

Síntesis y caracterización estructural de sales de Litio y Bario del ácido *p*-tolueno sulfónico y ensayos de formación de cristales multicomponentes con sultamicilina

Iovana Maryery Quezada Rueda

Trabajo de Grado para Optar el título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

Químico, Ph D

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández,

Químico, Ph D

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias Básicas

Escuela de Química

Bucaramanga

2018

## **Agradecimientos**

Agradezco al Dr. Jose Antonio Henao, por haberme dado la oportunidad de desarrollar la tesis en el grupo de investigación, GIQUE. También, al Dr. Robert Toro por su invaluable colaboración, por su tiempo, y paciencia.

A mi madre y hermana, por ser mi luz y apoyo incondicional en todo momento de mi vida. Por llenar mi vida de amor y alegría.

A Ferney, por ser una parte importante de mi vida, por su inmensa paciencia y apoyo brindado.

A Alejandro, por su valiosa colaboración en la revisión de este documento.

A mis amigas: Cindy, Fernanda y Sheylla por motivarme y llenar mi vida de grandes momentos.

## Tabla de contenido

1. El ácido <i>p</i> -toluenosulfónico: aplicaciones .....	19
1.2 Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico.....	20
1.3 Aplicaciones del ácido <i>p</i> -toluenosulfónico.....	23
2. Química supramolecular .....	28
2.1 La química supramolecular.....	29
2.3 Compuestos metal-orgánicos.....	42
3. Parte experimental .....	43
3.1 Hipótesis .....	43
3.2 Objetivo.....	44
3.3 Técnicas de identificación y caracterización estructural .....	44
3.3.1 Espectroscopia infrarroja. ....	44
3.3.2 Análisis térmogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial. ....	45
3.3.3 Difracción de rayos x.....	46
3.3.3.1 Determinación estructural por difracción de rayos X de muestras monocristalinas.....	49
3.3.3.2 Determinación estructural por difracción de rayos X de muestras policristalinas (DRXP). .....	50
3.4 Metodología .....	55
3.4.1 Síntesis de las Sales de litio y bario. ....	55
3.4.2 Pruebas de solubilidad. ....	56
3.4.3 Procesos de recristalización. ....	57
3.4.4 Formación de cristales multicomponentes con sultamicilina. ....	57
3.5 Técnicas experimentales .....	57

3.5.1 Espectroscopia IR. ....	57
3.5.2 Difracción de Rayos-X de Muestras Policristalinas. ....	58
3.5.3 Estudio Estructural por Difracción de Rayos X de muestras monocristalinas. ....	59
3.6 Análisis térmico <i>TGA-DSC</i> .....	59
Resultados y análisis .....	60
4. Sales de litio.....	60
4.1 Caracterización estructural del ácido <i>p</i> -toluenosulfónico.....	60
4.1.1 Análisis por espectroscopia Infrarroja. ....	60
4.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo .....	61
4.1.2 Análisis térmico <i>TGA-DSC</i> .....	64
4.2 Sales de litio vía mecanoquímica.....	65
4.2.1 Sales de litio formadas con <i>p</i> -TOS y carbonato de litio .....	65
4.2.1.1 Análisis por espectroscopia infrarroja. ....	65
4.2.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo .....	68
4.2.1.3 Análisis Térmico <i>TGA-DSC</i> .....	72
4.2.2.1 Análisis por espectroscopia infrarroja .....	73
4.2.2.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo. ....	76
4.2.2.3 Análisis Térmico <i>TGA-DSC</i> .....	83
4.3 Complejo de litio formado con <i>p</i> -TOS y tetraborato de litio.....	84
4.3.1 Análisis por espectroscopia infrarroja .....	84
4.3.2 Análisis por difracción de rayos x de monocristal.....	86
4.4 Sales de litio con el ácido <i>p</i> -TOS vía sonoquímica .....	97
4.4.1 Análisis por espectroscopia Infrarroja .....	97

5. Sales de bario .....	100
5.1 Sales de bario vía mecanoquímica .....	100
5.1.1 Sales de bario formadas con <i>p</i> -TOS y carbonato de bario.....	100
5.1.1.1 Análisis por espectroscopia infrarroja. ....	100
5.1.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo .....	104
5.1.1.3 Análisis termogravimétrico TGA-DSC. ....	109
5.1.2 Sales de bario formadas con <i>p</i> -TOS e Hidróxido de Bario.....	110
5.1.2.1 Análisis por espectroscopia infrarroja. ....	110
5.1.2.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo. ....	113
5.1.2.3 Análisis térmico TGA-DSC.....	117
5.2.1.1 Análisis por espectroscopia infrarroja. ....	117
5.2.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo. ....	119
5.2.2.1 Análisis por espectroscopia infrarroja. ....	119
5.2.2.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo. ....	120
6. Formación de cristales multicomponentes de las sales de litio y bario del <i>p</i> -TOS con la sultamicilina.....	121
6.1 Formación de cristales multicomponentes de las sales bario del <i>p</i> -TOS con la sultamicilina vía mecanoquímica .....	122
6.1.2. Análisis por difracción de rayos-X de polvo. ....	123
6.2 Formación de cristales multicomponentes de las sales litio del <i>p</i> -TOS con la sultamicilina vía mecanoquímica .....	124
7. Conclusiones .....	126
Referencias Bibliográficas .....	128

### Lista de tablas

Tabla 1. Comparación de las características químicas de las moléculas y supramoléculas. ....	34
Tabla 2. Asignación de bandas de absorción características del espectro IR experimental del p-TOS. ....	61
Tabla 3. Parámetros de ajuste del patrón de polvo del p-TOS. ....	62
Tabla 4. Asignación de bandas de absorción características de las sales de litio vía mecanoquímica, formadas con p-TOS y $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . ....	66
Tabla 5. Parámetros de celda de las sales de litio formadas con p-TOS y $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . ....	70
Tabla 6. Parámetros de ajuste de los patrones de polvo de las sales de litio formadas con p-TOS y $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . ....	72
Tabla 7. Asignación de bandas de absorción características de las sales de litio vía mecanoquímica formadas con p-TOS con cloruro de litio. ....	74
Tabla 8. Parámetros de celda calculados por DICVOL de las sales formadas con p-TOS + LiCl en 10 minutos. ....	79
Tabla 9. Parámetros de celda obtenidos por DICVOL de las sales formadas con p-TOS y LiCl en 20 minutos. ....	80
Tabla 10. Parámetros de celda calculados por LeBail de las sales formadas con p-TOS y LiCl en 15 minutos. ....	81

Tabla 11. Parámetros de ajuste de los patrones de polvo de las sales de litio formadas con p-TOS y LiCl. ....	81
Tabla 12. Asignación de bandas de absorción características del complejo de litio. ....	85
Tabla 13. Tablas de enlaces de hidrógeno inter e intramolecular presentes en el complejo de litio. ....	89
Tabla 14. Interacciones C-H... $\pi$ del complejo de litio .....	89
Tabla 15. Interacciones $\pi$ - $\pi$ del complejo de litio.....	94
Tabla 16. Asignación de bandas de absorción características de sales de bario vía mecanoquímica formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> .....	101
Tabla 17. Parámetros de celda de las sales de bario filtrados de la reacción del p-TOS + BaCO <sub>3</sub> . ....	106
Tabla 18. Parámetros de ajuste de los patrones de polvo de las sales de bario, formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> .....	108
Tabla 19. Asignación de bandas de absorción características de las sales de bario vía mecanoquímica, formada con el ácido p-TOS y Ba(OH) <sub>2</sub> .....	112
Tabla 20. Parámetros de celda de los patrones de polvo obtenidos para las sales de bario a diferentes tiempos de reacción entre el p-TOS y el Ba(OH) <sub>2</sub> .....	113
Tabla 21. Parámetros de ajuste de los patrones de polvo de las sales de bario del p-TOS y Ba(OH) <sub>2</sub> .....	115
Tabla 22. Ensayos de formación de cristales multicomponentes de sultamicilina. ....	122

### Lista de figuras

Figura 1. Formula estructural del p-TOS monohidratado reportada en la base de datos CSD, REFCODE: TOLSAM.....	21
Figura 2. Estructura de los complejos de a) estroncio y b) bario. Tomada de (Brooks, 2012)....	22
Figura 3. Fórmula estructural del Tinidazol. ....	25
Figura 4. a) Curva de solubilidad del Tinidazol, b) Curva de solubilidad de la sal de tinidazol. Tomada de (Patnala, Khagga, Bhavani, & Bhavani, 2017).....	26
Figura 5. Fórmula estructural de la Agomelatina. ....	26
Figura 6. Fórmula estructural de la Sultamicilina.....	27
Figura 7. Fórmula estructural de lenvatinib.....	27
Figura 8. Fórmula estructural de Dasatinib.....	28
Figura 9. Fórmula estructural de Palbociclib.....	28
Figura 10. Tipos de geometrías en las interacciones aromáticas. Tomada de (Tiekink, & Zukerman-Schpector, 2012). ....	32
Figura 11. Motivos de empaquetamiento en compuestos aromáticos. a) motivo $\beta$ , b) espina de bacalao, c) paralelo espina de bacalao, d) motivo $\gamma$ .....	33
Figura 12. Ilustración de los sintones supramoleculares. a) homosintones, b) heterosintones....	36
Figura 13. Esquema de las diversas formas en el estado sólido para un IFA.....	37

Figura 14. Esquema ilustrativo de los cocrisales iónicos y los cocrisales de sal. (a) IFA en forma de sal y neutra, (b) IFA neutra con coformador en forma de sal, (c) IFA en forma de sal con coformador neutro, (d) cocrystal iónico.....	39
Figura 15. Patrón de empaquetamiento de los cocrisales iónicos con los IFAs piracetam y nicotinamida con la sal $\text{CaCl}_2$ como coformador a) Piracetam $2 \cdot \text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ b) Nicotinamida $\cdot \text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Imagen tomada de (Braga et al., 2011). .....	40
Figura 16. Diagrama molecular del cocrystal de sal del clorhidrato de fluoxetina con ácido maléico. Imagen tomada de (Parmar, & Shah, 2013). .....	40
Figura 17. Esquema geométrico para deducir la ley de Bragg. ....	48
Figura 18. Porta muestra de PMMA con centro de silicio.....	58
Figura 19. Espectro infrarrojo del p-TOS. ....	61
Figura 20. Patrón de difracción del p-TOS. ....	62
Figura 21. Ajuste del perfil por Le Bail del p-TOS. ....	63
Figura 22. Patrón de difracción de rayos X registrado para el p-TOS (azul), superpuesto con los reportados en las bases de datos PDF-4/organics (roja) y CSD (verde). ....	64
Figura 23. Termograma TGA-DSC del p-TOS. ....	65
Figura 24. Espectros infrarrojos de las sales de litio vía mecanoquímica, formadas con p-TOS y $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . ....	67
Figura 25. Espectro infrarrojo del $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . ....	68

