2,2-bi(3-hidroxi-1,4-naftaquinona) (H₂LD) y la 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (H₂DHB) frente a la amina 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO) en ausencia de disolvente, se espera que se dé la formación de agregados supramoleculares donde predominará la formación de sales sobre la obtención de cocrystalos, esto debido a un reconocimiento ácido-base de Brønsted-Lowry a través de la transferencia de, al menos, un hidrógeno ácido presente en las quinonas hacia el DABCO como consecuencia de las diferencias en valores de pKa de cada par ácido-base.

3.2 Justificación.

Las propiedades ferroeléctricas que presentan los agregados supramoleculares cristalinos (cocristales y/o sales) está fundamentada en la estructura y ordenamiento molecular, así como las interacciones intermoleculares y el tipo de transferencia de carga de las especies participantes, mediante el desplazamiento molecular o mediante transferencia cooperativa de protones, es por ello que la química supramolecular es de suma importancia, ya que, permite el diseño específico de moléculas, de tipo sal o cocrystal. Los beneficios que proporciona la síntesis de compuestos orgánicos sobre los compuestos inorgánicos es que en los primeros se logra una mayor flexibilidad en los materiales sintetizados. Las técnicas del estado sólido proporcionan grandes ventajas para la síntesis y diseño de cocristales y/o sales supramoleculares debido a que permiten la incorporación de los reactivos casi al 100%, y un uso nulo o mínimo de disolventes, permitiendo así una síntesis amigable con el medio ambiente. Es por lo anterior que en esta tesis se presenta la síntesis de sales orgánicas supramoleculares que potencialmente pudieran ser aplicadas en materiales ferroeléctricos. Estas sales derivan de quinonas actuando como especie donadora de protones (D), junto a la base nitrogenada del 1,4-diazabicilo [2.2.2] octano (DABCO) como molécula aceptora (A).

4. Objetivos.

4.1 Objetivo general.

Preparar sales orgánicas derivadas de las quinonas 2,2-bi(3-hidroxi-1,4-naftaquinona) (H₂LD) y la 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (H₂DHB) con el 1,4-diazabiciclo-[2.2.2]-octano (DABCO) mediante mecanosíntesis.

4.2 Objetivos específicos.

1. Sintetizar una serie de sales supramoleculares orgánicas mediante técnicas amigables con el ambiente.
2. Caracterizar los agregados cristalinos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas (IR, Rayos X de polvos y de cristal único) y análisis térmicos (TGA y DSC).

3. Realizar un análisis supramolecular de los agregados moleculares obtenidos con el propósito de identificar los tipos de interacciones presentes en las estructuras cristalinas de las sales orgánicas.

5. Sección experimental.

5.1 Reactivos.

Todos los productos y disolventes químicos que se utilizaron fueron adquiridos comercialmente en Sigma-Aldrich Company y se emplearon sin purificación adicional.

- ❖ 2,2-bi (3-hidroxi-1,4-naftaquinona) (H₂LD)
- ❖ 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (H₂DHB)
- ❖ 1,4-diazabicyclo- [2.2.2]-octano (DABCO)
- ❖ Acetona
- ❖ Acetonitrilo (CH₃CN)
- ❖ Metanol (CH₃OH)

5.2 Materiales.

- ❖ Mortero de Ágata
- ❖ Báscula digital
- ❖ Vasos de precipitado
- ❖ Parrilla
- ❖ Pipetas
- ❖ Embudos pequeños de vidrio
- ❖ Barras magnéticas pequeñas
- ❖ Algodón

5.3. Equipo utilizado en la caracterización de las nuevas fases sólidas.

La caracterización de los productos se llevó a cabo mediante: espectroscopía de infrarrojo, difracción de rayos X de polvos, difracción de rayos X de cristal único, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSG).

5.3.1. Análisis de difracción de rayos X de polvos.

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 con un detector LynxEye ($\lambda_{\text{Cu-K}\alpha}$ = 1.5406 Å, monocromador: germanio). El equipo fue operado a 40 kV y 40 mA, los datos fueron recolectados a temperatura ambiente en el rango de $2\theta=5-50^\circ$ (step size 0.011° , step time 10 s).

5.3.2. Análisis de difracción de rayos X de cristal único.

Los estudios de difracción de rayos X de monocristal se llevaron a cabo en un difractómetro Agilent Technologies SuperNova equipado con un detector de área CCD (EosS2) utilizando radiación Mo-Ka ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) o CuKa ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) de una fuente de rayos X de microenfoque y un enfriador Oxford Cryojet. Los fotogramas se recopilieron a $-173 \text{ }^\circ\text{C}$ utilizando la estrategia de recopilación de datos sugerida por CrysAlisPro. Las intensidades medidas se redujeron a $|F|^2$ y se corrigieron por absorción utilizando armónicos esféricos. La solución de estructura, el refinamiento y la salida de datos se realizaron con el paquete de programa OLEX2 utilizando SHELXT-2015 para la solución de estructura y SHELXL-2014 para el refinamiento.

5.3.3. Análisis termogravimétrico y de calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC)

El análisis termogravimétrico y de calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC) se realizó en un equipo NETZSCH STA 449 F3 *Jupiter* y se llevó a cabo a una velocidad de calentamiento de $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ en un rango de temperatura de $20-600 \text{ }^\circ\text{C}$ usando una corriente de nitrógeno ($50\text{mL}/\text{min}$)

5.3.4. Espectroscopía en el Infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro NICOLET 6700 ATR y se midieron en el intervalo de $4000-400 \text{ cm}^{-1}$.

5.4 Preparación de las nuevas fases sólidas

Para la síntesis de los compuestos se utilizaron las técnicas de molienda, molienda asistida con gotas de disolvente y la de cristalización por evaporación lenta de disolvente.

5.4.1 Molienda.

La 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (H_2DHB) se hizo reaccionar con la base nitrogenada 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO) en una relación equimolar 1:1 para obtener 0.06 g de producto mediante las técnicas de molienda en un mortero de ágata durante 30 minutos (**Figura 24**). Posteriormente se recolectó la muestra en un eppendorf y el producto obtenido se caracterizó por espectroscopía de IR.

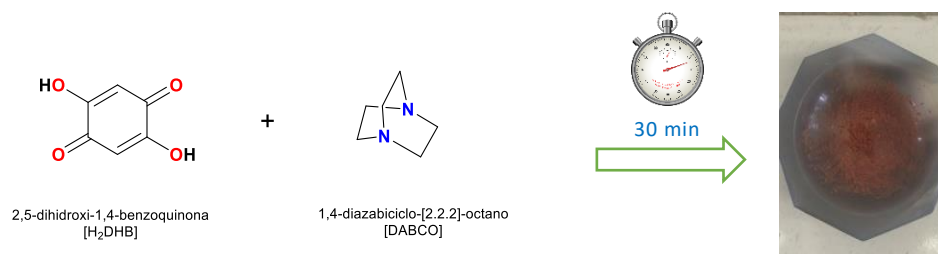


Figura 24. Método de molienda de la 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (H_2DHB) y el 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO).

5.4.1.1 Molienda asistida con gotas de disolvente.

La 2,2-bi(3-hidroxi-1,4-naftaquinona) (H_2LD) y el 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO) se hicieron reaccionar en una relación equimolar 1:1 para obtener 0.06 g de producto mediante las técnicas de molienda asistida con gotas de disolvente (3 gotas de CH_3CN) en un mortero de Ágata durante 30 minutos (**Figura 25**). Posteriormente se recolectó la muestra en un eppendorf y el producto obtenido se caracterizó por espectroscopía de IR.

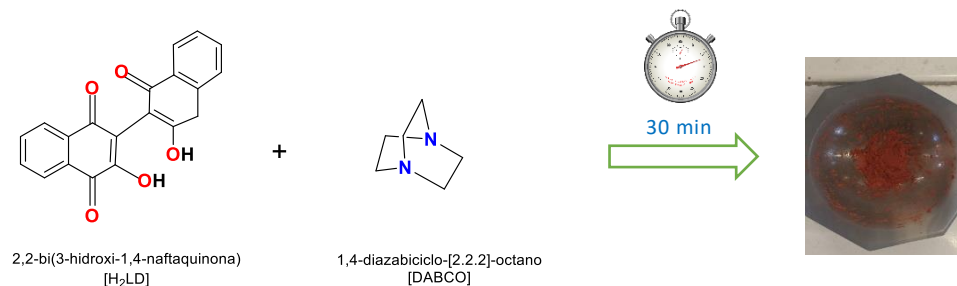


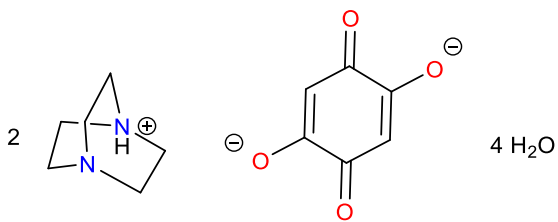
Figura 25. Método de molienda asistida con gotas de disolvente de la 2,2-bi (3-hidroxi-1,4-naftaquinona (H_2LD) y el ,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO).

5.4.2 Cristalización por evaporación lenta de disolvente.

Para determinar el disolvente más adecuado para realizar la cristalización se realizaron pruebas de solubilidad con distintos disolventes como etanol, acetona, diclorometano, acetonitrilo y benceno.

5.4.2.1 Preparación de [(DHB)(HDABCO)₂] \cdot 4H₂O (1).

Utilizando una relación estequiométrica 1:1, se pesaron 0.009 g (7.928×10^{-5} mol) de 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO) y 0.011 g de 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (7.928×10^{-5} mol), Ambos sólidos se colocaron en un vial limpio y seco con una barra magnética, se les adicionaron 6mL de metanol y la mezcla se llevó a calentamiento hasta llegar al punto de ebullición manteniendo una agitación constante. La solución se filtró con la ayuda de una pipeta Pasteur provista de algodón y se dejó a evaporación lenta del disolvente a temperatura ambiente. Después de unos días se notó la formación de cristales rectangulares de color rojo, los cuales fueron adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal, determinándose por este medio que la composición del compuesto es la mostrada en el esquema siguiente:



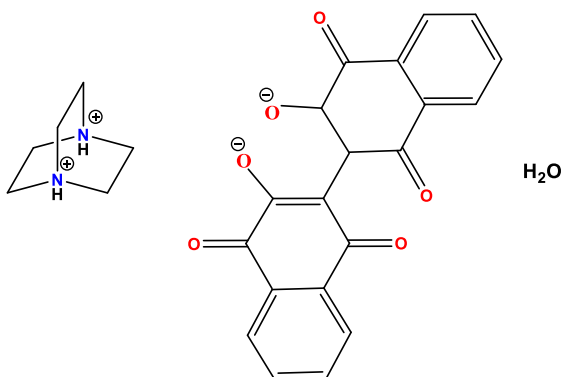
Fórmula empírica:

$C_{18}H_{37}N_4O_8$.

Masa molecular: 437 g/mol. **IR (ATR):**3153 (w), 2589 (a), 2246 (a), 1600 (s), 1522(w), 1498 (m), 1258 (w), 1100(w).

5.4.2.2 Preparación de $[(H_2DABCO) (LD)] \cdot H_2O$ (2).

Se pesaron la 2,2'-bi(3-hydroxi-1,4-naftoquinona) (0,038 g, 0.109 mmol) y el DABCO (0.012 g, 0.109 mmol) y se colocaron en un vial limpio y seco. Se agregaron 20 ml de CH_3CN , y se llevó a calentamiento hasta la disolución de los reactivos. Posteriormente se filtró la disolución y se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lento del disolvente, dando como resultado cristales rojos traslúcidos con forma de prisma cuadrangulares aptos para su análisis por difracción de rayos X de cristal único, determinándose a través de este estudio la composición del cristal mostrada en el esquema de a continuación.



Fórmula empírica: $C_{26}H_{24}N_2O_7$.

Masa molecular: 476 g/mol. **IR (ATR):**3549 (w), 1672 (s), 1633 (m), 1589 (m), 1518(s), 1462 (m), 1349 (a), 1262 (a), 1218(a), 1142(a), 1056(a), 931(a), 899(w), 878 (w), 847 (m), 785 (m), 726(s), 83 (m), 657 (w), 609 (s). **Análisis elemental:** Calc. para $C_{26}H_{24}N_2O_7$ (476.48):C, 65,54; H, 5.08; N, 5,88. **Encontrado:** C, 65, 76; H, 4,74; N, 5.99.

6. Resultados y discusión.

6.1 Cálculos del ΔpK_a ($\Delta pK_a = pK_a$ [base protonada] - pK_a [ácido]).

Como primer paso se analizaron las diferencias entre los valores de pK_a para cada par ácido-base. Los cálculos para el compuesto (1) mostraron diferencia de pK_a mayor de 2.2 (**Tabla 3**), lo cual indica que el aducto formado dará lugar a una sal por la transferencia de protón. Por el contrario, el resultado del cálculo para el compuesto (2), arrojó un valor de 0.9. Con base en la literatura,⁶⁰ en este caso es difícil predecir la formación de la sal, de hecho, podría ser más factible la formación de un cocrystal.