Figura 26. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con p-TOS y Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> en 10 min (negro), 15 min (rojo) y 20 min (azul). .....	69
Figura 27. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con p-TOS y Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> en 10 min (negra), 15 min (roja) y 20 min (azul), superpuestos con los precursores Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (verde) y p-TOS (fucsia). .....	69
Figura 28. Ajuste de perfil por Lebail de las sales formadas con p-TOS y Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . .....	71
Figura 29. Termograma TGA-DSC de la sal TOSLi01. ....	73
Figura 30. Espectros infrarrojos de las sales de litio vía mecanoquímica, formadas con p-TOS y LiCl. ....	75
Figura 31. Espectro infrarrojo de LiCl. ....	76
Figura 32. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con p-TOS y LiCl en 10 min (azul), 15 min (rojo) y 20 min (verde). ....	77
Figura 33. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales formadas con p-TOS y LiCl en 10 min (azul), 15 min (rojo) y 20 min (verde) superpuesto con la sal formada en 20 minutos del p-TOS + Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TOSLi01 (fucsia). ....	77
Figura 34. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con p-TOS y LiCl en 10 min (roja), 15 min (azul) y 20 min (negro) superpuesto con los precursores de la reacción del LiCl (fucsia), p-TOS (celeste). ....	78
Figura 35. Ajuste de perfil por Lebail de las sales de litio formadas con p-TOS y LiCl. ....	83
Figura 36. Termograma TGA-DSC del producto TOSLi02. ....	84

Figura 37. Espectro infrarrojo del producto de la síntesis del complejo de Litio. ....	85
Figura 38. Esquema ilustrativo de la unidad asimétrica del complejo de litio del, con la numeración del átomo (se omiten las moléculas de agua e hidronio). ....	87
Figura 39. Empaquetamiento visto a lo largo del eje b. ....	88
Figura 40. Empaquetamiento visto a lo largo del eje c. ....	88
Figura 41. Enlaces intramoleculares vista a lo largo del eje a. ....	90
Figura 42. a) Enlaces de hidrógeno intermolecular. b) Proyección de los enlaces de hidrógeno intermolecular a lo largo del eje b. ....	92
Figura 43. Enlaces de hidrógeno cooperativos. Red 1(líneas punteadas azules), Red 2 (líneas punteadas magenta). ....	93
Figura 44. Interacción C-H... $\pi$ . ....	94
Figura 45. Interacciones $\pi$ - $\pi$ vista a lo largo del eje b. ....	95
Figura 46. Poliedro de coordinación del litio del p-TOS. ....	96
Figura 47. Patrón de difracción de rayos X registrado para el complejo de litio, superpuesto con el patrón calculado y el precursor p-TOS. ....	96
Figura 48. Espectros infrarrojos de los productos de la síntesis sonoquímica del p-TOS con el $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . ....	98
Figura 49. Espectros infrarrojos de los productos de la síntesis sonoquímica del p-TOS con el $\text{LiOH}$ . ....	99

Figura 50. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía mecanoquímica, formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> para tiempos de molienda de 10, 15 y 20 minutos. ....	102
Figura 51. Espectro infrarrojo del BaCO <sub>3</sub> .....	103
Figura 52. IR filtrado TOSBa01. ....	104
Figura 53. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de bario, formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> en 10 min (azul), 15 min (rojo) y 20 min (verde).....	105
Figura 54. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de bario, formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> en 10 min (rojo), 15 min (azul) y 20 min (verde), superpuesto con los precursores p-TOS (fucsia) y BaCO <sub>3</sub> (celeste).....	105
Figura 55. Ajuste del perfil por Le Bail de las sales formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> .....	107
Figura 56. Patrones de difracción de rayos X registrados para la sal de bario TOSBa01 superpuesto con el TOSBa01 filtrado. ....	108
Figura 57. Termograma TGA-DSC de la sal TOSBa01 filtrado. ....	109
Figura 58. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía mecanoquímica, formadas con p-TOS y Ba(OH) <sub>2</sub> . ....	111
Figura 59. Espectro infrarrojo del Ba(OH) <sub>2</sub> .....	112
Figura 60. Patrones de difracción experimental de las sales formadas con p-TOS y Ba(OH) <sub>2</sub> ... ..	114
Figura 61. Patrones de difracción experimental de las sales formadas con p-TOS y Ba(OH) <sub>2</sub> superpuestos con los precursores . ....	114
Figura 62. Ajuste del patrón de polvo por Le Bail de p-TOS con Ba (OH) <sub>2</sub> .....	116

Figura 63. Termograma TGA-DSC de la sal TOSBa02.....	117
Figura 64. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía sonoquímica, formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> .....	118
Figura 65. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de bario, formadas con p-TOS y BaCO <sub>3</sub> a 30,60 y 90 minutos de reacción.....	119
Figura 66. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía sonoquímica, formados con p-TOS y Ba(OH) <sub>2</sub> .....	120
Figura 67. Superposición de los patrones de difracción de rayos X registrados vía mecanoquímica [10 min (azul), 15 min (roja) y 20 min (verde)] y sonoquímica [10 min (azul), 15 min (roja) y 20 min (verde)] de las sales de bario formadas con p-TOS y Ba(OH) <sub>2</sub> .....	121
Figura 68. Espectro infrarrojo de la sultamicilina.....	123
Figura 69. Espectro infrarrojo del producto de Sultamicilina con TOSBa01F.....	123
Figura 70. Patrón de polvo del producto de la sultamicilina base con TOSBa01F (roja), superpuesto con la sultamicilina base (negro) y el producto TOSBa01(azul).....	124
Figura 71. Espectro infrarrojo del producto de la Sultamicilina con el TOSLi01.....	125
Figura 72. Patrón de polvo del producto de la sultamicilina base con TOSLi01(rojo), superpuesto con la sultamicilina base(negro) y el producto TOSLi01(azul).....	125

## RESUMEN

**TITULO:** Síntesis y caracterización estructural de sales de Litio y Bario del ácido *p*-tolueno sulfónico y ensayos de formación de cristales multicomponentes con sultamicilina\*

**AUTOR:** Iovana Maryery Quezada Rueda\*\*

**PALABRAS CLAVES:** ácido *p*-tolueno sulfónico, litio, bario, mecanoquímica, sonoquímica.

### DESCRIPCIÓN:

En este trabajo se presenta la síntesis vía húmeda, mecanoquímica, sonoquímica de *p*-toluenosulfonatos de litio y bario. Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas, térmicas y difractométricas.

El producto de síntesis mecanoquímica a 20 min de la sal de litio del *p*-TOS con  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , muestra la formación de una sola fase que cristaliza en una celda unidad monoclinica y parámetros  $a = 20,8991(7) \text{ \AA}$ ,  $b = 7,7443(3) \text{ \AA}$  y  $c = 5,398(4) \text{ \AA}$ , con  $V = 895,044 \text{ \AA}^3$ . Las sales de litio formadas con LiCl presentan diferentes fases cristalinas que fueron identificadas por difracción de rayos X. El complejo de litio obtenido a partir de la reacción del *p*-TOS con  $\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$  tiene la fórmula  $\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3 \cdot \text{Li}_{0,5} \cdot 0,5 \text{ H}_3\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$  y cristaliza en una celda unidad triclínica P-1, con cuatro moléculas cristalográficamente independientes y parámetros de celda  $a = 9,0519(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 9,9712(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 20,5397(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 103,311(1)^\circ$ ,  $\beta = 90,744(1)^\circ$ ,  $\gamma = 91,336(1)^\circ$  y  $V = 1803,26(4) \text{ \AA}^3$ .

Las sales de bario obtenidas en las diferentes síntesis mostraron ser estables térmicamente hasta los 380 °C mientras que las sales de litio son estables hasta una temperatura 70 °C. De igual manera, los materiales resultantes no son higroscópicos como el ácido de partida.

Mediante vía sonoquímica no se formaron las sales de litio del *p*-TOS en los diferentes ensayos llevados a cabo; sin embargo, las sales de bario se obtienen mediante este método con remanente de los materiales de partida.

En los ensayos con el fármaco sultamicilina, no se obtuvo la formación de cristales multicomponentes con las sales de *p*-toluenosulfonato de litio y bario.

---

\*Trabajo de grado

\*\*Facultad de ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, Químico, Ph D. Codirector: Robert Antonio Toro Hernández, Químico, Ph D.

## ABSTRACT

**TITLE:** Synthesis and structural characterization of lithium and barium salts of *p*-toluene sulfonic acid and multi-component crystal formation assays with sultamicillin \*

**AUTHOR:** Iovana Maryery Quezada Rueda \*\*

**KEYWORDS:** *p*-toluene sulfonic acid, lithium, barium, mechanochemistry, sonochemistry.

### DESCRIPTION:

In this work we present the synthesis via wet, mechanochemical, sonochemistry of lithium *p*-toluenesulfonates and barium. The compounds obtained were characterized by spectroscopic, thermal and diffractometric techniques.

The mechanochemical synthesis product at 20 min of the lithium salt of *p*-TOS with  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  shows the formation of a single phase that crystallizes in a monoclinic unit cell and parameters  $\mathbf{a} = 20.8991 (7) \text{ \AA}$ ,  $\mathbf{b} = 7,7443 (3) \text{ \AA}$  and  $\mathbf{c} = 5,398 (4) \text{ \AA}$ , with  $\mathbf{V} = 895,044 \text{ \AA}^3$ . The lithium salts formed with LiCl present different crystalline phases that were identified by X-ray diffraction.

The lithium complex obtained from the reaction of *p*-TOS with  $\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$  has the formula  $\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3 \cdot \text{Li}0.5 \cdot 0.5 \text{ H}_3\text{O} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$  and crystallizes in a triclinic unit cell P-1, with four crystallographically independent molecules and cell parameters  $\mathbf{a} = 9.0550 (1) \text{ \AA}$ ,  $\mathbf{b} = 9.9712 (1) \text{ \AA}$ ,  $\mathbf{c} = 20.5397 (3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 103.311 (1)^\circ$ ,  $\beta = 90.744 (1)^\circ$ ,  $\gamma = 91.336 (1)$  and  $\mathbf{V} = 1803.26 (4) \text{ \AA}^3$ .

The barium salts obtained in the different syntheses showed to be stable thermally up to  $380^\circ \text{C}$  while the lithium salts are stable up to a temperature of  $70^\circ \text{C}$ . Likewise, the resulting materials are not hygroscopic as the starting acid.

The lithium salts of *p*-TOS were not formed by the sonochemical route in the different tests carried out; however, barium salts are obtained by this method with remnant of the starting materials.