Tabla.3. Valores de pK_a y ΔpK_a calculados

Compuesto	pK_a (baseH ⁺)	pK_a (ácido)	ΔpK_a	D-H	A---H
H ₂ DHB	-	3.5	2.2	2	4
H ₂ LD	-	4.8	0.9	2	4
DABCO	5.7	-		0	2

^a<https://chemicalize.com/app/calculation>.

6.2 Caracterización por Infrarrojo (IR).

Se llevó a cabo la caracterización por espectroscopía IR en estado sólido de los reactivos dihidroxi-1,2-benzoquinona (H₂DHB), 2,2'-bi(3-hydroxy-1,4-naftoquinona) (H₂LD) y 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO) y los productos obtenidos (1) y (2). En la **Tabla 4**. se concentraron los datos de las bandas más características.

⁶⁰ Cruz-Cabeza, A. J. *Cryst. Eng Comm.* **2012**, 14, 6362-6365

Tabla 4. Datos de espectroscopía de Infrarrojo de (1), (2) y las materias primas H₂DHB y H₂LD				
ν (cm ⁻¹)	N-H / O-H		C=O / C-O	
H₂DHB	3205	3300	1626	1598
H₂LD	3290	-----	1672	1589
DABCO	-----	-----	-----	-----
(1)	3153	-----	1600	1522
(2)	3549	-----	1672	1518

El análisis por espectroscopía de IR, reveló la presencia de nuevos compuestos a partir del desplazamiento de las bandas características de los grupos **N-H**, **O-H**, **C=O**.

La comparación de espectros del compuesto **(1)** con sus materias primas se presenta en la **Figura 26**, mientras que la del compuesto **(2)** con sus respectivas materias primas se ilustra en la **Figura 27**. En el espectro del compuesto **(1)**, en aproximadamente 3153 cm⁻¹ se aprecian bandas anchas que indican la presencia de agua en la estructura cristalina mientras que en el espectro del compuesto **(2)** aparecen en aproximadamente 3549 cm⁻¹, aunque en este compuesto son menos pronunciadas indicando una menor cantidad de agua en la estructura cristalina, con respecto al compuesto **(2)**. Las bandas anchas en el compuesto **(1)** alrededor de 2800 cm⁻¹ son originadas por las vibraciones N⁺-H...O⁻/O del sistema intermolecular de puentes de hidrógeno. Éstas en el compuesto **(2)** se aprecian entre 2900 y 3100 cm⁻¹. En el compuesto **(1)**, las bandas en aproximadamente 1600 y 1522 cm⁻¹ de intensidad media y muy fuerte, respectivamente, se atribuyen al estiramiento del fragmento OCCO⁻ en [DHB]²⁻ donde reside una deslocalización π importante. Dichas bandas aparecían en 1626 (C=O) y 1598 (C-O) cm⁻¹ en la materia prima H₂DHB, lo que soporta la propuesta de transferencia de protones del H₂DHB al DABCO para obtener la sal [(HDABCO)₂(DHB)]•4H₂O. En el compuesto **(2)**, la transferencia de los H⁺ al DABCO se determinó, principalmente, por la presencia de la banda intensa en 1518 cm⁻¹ y que se atribuye al estiramiento del enlace C-O⁻ en el anión [LD]²⁻ pues la banda correspondiente al enlace C=O, que aparece en 1672 cm⁻¹ en la materia prima H₂LD, no se distinguió mayormente afectada con la formación de la sal [(H₂DABCO) (LD)]•H₂O.

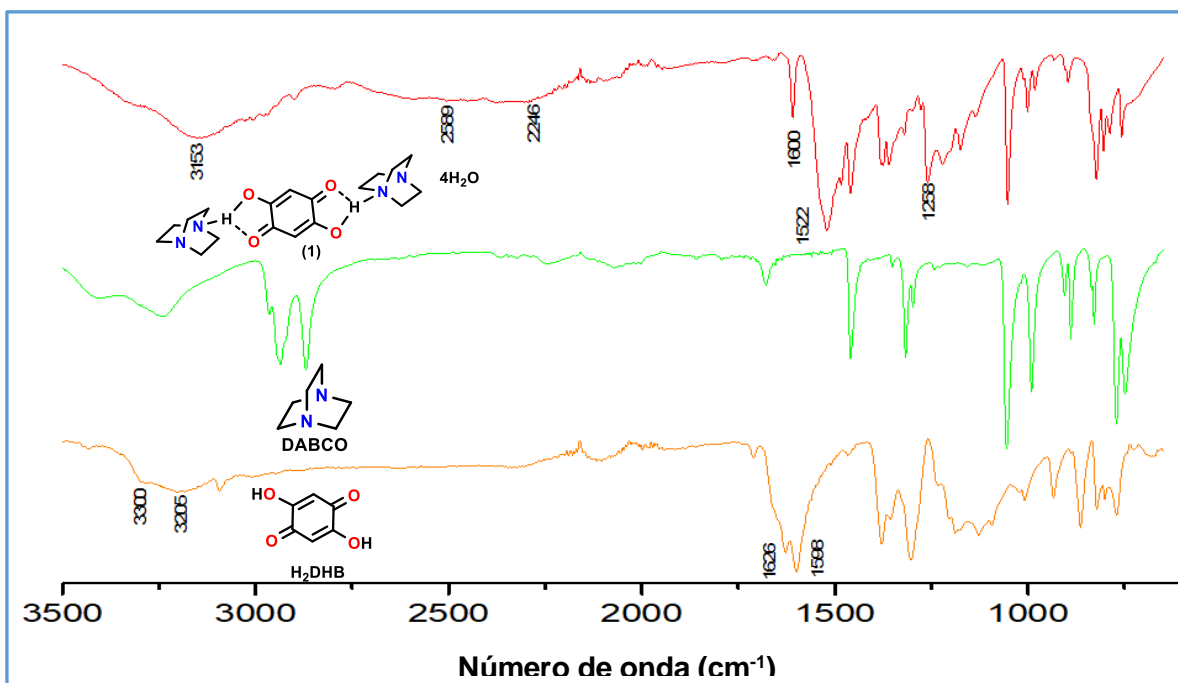


Figura 26. Espectro de IR de la sal $[(\text{HDABCO})_2(\text{DHB})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1), comparado con los de sus materias primas H_2DHB y DABCO.

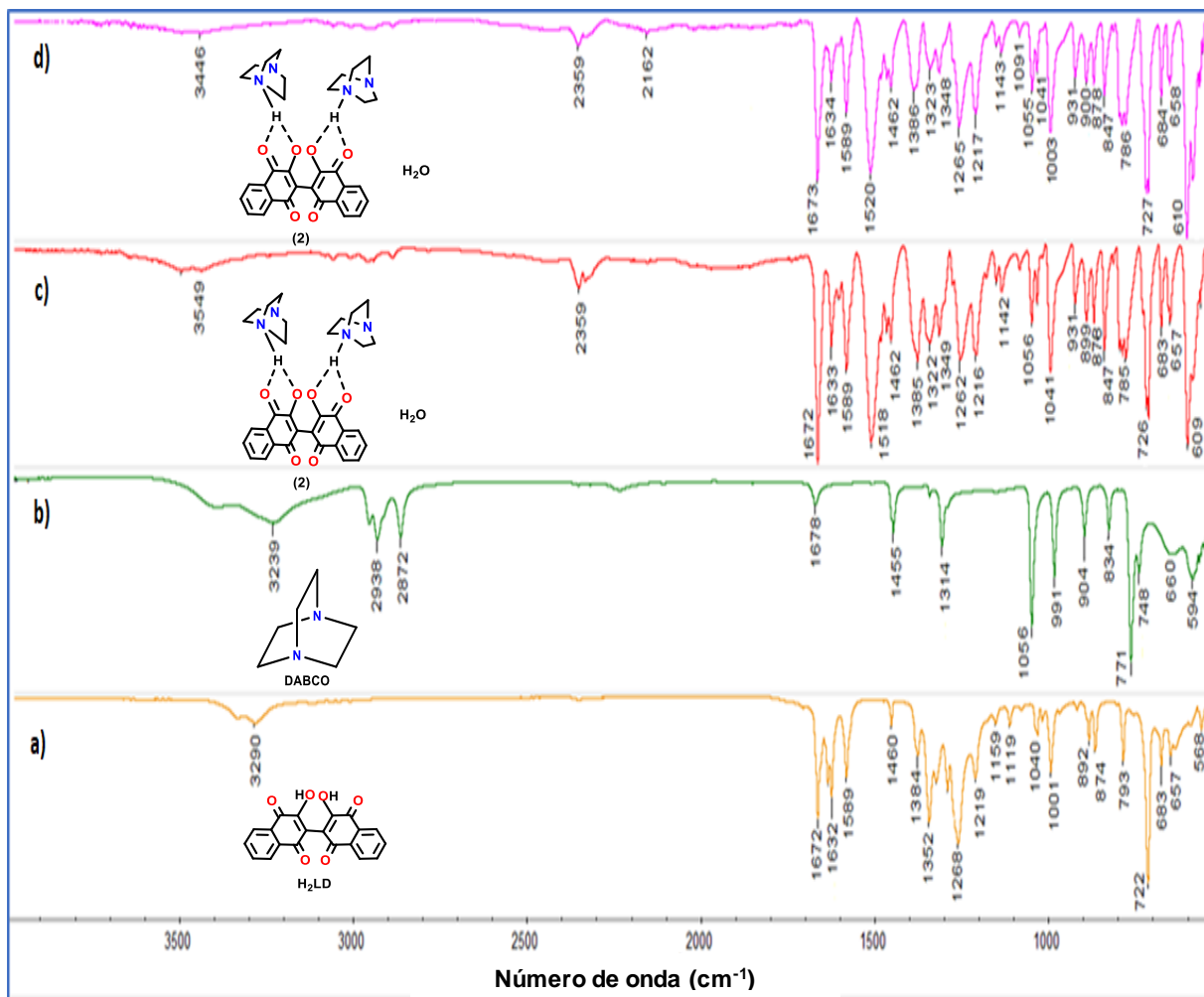


Figura 27. Espectro de IR de la sal $[(\text{H}_2\text{DABCO})(\text{LD})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2) obtenida por cristalización y por molienda asistida con acetonitrilo, comparado con los de sus materias primas H_2LD y DABCO.

6.3. Caracterización por Difracción de Rayos X de Polvos (DRXP).

En las **Figuras 28 y 29** se muestran las comparaciones de los patrones de rayos X de polvos de los de los sólidos obtenidos por molienda de los compuestos (1), obtenido a partir del $(\text{H}_2\text{DHB}/\text{DABCO})$, y (2) (obtenido a partir del $(\text{H}_2\text{LD}/\text{DABCO})$), de los simulados a partir del estudio de rayos X de monocristal y de los de sus correspondientes materiales de partida. En tal comparación se observó que los picos de los productos con cada una de las materias primas son diferentes por lo que se determinó la obtención de nuevas fases sólidas.

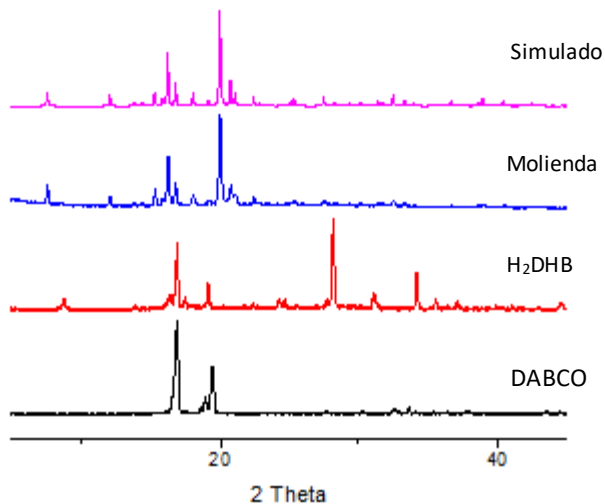


Figura 28. Patrones de Difracción de Rayos X de polvos simulados del compuesto $[(\text{HDABCO})_2(\text{DHB})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1). Comparación de patrones de difracción entre rayos X en polvos del producto de molienda DHB1 (a), con el patrón de PXRD simulado a partir del SCXRD del monocristal (b).