In the trials with the drug sultamicillin, the formation of multicomponent crystals with the salts of lithium *p*-toluenesulfonate and barium was not obtained.

---

\*Degree work

\*\*Faculty of Sciences. School of Chemistry. Director: José Antonio Henao Martínez, Chemist, Ph D. Co-Director: Robert Antonio Toro Hernández, Chemist, Ph D.

## Introducción

El ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TOS) es un ácido orgánico fuerte, ampliamente usado en la industria farmacéutica como coformador con algunos ingredientes farmacéuticamente activos, y también como catalizador en numerosas reacciones orgánicas.

En algunos medicamentos, el antidepresivo Agomelatina, el antiparasitario Tinidazol y el antibiótico Sultamicilina son principios activos que se combinan con el ácido *p*-TOS para formar un cristal multicomponente, con el fin de mejorar la solubilidad y estabilidad de los principios activos individuales. Sin embargo, la naturaleza hidrófila de este ácido es el factor principal de la captación de agua o higroscopicidad que afecta la estabilidad química de la molécula, dificulta su manejo y almacenaje en condiciones ambientales. La higroscopicidad acelera ciertas reacciones químicas tales como la hidrólisis y la oxidación (Giron et al, 2002); puede causar deliquesencia o formar mesofases y en consecuencia dar lugar a inestabilidad química (Chen, 2009).

Por consiguiente, es preciso modificar el carácter higroscópico del ácido *p*-TOS para obtener un material de fácil manejo y almacenaje bajo condiciones ambientales, y que además ofrezca la posibilidad de ser usado en la industria farmacéutica como un agente coformador de cristales. Esta modificación se debe llevar a cabo teniendo en cuenta que los sólidos en su red cristalina forman enlaces e interacciones intermoleculares fuertes y débiles que están relacionadas con sus propiedades químicas. Por lo tanto, el cambio en la red cristalina ocasiona cambios en las propiedades químicas de un compuesto, por lo que propiedades como la higroscopicidad pueden mejorar.

## Capítulo 1

### 1. El ácido *p*-toluenosulfónico: aplicaciones

#### 1.1. Compuestos Organosulfurados

En los compuestos de azufre la mayoría de las reacciones ocurren directamente sobre el átomo de azufre debido a su alta reactividad. Compuestos de azufre y carbono conforman la familia de los organosulfurados los cuales experimentan transformaciones a la exposición al calor, radiación ionizante, metales, agentes oxidantes y reductores, entre otros. Son usados como sustancias de interés para estudios espectroscópicos, estructurales y mecanísticos (mecanismo de reacción), también son empleados como solventes, drogas e insecticidas por sus diversas propiedades (Block, 2013).

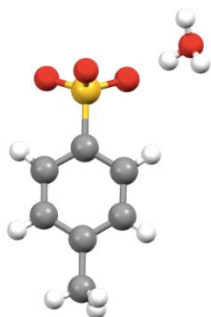
Entre la familia de organosulfurados existe gran variedad de grupos funcionales, entre ellos se encuentran los tioles, los sulfuros, los sulfóxidos, las sulfonas, los ácidos sulfónicos. Los tioles (R-SH), los cuales son análogos azufrados de los alcoholes, son muy reactivos, fácilmente oxidables y comparados con los alcoholes respectivos, son más ácidos, volátiles y nucleófilos. Los sulfuros ( $S^{2-}$ ) son muy nucleófilos ya que los electrones de valencia están lejos del núcleo, son fácilmente oxidables a sulfóxidos ( $R_2SO$ ) y sulfonas ( $R_2SO_2$ ) (Allinger, 1974; McMurray, 2008). Los ácidos sulfónicos (R-SO<sub>3</sub>H) se caracterizan por sus fuertes propiedades ácidas e hidrofílicas, es decir, tienen tendencia a hidratarse (Armarego, & Chai, 2013). El sulfonato (R-

$\text{SO}_3^-$ ) que es la base conjugada, es un grupo donador debido a la deslocalización de los electrones de valencia del oxígeno (Abd-El-Aziz, Carraher Jr, Pittman Jr, & Zeldin, 2005).

Industrialmente, los ácidos sulfónicos son usados como colorantes, detergentes, surfactantes y en fármacos (Furukawa, & Fujihara, 1991). Generalmente, las sales de ácidos sulfónicos presentan buena solubilidad y altos puntos de fusión en comparación con otras sales, esto es una excepción ya que el aumento en el punto de fusión tiene un efecto adverso sobre la solubilidad por el aumento de la energía de la red cristalina (Bighley, Berge, & Monkhouse, 1996). Considerando lo anterior, este capítulo se centrará en el ácido *p*-TOS el cual hace parte de los ácidos sulfónicos.

## 1.2 Ácido *p*-toluenosulfónico

El *p*-TOS es un sólido blanco, higroscópico, soluble en agua y en algunos solventes orgánicos polares. Es un ácido orgánico fuerte y uno de los pocos ácidos fuertes que no es oxidante (Baghernejad, 2011). Se encuentra en forma anhidra o monohidratada (Figura 1), siendo en este último caso reportada la estructura cristalina con el grupo cristalino monoclinico en donde el ion oxonio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) con geometría piramidal (Arora, & Sundaralingam, 1971) y con el grupo cristalino ortorrómbico con  $\text{H}_3\text{O}^+$  tetrahedral (Dexter, 1971). Industrialmente es producido mediante la sulfonación del tolueno ácido sulfúrico concentrado (China Patente n° CN206858475U, 2018), o con óxido de azufre VI ( $\text{SO}_3$ ) (Wu et al., 2001; EEUU Patente n° US2828333A, 1958). (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Patente n° WO2007004239A1, 2007)



*Figura 1.* Formula estructural del *p*-TOS monohidratado reportada en la base de datos CSD, REFCODE: TOLSAM.

Los *p*-toluenosulfonatos metálicos se conocen desde la década de 1870, por un estudio comparativo de los isómeros ácidos junto con sus derivados a partir del ácido clorosulfónico y tolueno (Claesson, & Wallin, 1879). Se ha preparado *p*-toluenosulfonatos de los metales alcalinos (Debevc, Pohar, & Vlachy, 1996), Litio (Li), Sodio (Na), Potasio (K), Cesio (Cs) y alcalinotérreos, como Magnesio (Mg) (Debevc et al., 1996), Calcio (Ca) (Debevc et al., 1996; Sun, 2005), Estroncio (Sr) (Debevc et al., 1996), y Bario (Ba) (Sun, 2005).

De los trabajos anteriores, (Debevc et al., 1996; Sun, 2005), se debe destacar que la preparación del *p*-toluenosulfonato de litio fue realizada mediante la neutralización de una solución del *p*-TOS con hidróxido o carbonato de dicho metal, con el propósito de comparar las entalpías de dilución con un polielectrolito (Debevc et al., 1996). Con bario, el *p*-TOS fue disuelto en agua des-ionizada, se calentó a 50°C y bajo agitación se agregó exceso de carboxilato de bario; se calentó a 80-90°C aproximadamente por tres horas y luego se filtró la solución caliente; esta investigación fue realizada para caracterizar por espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X de polvo los productos de la descomposición térmica (Sun, 2005).

Adicionalmente, Brooks realizó un estudio de compuestos corona de *p*-toluenosulfonatos con calcio, estroncio y bario, con el objetivo de aumentar la solubilidad de los *p*-toluenosulfonatos mediante la adición de éteres corona donadores de electrones. En la Figura 2 se muestra la estructura de los complejos de estroncio y bario omitiendo los hidrógenos del éter de corona para mayor claridad. El complejo de estroncio, consiste en un centro metálico coordinado con nueve oxígenos, donde seis corresponden al macrociclo de corona, dos del ligando (*p*-toluenosulfonato) y uno del agua. En el complejo de bario, el metal está coordinado con diez oxígenos, en donde ocho son del macrociclo de la corona, dos del agua y dos del *p*-toluenosulfonato (Brooks, 2012).

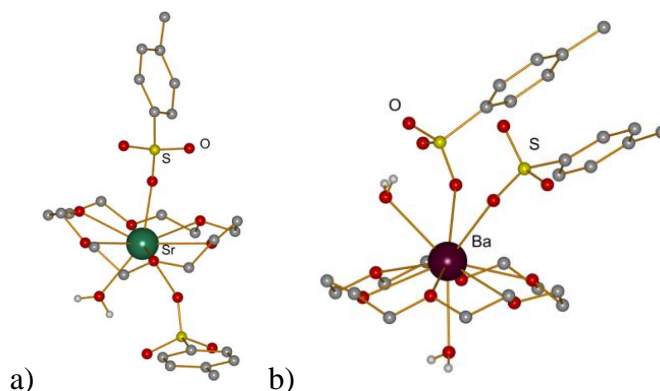


Figura 2. Estructura de los complejos de a) estroncio y b) bario. Tomada de (Brooks, 2012).

Al momento de llevar a cabo este trabajo, no se encuentran reportes estructurales de sales de litio y bario del ácido *p*-TOS, en la *Powder Diffraction File (PDF-4/Organics)* (ICDD, 2012) y en la *Cambridge Structural Database (CSD)* (Allen, 2002).

Con respecto a los metales de transición, se ha descrito la síntesis, estructura molecular y algunas aplicaciones para derivados del ácido *p*-TOS del Escandio ( $\text{Sc}^{\text{III}}$ ) (Ohki, Suzuki,

Takeuchi, & Ouchi, 1988), Itrio ( $Y^{III}$ ) (Ohki et al., 1988), Titanio ( $Ti^{III}$ ) (Aquino, Clegg, Liu, & Sykes, 1995) Cromo ( $Cr^{II}$ ) (Ferko et al., 2017) ( $Cr^{III}$ ) (Jantsch, & Meckenstock, 1929; Kapila, Kapila, & Kumar, 1991), Molibdeno ( $Mo^{II}$ ) (Efremova et al., 2016), Manganese ( $Mn^{II}$ ) (Kapila, Kapila, & Kumar, 1991; Kumar, Gupta, & Sharma, 1983), Hierro ( $Fe^{II}$ ) (Ferko et al., 2017; Kapila, Kapila, & Kumar, 1991; Haynes, Sams, & Thompson, 1981) ( $Fe^{III}$ ) (Haynes, Sams, & Thompson, 1981; Ali, Kim, Lee, Nam, & Lee, 2011), Rutenio ( $Ru^{II,III}$ ) (Bernhard, Buergi, Hauser, Lehmann, & Ludi 1982), Cobalto ( $Co^{II}$ ) (Ferko et al., 2017; Kapila et al., 1991; Arduini, Garnett, Thompson, & Wong, 1975; Cabaleiro, Castro, Romero, Garcia-Vazquez, & Sousa 2000), Níquel ( $Ni^{II}$ ) (Ferko et al., 2017; Kapila, Kapila, & Kumar, 1991), Cobre ( $Cu^{II}$ ) (Arduini et al., 1975; Wang, Song, Gong, & Jiang, 2008), Plata ( $Ag^I$ ) (Wistrand, 2001), Zinc ( $Zn^{II}$ ) (Kosumi, Fukuda, & Sasaki, 2012). De los lantánidos, se ha hecho un estudio termogravimétrico de los elementos Lantano (La), Cerio(Ce), Praseodimio (Pr) Neodimio (Nd) Prometio (Pm) (Sun, 2005) y se ha reportado la estructura molecular de los elementos Samario( $Sm^{III}$ ), Gadolinio ( $Gd^{III}$ ), Disproseo ( $Dy^{III}$ ), Holmio ( $Ho^{III}$ ), Erblio ( $Er^{III}$ ), Iterbio ( $Yb^{III}$ ) (Ohki, Suzuki, Takeuchi, & Ouchi, 1988).

### 1.3 Aplicaciones del ácido *p*-toluenosulfónico

En cuanto a las aplicaciones de los derivados del *p*-TOS, el *p*-toluenosulfonato de hierro hexahidratado es usado en películas PEDOT (*Poli(3,4-etilendioxitiofeno)*) como solución oxidante de baja densidad (Ali et al., 2011); la sal de cobre junto con ácido acético ha sido estudiado como un sistema catalítico para la conversión quimioselectiva de aldehídos a 1,1-diacetatos (Wang, Song, Gong, & Jiang, 2008); la sal de plata se ha usado para convertir los haluros de alquilo en tosilatos, para la solvólisis (sustitución Nucleofílica donde el disolvente

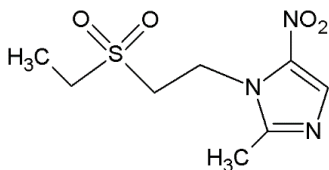
sirve como reactivo atacante) de bromuros reactivos (Wistrand, 2001); la sal de zinc como catalizador para la producción de carbamatos (Kosumi, Fukuda, & Sasaki, 2012) y la sal de sodio usado como soluto para evaluar el rendimiento de partículas de resina que tiene capacidad de sorción de los sulfonatos orgánicos (Pan et al., 2005).

De manera general, la aplicación más destacada es su uso como catalizador eficiente, no tóxico y reutilizable en varias reacciones orgánicas, de tal manera que genera mínimos desechos al medio ambiente comparado con los catalizadores convencionales. Se ha estudiado el *p*-TOS como catalizador en la reacción de Friedel-Crafts, para el acoplamiento intermolecular del núcleo aromático con haluros de alquilo, alquenos y tosilatos (Mahindaratne, & Wimalasena, 1998), la condensación de Hantzsch para la síntesis de polihidroquinolinas (Cherkupally, & Mekala, 2008) el reordenamiento de Beckmann, la Halogenación de cetonas, la Tosilación de cetonas, la Hidroarilación de ácidos cinámicos (Baghernejad, 2011), la nitración regioespecífica de fenoles con nitratos metálicos (Anuradha, Srinivas, Aparna, & Rao, 2006), síntesis de benzimidazoles 2-arilsustituídos (Xiangming, Huiqiang, & Yulu, 2007), entre otras.

En la industria farmacéutica, el *p*-TOS ha sido utilizado para formar sales y cristales multicomponentes con algunos principios activos básicos que presentan inadecuadas propiedades. La formación de estos tipos de materiales produce un cambio en algunas características fisicoquímicas de los principios activos individuales, obteniéndose compuestos con mejor solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, entre otras (Hurlé, Suárez, 2004). A

continuación, se describirán sales o co-cristales con *p*-TOS de algunos ingredientes farmacéuticamente activos.

El tinidazol (Figura 3) es un antiparasitario utilizado contra las infecciones por protozoos, tiene baja solubilidad y alta permeabilidad, por lo cual pertenece al sistema de clasificación biofarmacéutico como clase II. En (Patnala, Khagga, Bhavani, & Bhavani, 2017) la sal de tinidazol con *p*-TOS se realiza por el método molienda asistida con solvente (agua), en relación equimolar (1:1) por 15 – 20 minutos. La solubilidad de la sal mejora 49,7 veces en agua con respecto al tinidazol tal como se observa en la Figura 4.



*Figura 3.* Fórmula estructural del Tinidazol.

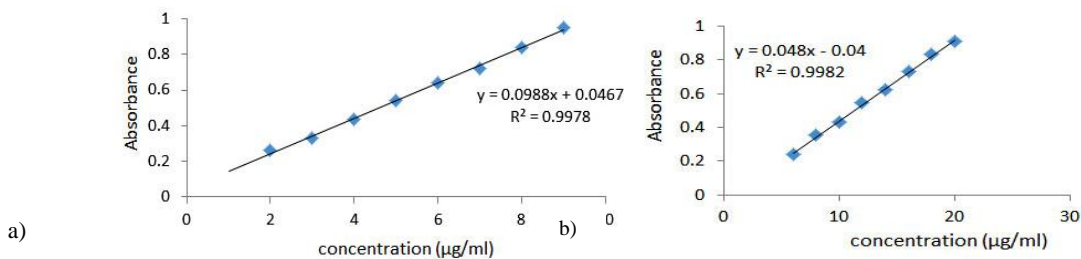


Figura 4. a) Curva de solubilidad del Tinidazol, b) Curva de solubilidad de la sal de tinidazol. Tomada de (Patnala, Khagga, Bhavani, & Bhavani, 2017).

La agomelatina (Figura 5) es el primer antidepresivo de tipo melatonina que mejora el sueño y la función sexual. En consideración de su valor farmacéutico, se realizaron co-cristales de agomelatina del *p*-TOS que tienen una mayor solubilidad y estabilidad que la agomelatina base (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Patente n° WO2015013903A1, 2015).

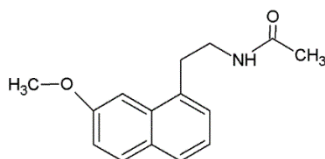
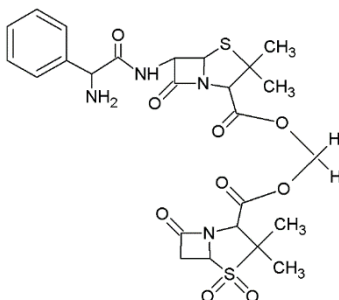


Figura 5. Fórmula estructural de la Agomelatina.

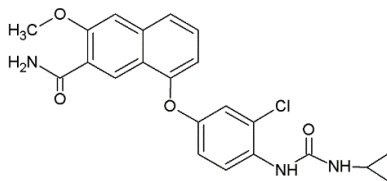
La sultamicilina (Figura 6), es un antibiótico conjugado constituido por sulbactam y ampicilina; como base libre tiene malas características de manejo y poca estabilidad.



*Figura 6.* Fórmula estructural de la Sultamicilina.

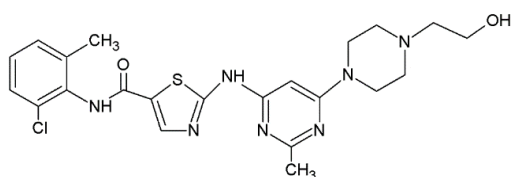
Anteriormente, se ha formado la sal de sultamicilina con hidrocloreuro con composición farmacéutica adecuada para tratar una infección bacteriana, pero tienen poca estabilidad en estado sólido y son susceptibles a la descomposición hidrolítica. El polimorfo del *p*-toluenosulfonato de sultamicilina, es más estable y tiene mejor perfil de disolución y por lo tanto, mejor biodisponibilidad (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Patente n° WO2007004239A1, 2007). No hay reporte del tosilato de sultamicilina en la base de datos de monocristal.

La sal de *p*-TOS de lenvatinib (Figura 7), tiene buena estabilidad polimórfica y estabilidad química. El lenvatinib es un agente antitumoral para el carcinoma de tiroides, capaz de inhibir selectivamente la actividad quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Patente n° WO2016155560A1, 2016).

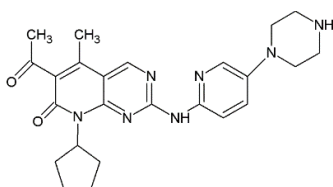


*Figura 7.* Fórmula estructural de lenvatinib.

Otras sales de *p*-TOS para el tratamiento del cáncer son las de dasatinib (Figura 8), medicamento usado para tratar la leucemia (México Patente n° MX2016015420, 2017) y Palbociclib (Figura 9), medicamento para tratar el cáncer de mama (China Patente n° CN106967061, 2017).



*Figura 8. Fórmula estructural de Dasatinib.*



*Figura 9. Fórmula estructural de Palbociclib.*

## Capítulo 2

### 2. Química supramolecular

## 2.1 La química supramolecular

La química supramolecular, definida como *la química más allá de la molécula* por Jean-Marie Lehn en su conferencia nobel en 1987, permite explicar las estructuras y funciones de materiales y ensamblajes moleculares, pues éstas no están directamente relacionadas con la naturaleza de la molécula individual (Lehn, 1987). Esta área tiene como objetivo desarrollar sistemas químicos altamente complejos, a partir de componentes que interactúan mediante fuerzas intermoleculares no covalentes como los enlaces de hidrógeno, fuerzas de dispersión, electrostáticas y de coordinación, formando entidades organizadas de mayor complejidad denominadas supramoléculas (Ariga, & Kunitake, 2006).

Las propiedades de una supramolécula se deben principalmente a dos factores: las moléculas que la componen y la interacción entre esas moléculas. Las interacciones intermoleculares presentan diferentes grados de fuerza, direccionalidad, dependencia de la distancia y ángulos, por lo que definen el comportamiento colectivo de las moléculas, es decir, la estructura, estabilidad, selectividad, capacidad de reconocimiento entre sí, dinámica, y, en consecuencia, le otorgan propiedades diferentes a las supramoléculas que no se pueden inferir con las características de cada molécula constituyente. Las fuerzas intermoleculares son más débiles que los enlaces covalentes, por tanto, las especies supramoleculares son cinéticamente más lábiles, dinámicamente más flexibles y termodinámicamente menos estables que las moléculas (Lehn, 2006).

Algunas de las interacciones que pueden estar presentes en los compuestos supramoleculares son: enlaces de Hidrógeno, enlace de hidrógeno cooperativo, interacción C-H $\cdots$  $\pi$ , interacción  $\pi\cdots\pi$ , ion-ion y catión- $\pi$ . A continuación, se describe brevemente cada interacción.