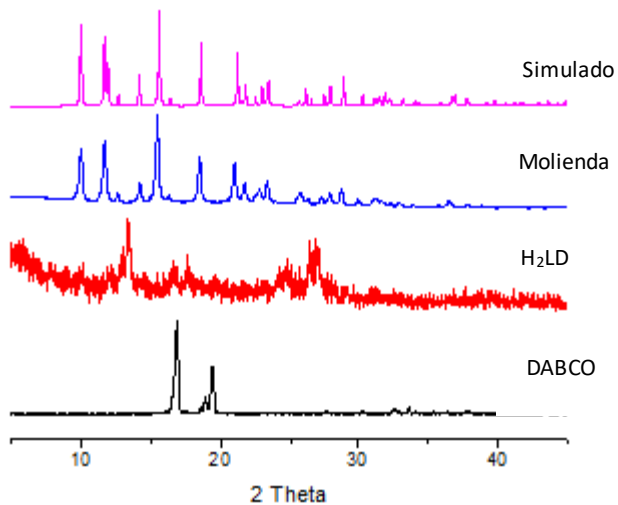


Figura 29. Diagrama de difracción de rayos X, producto $[(\text{H}_2\text{DABCO}) (\text{LD})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2). Patrones arrojados para; a) Reactivo DABCO, b) Reactivo del “Dímero de Lawsons”, c) Formación del producto aislado desde molienda asistida en acetona, d) Comparación de patrón de PXRD simulado con SCXRD del compuesto $[(\text{H}_2\text{DABCO}) (\text{LD})] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Además, se pudo notar que para ambos productos (1) y (2), los patrones observados por difracción de rayos X de polvos (DRXP) y los simulados a partir del estudio de rayos X de monocristal (DRXCU), son iguales, es decir que la molienda y la cristalización generan la misma fase cristalina.

6.4 Caracterización por Difracción de Rayos X de Cristal Único (DRXCU) y Análisis Supramolecular.

Los cristales de las sales [(HDABCO₂(DHB)]•4 H₂O (1) y [(H₂DABCO) (LD)]•H₂O (2), se obtuvieron mediante evaporación lenta de disolución de metanol y una de acetonitrilo, respectivamente a temperatura ambiente, de acuerdo con lo reportado en la parte experimental.

Los cristales moleculares [(HDABCO₂(DHB)]•4H₂O (1) y [(H₂DABCO) (LD)]•H₂O (2), tuvieron distintas características físicas, mientras que los cristales del compuesto (1) tuvieron una forma prismática rectangular y son de color naranja, los del compuesto (2) presentan una forma cuadrangular y fueron color rojo intenso.

Los datos cristalográficos más importantes de los compuestos (1) y (2) se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 5. Datos cristalográficos de las sales (1) y (2).

COMPUESTO	(1)	(2)
Fórmula empírica	$C_6H_2O_4, 2(C_6H_{13}N_2), 4(H_2O)$	$2(C_{26}H_{22}N_2O_6), H_2O$
Peso de la fórmula	436.51 g/mol	941.33 g/mol
Temperatura/°C	21.85	-173
Radiación	Cu- $K\alpha$	Cu- $K\alpha$
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo espacial	$P 2_1/c(14)$	Pcca
a/Å	6.4795(8)	14.7962 (2)
b/Å	23.154(3)	8.83306 (14)
c/Å	7.8428(10)	17.5636 (3)
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	100.33	90
$\gamma/^\circ$	90	90
V/Å³	1157.6(2)	2295.48 (6)
Z	2	2
$P_{\text{calcd}}/\text{cm}^3$	1.252	1.362
μ/mm^{-1}	0.066	0.825
Datos/restricciones/parámetros	2440/167	2257 /0/187
Final R1 índice [$I \geq 2\sigma(I)$]	0.0517	0.032
Final wR2 índice [todos los datos]	0.1426	0.0878

6.4.1 Análisis supramolecular para el compuesto [(HDABCO₂)(DHB)]·4H₂O (1).

El compuesto [(HDABCO₂)(DHB)]·4H₂O, cristalizó en el sistema cristalino monoclínico con grupo espacial $P2_1/c$. La constitución de esta unidad es de tipo asimétrico, su composición consta de media molécula de H₂DHB situada cerca de un centro de inversión, dos moléculas de agua y una molécula de DABCO, la estructura final del compuesto es el resultado de la desprotonación de los dos hidrógenos ácidos en el H₂DHB, mientras que la base DABCO se protona. Esta interacción sucede mediante interacciones bifurcadas puente de hidrógeno [N⁺-H...O⁻ y N⁺-H...O]. Así dos moléculas de DABCO se enlazan al DHB, una por cada lado de éste, formando enlaces N2⁺-H2...O1 y N2⁺-H2...O2

($H2 \cdots O1$, 1.717 Å; $N2^+ - H2 \cdots O2$ 2.246 Å) (**Figura 30**). Además, por otro lado, la molécula de DABCO forma un puente de hidrógeno con una molécula de agua a través del enlace $N1 \cdots H31 - O3$ (2.010 Å) Y DHB con dos moléculas de agua mediante enlaces del tipo $O1 \cdots H4AA - O4A$ (1.879 Å)

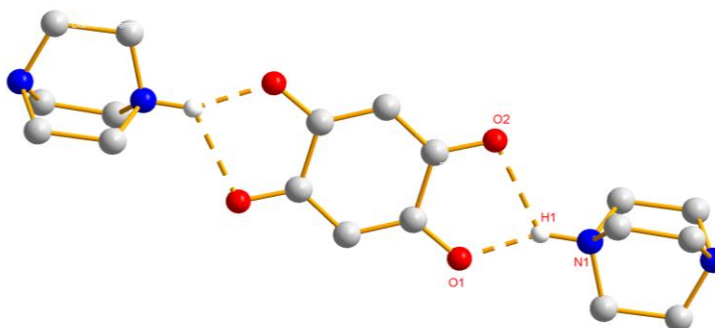


Figura 30. Fragmentos de la estructura cristalina de $[(HDABCO_2)(DHB)] \cdot H_2O$ (1), que ilustran las cadenas moleculares 1D formadas a través de enlaces de hidrógeno $N^+ - H \cdots O/O_{LD}$.

6.4.2 Análisis Supramolecular del compuesto $[(H_2DABCO)(LD)] \cdot H_2O$ (2).

El compuesto $[(H_2DABCO)(LD)] \cdot H_2O$ cristalizó en el grupo espacial ortorrómbico Pcca. Cada unidad asimétrica contiene, la mitad de una molécula parcialmente protonada de DABCO y el dímero de Lawsone parcialmente desprotonado, así como 0.35 moléculas de agua.

En este compuesto, los protones no son completamente transferidos del ácido a la base, lo cual es confirmado por el ángulo de enlace C-N-C con un valor de $109.28(8)^\circ$, que es un valor intermedio entre la ionización de los segmentos del C-N-C en el $[HDABCO]^+ / [H_2DABCO]^{2+}$ y la base libre. Por lo tanto, el cristal molecular en este caso tiene cierto carácter de co-cristal. Sin embargo, dado que los factores de ocupación refinados para los átomos de hidrógeno N-H y O-H indican una mayor proporción del protón para el grupo N-H entonces se dice que la composición molecular del compuesto es más para una sal. Bajo esta perspectiva, en la estructura cristalina de este agregado molecular el dímero de Lawsone se combina con dos moléculas de DABCO a través de dos interacciones de enlace de hidrógeno de tres centros del tipo $N^+ - H \cdots O/O$ entre el átomo de hidrógeno del

N⁺-H del [H₂DABCO]²⁺ y los átomos de oxígeno del fragmento OCCO de las unidades desprotonadas del 3-hidroxi-1,4-naftoquinonilo en [LD]²⁻ [Figura 31 (a)].

Las distancias de enlace N...O son significativamente diferentes, la distancia para el enlace N1-O1 fue de 3.0143 (12) Å, mientras que para el N1-O2 fue de 2.6171 (12) Å. Lo mismo ocurre para las distancias de enlace C-O del fragmento OCCO donde la distancia para el enlace C1-O1 fue de 1.2184(13) Å, mientras que el del enlace C2-O2 fue de 1.2984(13) Å. Las distancias de enlace C-C del anillo que contiene los átomos de oxígeno en el dímero del Lawsonsone midieron C1-C2 de 1.5085 (13) Å, C2-C3 de 1.3733(14) Å, C3-C4 de 1.4519(14) Å, C4-C5 de 1.5009(13) Å, C5-C6 de 1.3993(15) Å y C6-C1 de 1.4788 (14) Å indicando una mínima deslocalización de densidad electrónica π-π en el anillo. Los restos del naftoquinonilo se desvían ligeramente de la planaridad como lo muestra el ángulo de torsión a través de los átomos O1-C1-C2-O2 de 1.7(1)°.

La estructura molecular del dímero de Lawsonsone en este compuesto está significativamente doblado con un ángulo dihedral de 71.2° entre, los principales planos del 3-oxi-1,4-naftoquinonilo. A través de la conectividad con los cationes [H₂DABCO]²⁺ la estructura molecular de [LD]²⁻ induce la formación de cadenas unidimensionales (1D) en forma de zigzag unidas por medio de enlaces de hidrógeno [Figura 31 (b)].

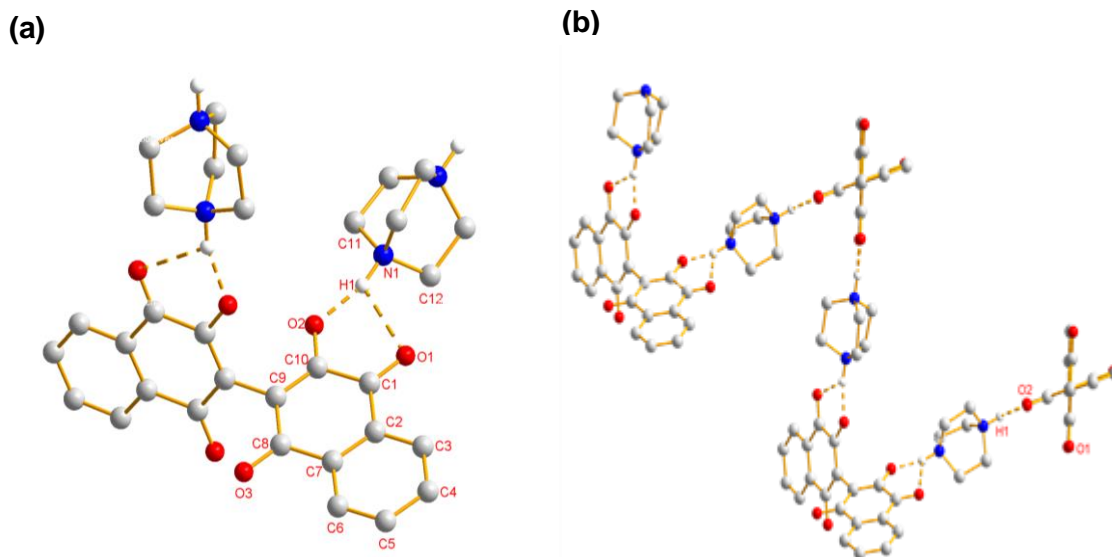


Figura 31. (a) Fragmentos de la estructura cristalina de [(H₂DABCO)(LD)]·H₂O (2). (b) Cadenas moleculares 1D formadas a través de enlaces de hidrógeno N⁺-H...O/O_{LD}.

Las cadenas moleculares 1D adyacentes están interconectadas por contactos π - π formados con fragmentos vecinos naftoquinonilos orientados de manera antiparalela [Figura 31 (c)]. Su distancia interplanar encontrada fue de 3.33 Å, comparable con la del grafito. Esta estructura presenta un entramado de tipo 3D. Dos de estas cadenas tridimensionales están interconectadas entre sí por enlaces de hidrógeno de tipo $O_w \cdots H \cdots O_{LD}$.