- Enlaces de H: Un enlace de hidrógeno es una interacción en donde un átomo de hidrógeno unido a un átomo atractor de electrones, electronegativo, es atraído por una molécula adyacente. Se describen comúnmente D-H...A. El hidrógeno está unido a un átomo donante (D) que en general es oxígeno o nitrógeno y a un átomo aceptor (A) electronegativo que en general lleva un par solitario (Steed, & Atwood, 2009).

En la química supramolecular, los enlaces de hidrógeno son capaces de dirigir y controlar los ensambles moleculares debido a que son lo suficientemente fuertes y direccionales. La energía de enlace varía de 4-60 KJ mol<sup>-1</sup> y esta es la que permite que los enlaces se asocien o disocien a temperatura ambiente. De manera que, cuando los átomos son más grandes, por ejemplo, el cloro, los enlaces son más largos y pueden ser más débiles como consecuencia de la reducción de electronegatividad del aceptor (Steed, & Atwood, 2009; Perlstein, 2001).

Por otra parte, los enlaces de hidrógeno son interacciones de largo alcance, esto permite que un átomo donante pueda unirse a más de un aceptor al mismo tiempo, si es a dos aceptores, se denomina enlace de hidrógeno bifurcado y, con tres aceptores, se llama trifurcados. Además, los enlaces de hidrógeno se pueden clasificar como convencionales y no convencionales, de acuerdo con los grupos donantes y aceptores involucrados. Los convencionales incluyen N-H, O-H, S-H, halógeno-H y en general son suficientemente básicos o ácidos (Perlstein, 2001).

Existe un método para representar simbólicamente el patrón de enlaces de hidrógeno presente en un arreglo estructural, denominado Teoría de Grafos (Etter, MacDonald, & Bernstein, 1990). Cada patrón tiene un tipo de enlaces de hidrógeno definidos por la naturaleza química del

donador y aceptor de protones. De manera general, los grafos se representan como  $G(n)_d^a$ , (n) indica el número de átomos involucrados, (a) el número de átomos aceptores, (d) el número de átomos donadores y G indica el patrón de enlace de hidrógeno que puede ser descrito de la siguiente manera: C, para enlaces de hidrógenos que forman cadenas infinitas; D, para enlaces de hidrógeno que forman un dímero; R, para enlaces de hidrógeno que forma un anillo; S, para enlaces intramoleculares.

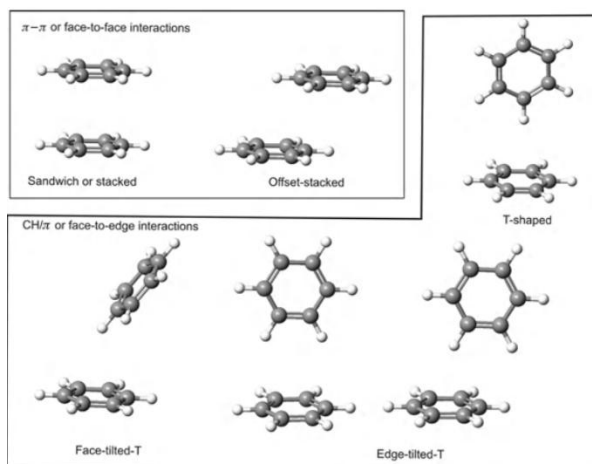
- Enlaces de hidrógeno cooperativos: Son una combinación especial de enlaces de hidrógeno las cuales, por el hecho de actuar conjuntamente, otorgan mayor energía al enlace de hidrógeno comparado con la suma de las energías de los enlaces actuando individualmente. Son característicos en sistemas periódicos como cadenas infinitas y sistemas conjugados  $\pi$ . La cooperatividad puede ocurrir por efecto de la resonancia o redistribución de los electrones en los enlaces sigma o  $\pi$  de los sistemas periódicos y también por efecto de la polarización del enlace que reduce la longitud y aumenta el carácter covalente el enlace de hidrógeno (Gilli, & Gilli, 2009).

- Interacción C-H $\cdots\pi$ : Es un enlace no convencional que en los espectros infrarrojos a menudo ocasiona un corrimiento hacia mayores números de onda en el estiramiento C-H. Cuando el C-H es de compuestos completamente alifáticos la naturaleza de la interacción es similar a la de la interacción de van der Waals. Cuando el C-H está unido a heteroátomos y tiene protones muy ácidos, la naturaleza de la interacción puede ser similar en términos de direccionalidad y contribución electrostática con la de los enlaces de hidrógeno débiles. En estos

dos tipos, la magnitud de la interacción C-H $\cdots$  $\pi$ , es menor que la del enlace de hidrógeno convencional (Tiekink, & Zukerman-Schpector, 2012).

- Interacción  $\pi\cdots\pi$ : La interacción entre sistemas de electrones  $\pi$ , como aromáticos, alquenos y alquinos, es el resultado global de fuerzas electrostáticas entre las distribuciones de carga e interacciones de Van de Waals.

En la Figura 10 se representan las geometrías de interacción de grupos aromáticos, tales  $\pi$ - $\pi$  o cara a cara (apilada o desplazada), y las CH/ $\pi$  que son en forma de T, forma de T inclinada y forma de T inclinada hacia la cara.



*Figura 10.* Tipos de geometrías en las interacciones aromáticas. Tomada de (Tiekink, & Zukerman-Schpector, 2012).

Los motivos fundamentales de empaquetamiento en cristales aromáticos se muestran en la Figura 11. La interacción cara a cara contribuye a la formación del motivo beta ( $\beta$ ); las borde a cara o en forma de T, contribuyen a formar la espina de bacalao “herringbone”; la interacción borde a cara y cara a cara desplazada, se observan en el motivo paralelo-espina de bacalao. En el

motivo el gamma ( $\gamma$ ), en una dirección se forma el motivo espina de bacalao y a lo largo de otra dirección, se forma un ensamblaje infinito.



*Figura 11.* Motivos de empaquetamiento en compuestos aromáticos. a) motivo  $\beta$ , b) espina de bacalao, c) paralelo espina de bacalao, d) motivo  $\gamma$ .

- **Ion-ion:** Es una interacción electrostática entre iones con cargas opuestas y está basada en la Ley de Coulomb, de modo que la fuerza de enlace depende del producto de las cargas entre los iones, dividido en el cuadrado de la distancia entre ellos (Yoder, 1977). La energía de enlace iónica está en el rango de  $100\text{-}350\text{ kJ mol}^{-1}$  y es comparable con la del enlace covalente (Steed, & Atwood, 2009). La unión iónica es efectiva cuando un átomo tiene bajo potencial de ionización, en consecuencia, cede fácilmente los electrones y el otro átomo los toma fácilmente por su alta afinidad electrónica (Scheffler, Tkatchenko, Rinke, & Weg, 2012).

- **Catión- $\pi$ :** En una molécula como el benceno, los seis dipolos de enlace  $\text{C}^{\delta-} - \text{H}^{\delta+}$  se combinan para producir una región de potencial electrostático negativo en el sistema  $\pi$  facilitando la atracción natural de los cationes a la superficie. La región de potencial estático negativo se crea por dipolos C-H los cuales surgen porque el carbono con hibridación  $\text{sp}^2$  es más electronegativo que el hidrógeno. La tendencia en las energías de unión es, por ejemplo,  $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+$ , es decir, a medida que el radio iónico aumenta, la carga se dispersa en una

esfera más grande y las interacciones de unión se debilitan. Estudios han demostrado que esta interacción puede mejorar significativamente en medio acuoso y en condiciones biológicas (energías de enlace entre 2-5 kcal/mol) haciéndola competitiva con los enlaces de hidrógeno (Dougherty, 2012).

Además de las diferencias entre las interacciones de las moléculas y supramoléculas, en la Tabla 1, se comparan otras características para lograr una mayor comprensión entre estas dos ramas de la química. De la Tabla 1, se observa que la formación de moléculas está guiada por la entalpía de enlace y los productos formados son cinéticamente estables, sin embargo, en las supramoléculas la energía involucrada es baja, lo que se ve reflejado en un balance entre la entalpía y la entropía. Además, la adición de solventes es crítico en agregados supramoleculares, ya que puede competir con los enlaces de hidrógeno y destruir los agregados (Whitesides et al., 1995).

Tabla 1.

*Comparación de las características químicas de las moléculas y supramoléculas.*

<b>Características</b>	<b>Molecular</b>	<b>Supramolecular</b>
Interacciones constituyentes	Covalentes	Iónico, hidrofóbicos, enlaces de H
Energía de los enlaces (kcal/mol)	25-200	0,1-5
Estabilidad de enlaces en el producto	Cinéticamente estable	Cinéticamente reversible
Contribución a $\Delta G$	Generalmente domina $\Delta H$	A menudo $\Delta H$ y $\Delta S$ están en equilibrio

Importancia de los efectos del solvente	Secundario	Primario
Otras características		Comportamiento cooperativo importante

---

La química supramolecular se basa en el reconocimiento molecular, es decir, que moléculas idénticas o no interactúen entre sí, para formar supramoléculas que tienen tanto estructura como propiedades químicas y físicas distintas a las de las especies moleculares constituyentes. En general, la química supramolecular abarca una enorme diversidad de sistemas químicos, físicos, biológicos, tecnológicos, como el anfitrión-invitado y autoprosos como la asociación natural de moléculas para la formación de estructuras mayores o autoensamblaje y la auto-organización (Steed, & Atwood, 2009; Soldatov, & Terekhova, 2005).

## 2.2 Ingeniería de cristales

La ingeniería del cristal es una orientación de la química supramolecular basada en el entendimiento de las interacciones intermoleculares, para el diseño de sólidos con una organización supramolecular deseada, lo cual permite lograr o modificar cierta propiedad en un material. Algunas de estas propiedades se pueden predecir a partir del conocimiento de la naturaleza y la estructura de la fase cristalina de las moléculas, iones, centros de coordinación o ligandos constituyentes (Soldatov, & Terekhova, 2005).

El problema central en esta rama de la química supramolecular ha sido la predicción de la estructura cristalina a partir de la estructura molecular (Desiraju, 2013). Para solucionar esto, aparece el concepto de sintones supramoleculares, que son unidades estructurales organizadas en

arreglos espaciales, -regiones de una estructura-, que involucran interacciones intermoleculares y transmiten las características esenciales de una estructura cristalina. Estas interacciones conducen a eventos de reconocimiento molecular direccional entre los grupos funcionales constituyentes y en conjunto (asociación), son lo suficientemente direccionales para que la orientación de las moléculas pueda predecirse con moderada precisión.

Dicho de otra manera, el sintón es un concepto práctico orientado a la comprensión y diseño de estructuras cristalinas, mientras que la ingeniería de cristales, se encarga de reconocer y diseñar los sintones que son lo suficientemente robustos para ser intercambiados desde la estructura de una red a otra, lo cual garantiza predictibilidad estructural. Además, tiene como objetivo la interacción y conectividad, es decir, los patrones estructurales como hojas, cintas y tubos pueden ser funcionalizados para producir materiales que sirven de molde para transformaciones químicas posteriores como zeolitas y nanotubos. La geometría deseada del patrón puede definir una propiedad física útil como ferromagnetismo y conductividad eléctrica (Desiraju, 1995; Wang et al., 2012).

En cuanto a los tipos de sintones supramoleculares, existen dos tipos, conocidos como homosintones y heterosintones (Figura 12). Los homosintones están formados por compuestos con grupos funcionales iguales y complementarios, por ejemplo, los dímeros de los ácidos carboxílico. Por otra parte, los heterosintones se encuentran formados por compuestos con diferentes grupos funcionales que deben ser complementarios, por ejemplo, una piridina con un ácido carboxílico (Fukte, Wagh, & Rawat, 2014).

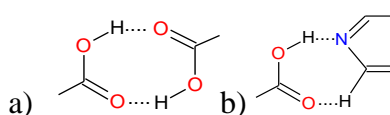
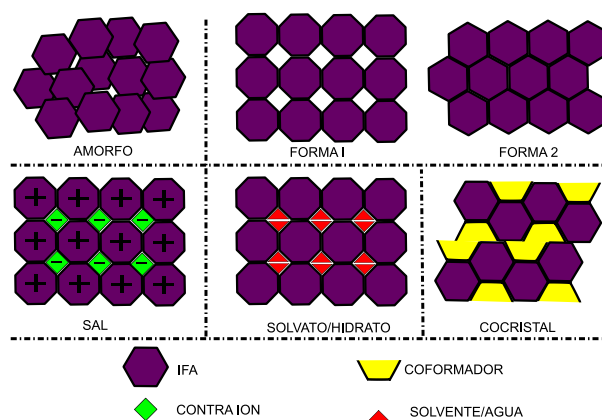


Figura 12. Ilustración de los sintones supramoleculares. a) homosintones, b) heterosintones.

Los conceptos de ingeniería de cristales y sintones moleculares, pueden ser aplicados al diseño de materiales fundamentados en Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) y en moléculas complementarias, de tal manera que, las nuevas composiciones ofrezcan componentes con propiedades deseadas. Con frecuencia, el empaquetamiento del cristal está relacionado con las propiedades físicas y la biodisponibilidad de los IFA (Fleischman et al., 2003). Además, las características fisicoquímicas de los IFA como solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad, etc. pueden ser manipuladas mediante la elección de un coformador apropiado. Entonces, las propiedades de los materiales son consecuencia de los arreglos moleculares y de la variación en las interacciones entre las moléculas (Khan, Enkelmann, & Brunklaus, 2010).

Los sistemas multicomponentes son materiales sólidos que contienen dos o más compuestos moleculares, entre estos se encuentran las sales, hidratos/solvatos y cocristales que son las formas comunes del estado sólido empleadas en IFAs. En la Figura 13 se representa un esquema ilustrativo de los diversos estados sólidos en ingredientes farmacéuticamente activos. En este documento se hará énfasis en las sales y cocristales.



*Figura 13.* Esquema de las diversas formas en el estado sólido para un IFA.

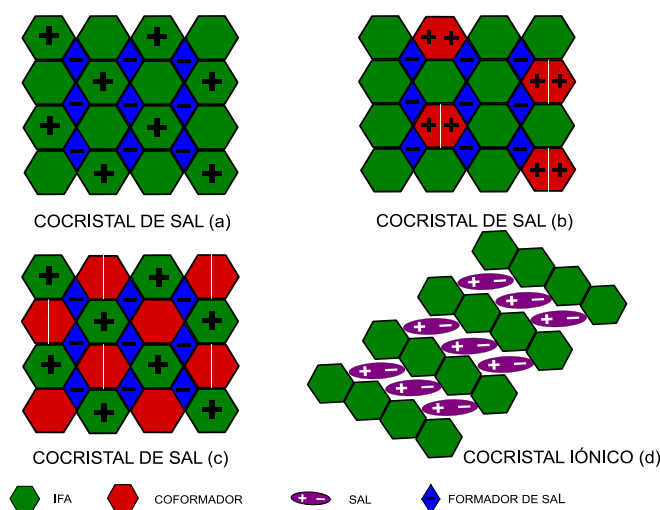
La formación de sales farmacéuticas es frecuente por la facilidad de síntesis y cristalización del producto. Este proceso es utilizado para mejorar la solubilidad y tasa de disolución en compuestos poco solubles o disminuir la solubilidad para lograr una liberación prolongada en compuestos solubles, mejora propiedades físicas como temperatura de fusión, higroscopicidad, cristalinidad, cambia la estabilidad química, supera la incompatibilidad con excipientes y mejora la pureza de los IFA (Byrn, Zografi, & Chen, 2017).

Por otro lado, de acuerdo con la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), los cocristales se definen como "Materiales cristalinos compuestos de dos o más moléculas diferentes dentro de la misma red cristalina". Como regla general, estos complejos deben cumplir el criterio <ingrediente activo – excipiente> con  $\Delta pK_a$  ( $\Delta pK_a$  (base) –  $\Delta pK_a$  (ácido)) <1, lo cual indica que hay escasa transferencia de protones, en cambio, si el desplazamiento fuera mayor a 1, existiría una transferencia sustancial de protones que daría como resultado la ionización y formación de una sal (Guidance, 2016).

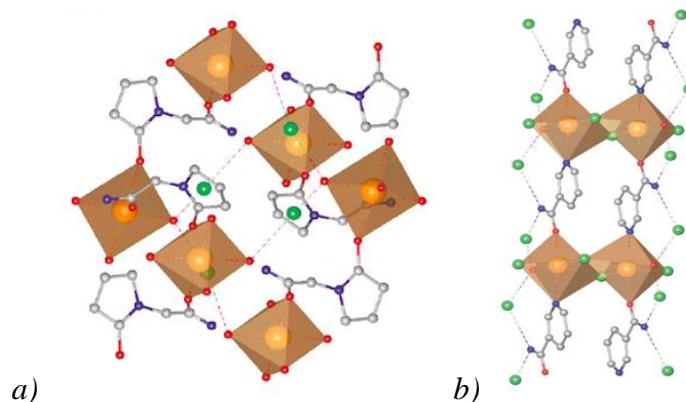
Entre la clasificación de los cocristales (Figura 14), se encuentran los Cocristales Iónicos (CCI) y los Cocristales de Sales (CCS). Los CCI, están constituidos por una molécula orgánica y una sal inorgánica alcalina o alcalinotérrica. La formación y estabilidad de los CCI dependen por un lado de las interacciones ion-dipolo establecidas entre los cationes de la sal y los átomos de oxígeno o nitrógeno de la molécula orgánica que donan electrones al catión, y por otro lado, de los enlaces de hidrógeno entre los átomos de oxígeno o nitrógeno con los aniones de la sal inorgánica (Braga, Maini, & Grepioni, 2013). Así, por ejemplo, los IFA piracetam y

nicotinamida con la sal  $\text{CaCl}_2$  como coformador (Figura 15) muestran mejora en la estabilidad térmica con respecto al IFA puro (Braga, Grepioni, Lampronti, Maini, & Turrina, 2011). Los CCS están compuestos por un compuesto orgánico y por un coformador, cuando uno de ellos está en forma de sal, el otro se presenta como una molécula neutra.

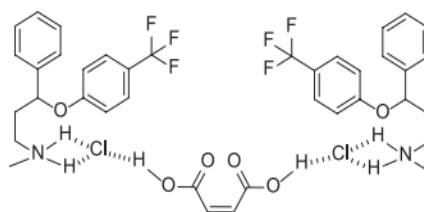
Por ejemplo, en el trabajo llevado a cabo por Martins y colaboradores en el 2007 (Parmar, & Shah, 2013), se estudia un CCS conformado por el clorhidrato de fluoxetina (HF) con coformadores de ácidos carboxílicos (ácido maléico, ácido L-tartárico, D-tartárico, ácido glutárico) (Figura 16). En ese estudio se muestra que el cocrystal de HF con el ácido maléico posee alta solubilidad y velocidad de disolución en agua destilada comparado con el IFA puro.



*Figura 14.* Esquema ilustrativo de los cocristales iónicos y los cocristales de sal. (a) IFA en forma de sal y neutra, (b) IFA neutra con coformador en forma de sal, (c) IFA en forma de sal con coformador neutro, (d) cocrystal iónico.



*Figura 15.* Patrón de empaquetamiento de los cocrystalos iónicos con los IFAs piracetam y nicotinamida con la sal  $\text{CaCl}_2$  como coformador a) Piracetam<sub>2</sub>·CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O b) Nicotinamida·CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. Imagen tomada de (Braga et al., 2011).



*Figura 16.* Diagrama molecular del cocrystal de sal del clorhidrato de fluoxetina con ácido maléico. Imagen tomada de (Parmar, & Shah, 2013).

Los cocrystalos aumentan la posibilidad de estudiar nuevas formas de IFA, ya que no están limitadas a compuestos ionizables como es el caso de las sales. Por ejemplo, la formación de cocrystalos con nicotinamida mejora las propiedades como velocidad de disolución, higroscopicidad y propiedades mecánicas para el ibuprofeno y flurbiprofeno (Chow, Chen, Shi, Chow, & Sun, 2012). El paracetamol, una molécula que carece de funcionalidades ácidas o básicas, impide la formación de sales como un sólido alternativo, dado esto, la cocrystalización

de uno de los dos polimorfos conocidos con algunos compuestos generales reconocidos como seguros (GRAS) mejora sus propiedades mecánicas (Karki et al., 2009).

Los cocristales de meloxicam con ácidos carboxílicos, exhibieron un aumento en la tasa de absorción oral en comparación con el meloxicam puro el cual muestra baja solubilidad en medio acuoso (Weyna et al., 2012). La isoniazida, es un IFA altamente soluble en medio acuoso y estable en forma pura, sin embargo, al ser usada en combinación con rifampicina, pirazinamida y etambutol, para el tratamiento de la tuberculosis en combinaciones de dosis fija, sufre degradación por reacciones cruzadas. La formación de cocristales con cofórmeros ácidos, mejoró la estabilidad de las formas sólidas en un periodo de seis meses (Swapna, Maddileti, & Nangia, 2014).

La principal distinción entre un cocrystal y una sal es que, en esta última, se produce una transferencia de protones de un ácido a una base. En el desarrollo de un medicamento, la diferencia de posición de un átomo de hidrógeno en un sistema puede influir en las propiedades físicas como solubilidad, estabilidad y velocidad de disolución del compuesto. Incluso, las interacciones pueden tener un efecto sobre la energía libre de la red, de manera que las fuerzas intermoleculares fuertes conducen a la fase termodinámica más estable (baja energía de red), y a una alta densidad de la estructura reticular, por esta razón, al estar más compacto el empaquetado la solubilidad disminuye (Martins et al., 2007; Martins, Bonfilio, De Araújo, & Ellena, 2012).