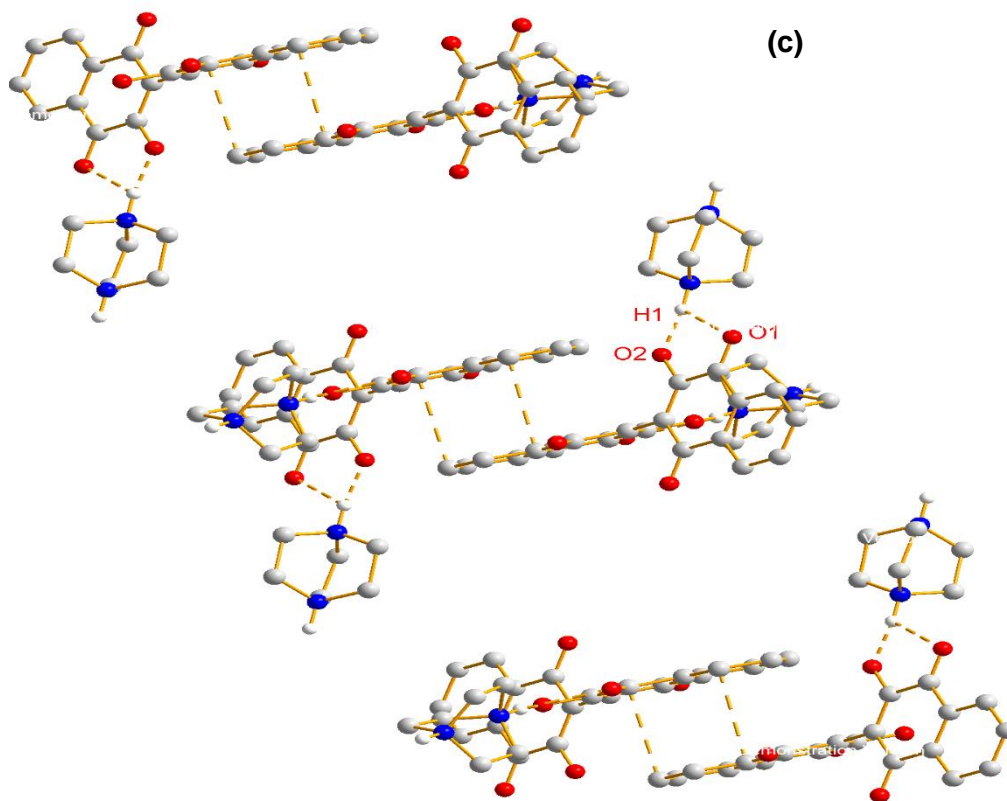


Figura 31. (c) Arreglo 3D resultante de contactos π - π entre hebras adyacentes 1D. Nota: no se muestran los átomos de hidrógeno para mayor claridad.

En la **Tabla 6** se presentan los parámetros geométricos para interacciones seleccionadas de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares encontradas a través del análisis supramolecular hecho en las estructuras cristalinas de las sales [(HDABCO)₂(DHB)]•4 H₂O (1) y [(H₂DABCO) (LD)]•H₂O (2).

Tabla 6. Parámetros geométricos para interacciones seleccionadas enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares en la estructura cristalina de (1) y (2).

Compuesto	Interacción intermolecular	D-H[Å]	H...A[Å]	D...A/[Å]	<DHA[°]	Código de simetría
(1)	N(2)-H(2)...O(1)	1.02[2]	1.72(2)	2.666(2)	152(2)	
	N(2)-H(2)...O(2)#1	1.02[2]	2.25(2)	2.916(3)	121.6(16)	
	O(3)-H(31)...N(1)#2	0.82[4]	2.01(4)	2.822(3)	171(4)	
	O(3)-H(32)...O(4A)	0.79(4)	1.95(5)	2.729(11)	170(5)	
	O(3)-H(32)...O(4B)	0.79(5)	1.80(5)	2.562(13)	163(5)	
	O(4A)-H(4AA)...O(1)#3	0.849(19)	1.88(2)	2.719(5)	170(6)	
	O(4A)-H(4AB)...O(3)#3	0.849(19)	1.84(2)	2.686(4)	170(5)	
	O(4B)-H(4BA)...O(3)#3	0.85(2)	1.85(4)	2.668(9)	160(11)	
	O(4B)-H(4BB)...O(1)#3	0.85(2)	1.85(3)	2.694(11)	169(12)	
(2)	O10-H10...O9	0.82	2.21	2.669(3)	116	x, y, z
	O10-H10...O32	0.82	1.85	2.585(3)	148	x, y, z
	O14-H14...O13	0.82	2.22	2.650(3)	113	x, y, z
	O14-H14...O33	0.82	1.85	2.606(3)	151	-1+x, y, z
	O31-H31C...O14	0.85	2.15	2.980(3)	167	-x, 0.5+y, 2-z
	O31-H31D...O3	0.85	2.35	2.888(3)	122	x, y, z
	O31-H31D...O4	0.85	2.04	2.843(3)	159	x, y, z
	O32-H32C...O5	0.85	2	2.851(3)	177	x, y, -1+z
	O32-H32D...O11	0.85	2.11	2.906(3)	156	x, y, -1+z
	O33-H33C...O4	0.85	2.01	2.836(3)	165	1-x, -0.5+y, 2-z
	O33-H33D...O15	0.85	2.58	2.986(3)	110	x, y, z
	O33-H33D...O16	0.85	2.01	2.833(3)	163	x, y, z
	O34-H34C...O7	0.85	2.02	2.816(3)	156	x, y, z
	O34-H34C...O8	0.85	2.46	3.029(3)	125	x, y, z
	O34-H34D...O9	0.85	1.95	2.791(3)	169	x, y, z
	N1-H1...O1	0.98	2.45	3.0143(12)	117	x, y, z
	N1-H1...O2	0.98	1.66	2.6171(12)	164	x, y, z
	O4-H4A...O2	0.85	2.1	2.94(2)	170	x, -y, 0.5+z
	O4-H4B...O2	0.85	2.07	2.92(2)	178	1.5-x, y, 0.5+z
	O5A...O1	-	-	2.99(2)	-	1-x, 1-y, 1-z
	O5A...O3	-	-	3.00(2)	-	x, 1+y, z

6.5 Caracterización por TGA-DSC.

En la **Figura 32** se comparan las gráficas de TGA-DSC entre el $[(\text{H}_2\text{DABCO})(\text{LD})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**) y sus materias primas, observándose que los comportamientos de las materias primas por sí mismas es diferente con respecto al producto como era de esperarse.

En la gráfica de (**2**) se observó que esta sal es termodinámicamente estable, se aprecia a partir de la pérdida de peso observada en la curva del TGA a una temperatura inicial de $T \approx 70^\circ\text{C}$. La primera pérdida de peso se asoció al proceso de deshidratación correspondiente a 1 mol de H_2O , el cual equivale al 3.7% (experimental) vs 3.8 % (calculado). Posteriormente, a una temperatura aproximadamente de 220°C se observa en la curva una pérdida de peso que es equivalente a la fracción de DABCO (25.1% exp.; calcd. 23.5%).

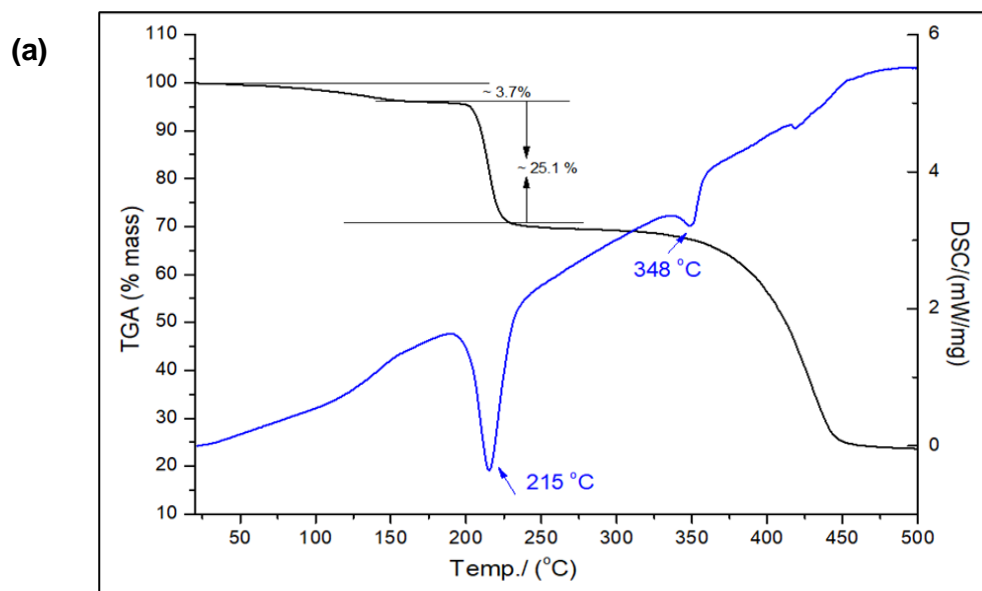


Figura 32. (a) Curva termogravimétrica de $[(\text{H}_2\text{DABCO})(\text{LD})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2**).**