### 2.3 Compuestos metal-orgánicos

El término metal-orgánico, es usado para indicar compuestos en donde un metal está unido a una molécula orgánica, por ejemplo, los acetilacetatos, alcóxidos, formiatos, los cuales contienen enlaces metal-oxígeno-carbono. También, incluyen los compuestos metal-carbono llamados compuestos organometálicos y compuestos de coordinación (Yoldas, 1977).

Los derivados orgánicos de los grupos IA y IIA de la tabla periódica se hidrolizan fácilmente debido a que el ataque nucleofílico del agua se ve facilitado por los orbitales vacíos en los átomos de metal y la polaridad del enlace determina la velocidad de la hidrólisis (Coates, Green, Powell, & Wade, 1982).

En cuanto a los metales alcalinos, el catión  $\text{Li}^+$  es el más ácido de este grupo, es el más reductor  $E^\circ = -3.05 \text{ V}$  y solo puede ser obtenido por hidrólisis de sales fundidas (Burriel Martí, 1994). Frecuentemente los cationes de litio tienen un número de coordinación tetraédrica (Koltunova, Samsonenko, Dybtsev, & Fedin, 2017; Boaz, & Das, 2005; Boyle, Pedrotty, Alam, Vick, & Rodriguez, 2000).

En los metales alcalinotérreos, se destaca el estado de oxidación estable divalente, altos números de coordinación del centro metálico derivados del gran tamaño de sus iones y la acidez significativa que les permite aceptar ligandos. Así mismo, reaccionan fácilmente con oxígeno o con agua formando óxidos o hidróxidos y los compuestos resultantes son sensibles a la hidrólisis. El enlace metal-ligando que en gran medida es electrostático, es muy débil debido a las grandes diferencias de electronegatividad. También, el carácter electropositivo, al potencial redox muy

negativo, la falta de orbitales d vacíos y sus grandes radios iónicos, son responsables de los problemas mencionados (Torvisco, & Ruhlandt-Senge, 2013).

Los compuestos organometálicos tienen ventajas sobre los orgánicos y los de coordinación como: mayor variedad estructural, desde lineal hasta octaédrica; diversidad en la estereoquímica, puesto que un complejo de metal de transición octaédrico con seis sustituyentes tiene 30 diferentes estereoisómeros; son cinéticamente estables, generalmente sin carga y con el metal en un estado de oxidación bajo, entre otras (Gasser, & Metzler-Nolte, 2012).

## Capítulo 3

### 3. Parte experimental

#### 3.1 Hipótesis

Las sales de litio y bario de *p*-TOS mejoran la actividad coformadora de dicho ácido, facilitando la formación de cristales multicomponentes con la sultamicilina.

## 3.2 Objetivo

### General

Sintetizar y caracterizar sales de litio y bario de *p*-TOS y usarlas como agentes coformadores de cristales con la sultamicilina.

### Específicos

- Sintetizar las sales de litio y bario de *p*-TOS.
- Caracterizar estructuralmente las sales obtenidas mediante técnicas espectroscópicas, térmicas y difractométricas.
- Determinar el uso de las sales obtenidas como agentes coformadores mediante la formación de cristales multicomponentes con la sultamicilina.

## 3.3 Técnicas de identificación y caracterización estructural

**3.3.1 Espectroscopia infrarroja.** El infrarrojo medio representa una parte del espectro electromagnético cuya número de onda se encuentra entre  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ . Esta región del espectro electromagnético se utiliza generalmente para el análisis cualitativo y la elucidación estructural de compuestos orgánicos así como para la identificación de impurezas en un compuesto. Estos análisis se llevan a cabo con la ayuda de la espectroscopia de infrarrojo medio la cual se basa en la medida de la absorción o emisión de radiación infrarroja media (Skoog, Holler, & Nieman 2001).

Con el espectro de transmitancia o de absorción, se obtiene información de la estructura molecular de la muestra. Las frecuencias de grupo permiten identificar los grupos funcionales presentes en una molécula, mientras que la región dactilar muestra cambios significativos en el aspecto y distribución de los máximos de intensidad con poca diferencia en la estructura y composición (Skoog et al., 2001; Gauglitz, & Vo-Dinh, 2002).

En el estado sólido, esta metodología ha permitido la identificación de cocristales, hidratos, polimorfos, sales y solvatos de un material. Por ejemplo, se ha mostrado el cambio en las frecuencias de vibración entre una sal y un cocrystal. En el estudio de sales y cocristales de la indometacina, el cambio hacia menores números de onda asociados al grupo OH y C=O sugiere que el promedio del enlace O-H...O=C del cocrystal es más fuerte que el de la indometacina; en la sal no se observa la banda del OH unido a un enlace de hidrógeno y a las bandas dimeras del ácido carboxílico por la pérdida el protón. Las diferencias en las bandas entre una sal y un cocrystal con respecto a los componentes puros están asociadas en la variación de los enlaces de hidrógeno (Ali, Alhalaweh, Mendes, Ribeiro-Claro, & Velaga, 2012).

**3.3.2 Análisis térmogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial.** La termogravimetría es una técnica basada en la medición de las variaciones de masa de la muestra en función de la temperatura o tiempo con atmósfera controlada (inerte, oxidante, reductora). El instrumento consta de una balanza la cual transmite una medida continua de la masa de la muestra, un horno, un programador de temperatura, un sistema de control de atmósfera y un microprocesador de datos.

El estudio termogravimétrico, permite evaluar diversos procesos que tienen lugar en una muestra; entre estos procesos se encuentra la absorción-desorción de gases sobre sólidos porosos, descomposición, oxidación y reducción. Este estudio permite obtener información sobre la estabilidad química, la cantidad de componentes que se volatilizan a ciertas temperaturas y obtener datos cinéticos para la estimación del tiempo de utilidad del material por medio de curvas a diferentes velocidades de calentamiento (Zambrano, 2015).

Por otro lado, la Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC, por sus siglas en inglés), es una técnica que permite determinar la cantidad de calor que absorbe o libera una muestra cuando es sometida a diferentes temperaturas. Experimentalmente, se dispone la muestra a analizar y la muestra de referencia en diferentes crisoles que tienen fuentes de calor individuales, mientras que la temperatura del sistema cambia linealmente. Si el sistema de control detecta un cambio en la temperatura entre las muestras, es decir, cuando ocurre un proceso endotérmico o exotérmico, el instrumento compensa la energía para mantener la misma temperatura en los dos crisoles.

En esta técnica se pueden determinar puntos de transición (fusión, sublimación, solidificación), temperaturas de transiciones polimórficas, vítreas, entre otros; realiza mediciones a la capacidad calorífica permitiendo calcular las variaciones de la entalpía o entropía en la transición y puede caracterizar cinéticamente la cristalización (Suriñach, Baró, Bordas, Clavaguera, & Clavaguera-Mora, 1992).

**3.3.3 Difracción de rayos x.** La difracción es un fenómeno ondulatorio que se presenta cuando una onda encuentra en su camino un obstáculo cuyas dimensiones son comparables a la longitud

de onda utilizada. Cuando esto sucede, cada punto del obstáculo actúa como una fuente de ondas esféricas que interfieren entre sí. Como resultado se observan máximos y mínimos de intensidad en la pantalla de observación (Hecht, 2002).

Si el obstáculo es un arreglo periódico tridimensional de átomos, los cuales conforman un cristal, la onda incidente debe tener una longitud de onda del orden de las distancias interatómicas, es decir, del orden de Angstroms. Por lo tanto, para obtener difracción por un cristal, se pueden utilizar rayos X, esto es, radiación electromagnética con longitud de onda comprendida entre  $0,5 \text{ \AA} < \lambda < 2,5 \text{ \AA}$ .

Los rayos X se generan por el impacto de electrones de alta energía emitidos desde un cátodo (generalmente es un filamento de tungsteno calentado eléctricamente) y acelerados hacia el ánodo por un alto potencial electrostático; cuando los electrones golpean con el ánodo, se desaceleran y producen radiación electromagnética de frenado en el rango de los rayos X (Pecharsky, & Zavalij, 2005).

Una ley formulada por W. H. Bragg y W. L. Bragg en el año 1913 conocida como la ley de Bragg (Ecuación 1), permite relacionar la longitud de onda, la distancia interplanar y el ángulo para el cual se generan los máximos de difracción que se forman cuando los rayos X inciden sobre un cristal; a este ángulo se le llama ángulo de difracción o ángulo de Bragg. La ley de Bragg se escribe matemáticamente como

$$n\lambda = 2d_{hkl}. \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde  $n$  es el orden de difracción cuyos valores pueden ser 0,1,2 ...,3.  $\lambda$  es la longitud de onda de la radiación incidente,  $d_{hkl}$  es la distancia entre la familia de planos  $hkl$  y  $\theta_{hkl}$  es el ángulo de Bragg.

Según la ley de Bragg, los rayos X que inciden sobre el cristal son reflejados por los átomos de los diferentes planos ( $hkl$ ) del cristal. Los rayos X reflejados salen con un desfase que depende de la distancia interplanar y en consecuencia se producen interferencia constructiva para algunos ángulos, en los demás puntos la interferencia es destructiva (Figura 17) ( Pecharsky, & Zavalij, 2005).

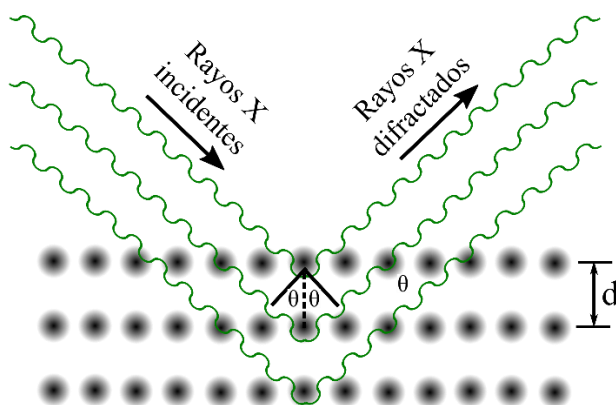


Figura 17. Esquema geométrico para deducir la ley de Bragg.

En un cristal, el patrón de difracción de los rayos X se observa como un conjunto de puntos (máximos de intensidad) separados por una cierta distancia. El ancho entre los máximos de intensidad y la distancia que los separa depende de la distancia interatómica y del tamaño de los átomos respectivamente. De acuerdo con esto, con el patrón de difracción se puede obtener información de la red cristalina, por ejemplo, la difracción de rayos X de monocristal, es usada

para determinar las posiciones de los átomos en el cristal con bastante precisión, definiendo así las longitudes y ángulos de enlace entre moléculas dentro de la celda unidad. Con frecuencia, la síntesis de cristales con el tamaño y la calidad adecuada para ser analizados por medio de difracción de rayos X de monocristal es difícil, por esta razón, en la mayoría de los sólidos se usa la técnica de difracción de muestras policristalinas (Smart, & Moore, 2016).