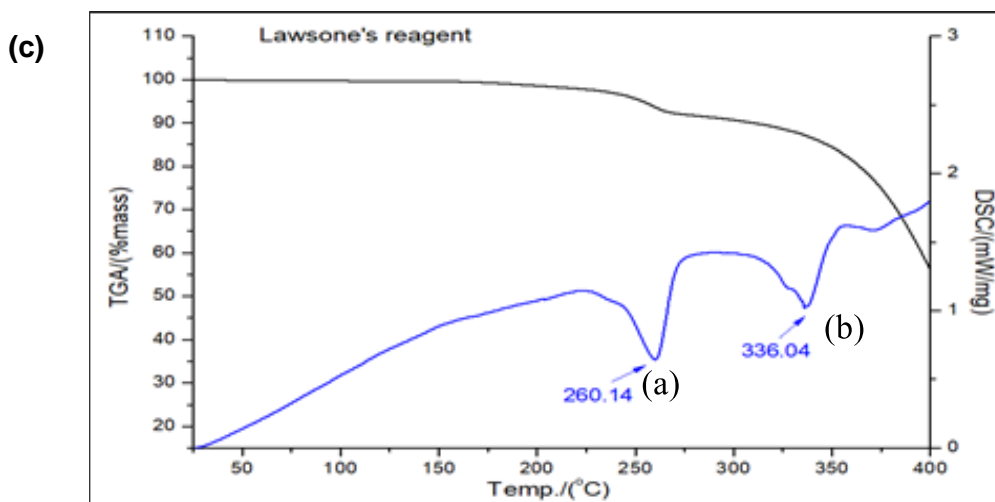
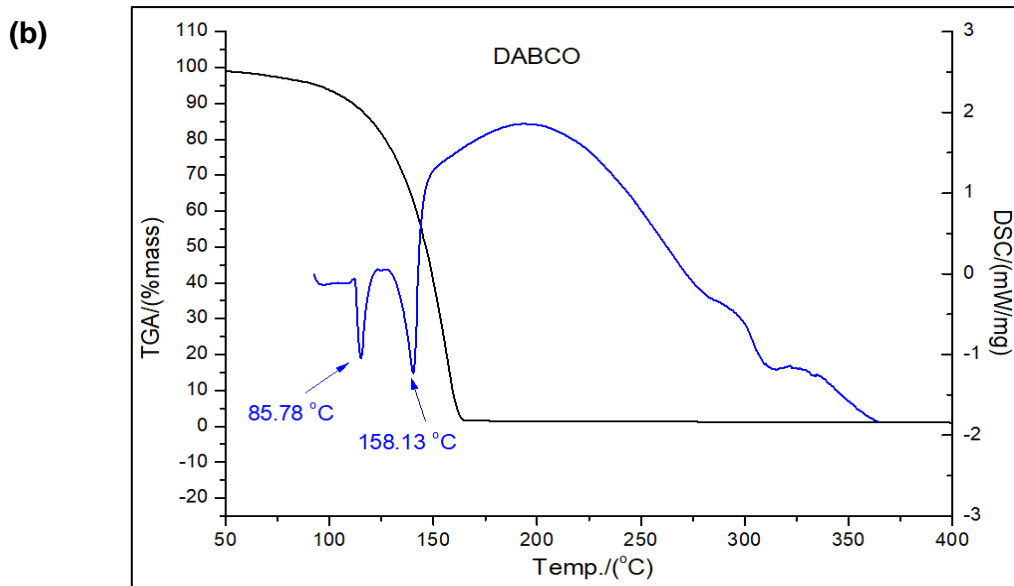


Figura 32. (b) y (c) Las materias primas (b) DABCO y (c) LD.

En cuanto a las curvas de DSC se puede notar en las gráficas anteriores que (2) es menos estable que la materia prima el dímero de Lawsons pero más estable que la materia prima DABCO, debido a que (2) presenta un punto de fusión en 215 $^{\circ}$ C, mientras que las materias primas Lawsons y DABCO presentan puntos de fusión en 260.14 y 85.78 $^{\circ}$ C, respectivamente.

7. Conclusiones.

1. Se obtuvieron dos sales orgánicas derivadas de las quinonas 2,2-bi(3-hidroxi-1,4-naftaquinona) (H₂LD) y la 2,5-dihidroxi-1,4-benzoquinona (H₂DHB) con el 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO).
2. Las sales [(HDABCO)₂(DHB)]•4 H₂O (**1**) y [(H₂DABCO) (LD)]•H₂O (**2**) fueron sintetizadas en altos rendimientos mediante una técnica amigable con el medio ambiente como lo es la mecanosíntesis asistida con gotas de disolvente.
3. El compuesto [(HDABCO)₂(DHB)]•4 H₂O (**1**) se caracterizó por IR, Rayos X de polvos y de cristal único, mientras que el compuesto [(H₂DABCO) (LD)]•H₂O (**2**) fue caracterizado por IR, Rayos X de polvos y de cristal único y análisis térmicos (TGA y DSC).
4. El análisis supramolecular de las estructuras cristalinas de (**1**) y (**2**) mostró que en el compuesto (**1**) hubo una transferencia completa de los H⁺, mientras que en (**2**) sólo hubo una transferencia parcial, tal como se predijo con el cálculo del ΔpK_a en los correspondientes pares ácido-base. Además, se observó que las sales cristalinas presentaron interacciones de enlaces de hidrógeno bifurcados [N⁺–H⁺⋯O⁻ y N⁺–H⁺⋯O].
5. En la sal [(H₂DABCO) (LD)]•H₂O se encontró una red 3D formada por una combinación de enlaces de hidrógeno y de interacciones π – π .