### ***3.3.3.1 Determinación estructural por difracción de rayos X de muestras monocristalinas.***

Para que un cristal pueda ser analizado por difracción de rayos X de muestras monocristalinas primero se evalúa la calidad, tamaño y morfología a través de un microscopio óptico de luz polarizada. Los cristales deben tener caras lisas, sin grietas o huecos; deben tener birrefringencia o doble refracción, es decir, que en el cristal bajo la luz polarizada deben verse zonas iluminadas y oscuras cada vez que se rota el porta-muestra. El tamaño adecuado para una muestra monocristalina está entre 0,2 y 0,5 mm en dos de sus tres dimensiones.

Seleccionado el cristal, se transfiere al difractómetro para obtener el patrón de difracción. La resolución de la estructura se lleva a cabo por Métodos Directos con el programa SHELXS o SHELXT, el refinamiento de la estructura se realiza con el programa SHELXL mediante Mínimos Cuadrados; el progreso se observa mediante la observación de los parámetros residuales, que proporciona información acerca del ajuste entre el modelo estructural propuesto y el de los datos experimentales.

Una vez refinada la estructura, se procede a validar la estructura utilizando el programa especializado PLATÓN. El programa informa la posible pérdida de simetría por la asignación de

un grupo espacial, los valores de enlaces y ángulos que no están dentro de los intervalos esperados de acuerdo con la hibridación de los átomos asociados, mala asignación de átomos, verifica los contactos intermoleculares, desordenes estructurales, entre otros (Herbst-Irmer, Spek, Schneider, & Sawaya, 2006; Dolomanov, Bourhis, Gildea, Howard, & Puschmann, 2009).

### ***3.3.3.2 Determinación estructural por difracción de rayos X de muestras policristalinas***

***(DRXP)***. La difracción de rayos X de polvo es una herramienta utilizada para obtener información sobre la composición, tamaño de celda unidad, simetría y en algunos casos información estructural de una muestra (Pecharsky, & Zavalij, 2005). El patrón de difracción proporciona información del material a partir de las posiciones máximas, las intensidades y la forma de los picos. Las posiciones de los máximos de difracción, están determinadas por los parámetros de red y el grupo espacial. Las intensidades de los picos contienen información sobre la estructura cristalina y las posiciones atómicas dentro de la celda unidad. La forma y ancho del pico se debe a los efectos instrumentales (fuente, óptica y detector) y a factores tales como el tamaño de los cristalitos y la microtensión de la muestra.

Algunas de las aplicaciones de difracción de polvo son la identificación de fase, en donde cada fase cristalina presente en una muestra proporciona un conjunto característico de picos de difracción. Estos picos pueden ser comparados con patrones de difracción conocidos o con los calculados a partir de las bases de datos. La composición cuantitativa de las fases en una muestra es posible de obtener por medio de técnicas basadas en el análisis de intensidades de picos de las diferentes fases. Por otro lado, DRXP permite identificar impurezas, productos debido a reacciones secundarias o materiales de partida (Blake et al., 2009).

Para la determinación de la estructura cristalina (Pecharsky, & Zavalij, 2005), primero se realiza el indexado del patrón de polvo mediante programas como TREOR Y DICVOL, este proceso determina los parámetros de la celda unidad. El indexado, es la asignación de los apropiados índices de Miller a cada distancia interplanar observada; su objetivo es poder reconstruir la red recíproca tridimensional a partir de la información unidimensional de las distancias interplanares.

Para asegurar la confiabilidad de los resultados en un indexado, se utilizan las figuras de mérito  $M_{20}$  (Ecuación 2) introducida por De Wolff (De Wolff, 1968) y  $F_N$  definida por Smith y Snyder (Smith, & Snyder, 1979)(Ecuación 3). Ambos factores  $M_{20}$  y  $F_N$  son calculados en los programas de indexado. El mejor indexado resulta, generalmente, de mayores figuras de mérito  $F_N$  y  $M_{20}$ .

$$M_{20} = \frac{Q_{20}}{2 |\overline{\Delta Q}| N_{calc}}, \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

-  $Q = \frac{1}{d^2}$  (parámetro asociado con el valor de  $2\theta$  de cada máximo de difracción) es el valor para la  $n$ -ésima línea observada e indexada,

-  $|\overline{\Delta Q}|$  es la diferencia absoluta media entre el valor observado y calculado de  $Q$ .

Esta figura de mérito indica la exactitud de la celda unidad, un valor  $M_{20} > 10$  se considera que el indexado es el adecuado.

$$F = \frac{N}{|\Delta 2\theta|} \times \frac{1}{N_{pos}} \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde:

- $N$  es el número de máximos de difracción observados
- $N_{pos}$  es el número posible de máximos de difracción en el rango experimental medido
- $|\overline{\Delta 2\theta}|$  es el promedio absoluto de la diferencia entre los valores observados y calculados en  $2\theta$ .

Esta figura de mérito evalúa el ajuste global de los datos y la celda experimental.

El grupo espacial se determina a partir de las ausencias sistemáticas, el programa chekcell permite visualizar gráficamente los máximos de difracción calculados y compararlos con los experimentales. También sugiere los mejores grupos espaciales.

La evaluación de los datos se realiza con el programa NBS\*AIDS80, en donde se comparan los espaciados  $d$  observados y calculados, las ausencias sistemáticas, calcula las figuras de mérito y genera una tabla de datos, basados en la información de la celda de entrada y del grupo espacial para cualquier sistema cristalino (Mighell, Hubbard, & Stalick, 1981).

El siguiente paso, luego de determinar los parámetros de la celda unidad, es el ajuste del patrón de difracción para verificar que todos los máximos de difracción registrados pertenecen a la celda unidad determinada. Este ajuste se realiza por los algoritmos Pawley o LeBail, en donde el método de descomposición total del patrón de polvo (WPPD, por sus siglas en inglés) ajusta variables que determinan la posición de los picos como los parámetros de celda (por  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ )

y el desplazamiento del cero ( $2\theta_{\text{cero}}$ ), la intensidad, forma (parámetros  $X, Y$ ) de los picos, anchura de picos (parámetros  $U, V, W$ ) y la radiación de fondo o background (Le Bail, 2005).

Algunas de las funciones que se utilizan para modelar el pico de difracción, que están descritas por la posición ( $2\theta$ ), intensidad ( $I_0$ ) y el ancho máximo a la altura media (FWHM) son las siguientes:

- Gaussiana (G)

$$G = \frac{\sqrt{4\ln 2}}{\sqrt{\pi} H_k} * \exp(-4\ln 2 (2\theta_i - 2\theta_k)^2 / H_k^2), \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde  $H_k$  es el ancho de la altura media del pico de difracción para la  $k$ -ésima y ( $2\theta_i - 2\theta_k$ ) es el ángulo de Bragg para la  $k$ -ésima reflexión.

- Lorentziana (L)

$$L = \frac{\sqrt{4}}{\pi H_k} * \frac{1}{\left| 1 + 4 \frac{(2\theta_1 - 2\theta_k)^2}{H_k^2} \right|}, \quad \text{Ecuación 5}$$

Donde los parámetros ya se definieron para la función Gaussiana

- Pseudo voigt ( $\rho V$ )

$$\rho V = nL + (1 - n)G, \quad \text{Ecuación 5}$$

Este modelo está formado por una combinación lineal de una función Gaussiana y una Lorentziana. El parámetro  $n$  describe la forma del pico de difracción, si  $n=0$  es Gaussiana, si  $n=1$  es Lorentziana. Si el valor está entre 0 y 1, se tiene una combinación de las dos funciones. Generalmente, el ajuste del pico se realiza con una función pseudo-Voigt ya que el ensanchamiento del pico producido por el tamaño de grano de la muestra se describe mejor con

una función Lorentziana, mientras que las contribuciones a la forma del pico, por factores instrumentales, se describen mejor mediante una función Gaussiana (García Cuesta, 2014).

La anchura media se modela con la función FMWH; U, V, y W son parámetros de basa en la Caglioti. Los valores obtenidos se toman para las componentes Gaussiana y Lorentziana de la función pseudo-voight.

$$FMWH^2 = U \tan^2 \theta + V \tan \theta + W, \quad \text{Ecuación 6}$$

Entre los criterios más importantes para verificar la calidad de los resultados, está la gráfica de intensidades observadas, calculadas y la diferencia de las mismas. También, la bondad de ajuste (*Goodness of-Fit-GoF*)  $\chi^2$  en donde se tienen en cuenta los parámetros R:  $R_{wp}$ ,  $R_{wp}$ ,  $R_{exp}$ ,  $R_B$  (Wiles, & Young, 1981). El residual de Bragg, indica la calidad de los parámetros la celda unidad (grupo espacial, parámetros de red, posición y el número de ocupación de los átomos)

$$R_B(\%) = \frac{\sum_{j=1}^m |I_j(obs) - I_j(cal)|}{\sum_{j=1}^m I_j(obs)} \times 100, \quad \text{Ecuación 7}$$

$R_p$ , es el factor de perfil residual o de confiabilidad, evalúa cada punto del difractograma.

$$R_p(\%) = \frac{\sum_{i=1}^n |y_i(obs) - y_i(cal)|}{\sum_{i=1}^n y_i(obs)} \times 100, \quad \text{Ecuación 8}$$

$R_{wp}$ , es el perfil de residuos ponderados (residuo de patrón pesado). Muestra el progreso del refinamiento

$$R_{wp}(\%) = \left\{ \frac{\sum |w_i(y_i(obs) - y_i(cal))|^2}{\sum w_i(y_i(obs))^2} \right\}^{1/2} \times 100, \quad \text{Ecuación 9}$$

$R_{exp}$  es el factor del perfil residual esperado, refleja la calidad de los datos obtenidos en la medición del patrón.

$$R_{exp}(\%) = 100 \left[ \frac{N-p-c}{\sum_i w_i y_i^2} \right]^{1/2}, \quad \text{Ecuación 10}$$

Donde

-N es el número de observaciones independientes,

-P es el número de parámetros refinados

-c el número de ecuaciones que restringen el refinamiento.

Bondad de Ajuste (*Goodness of-Fit-GoF*),  $X^2$ : es el cociente entre

$$X^2 = \left[ \frac{R_{wP}}{R_{exp}} \right]^2, \quad \text{Ecuación 11}$$

La descomposición del patrón de polvo también permite identificar fases, refinar parámetros de celda unidad y determina el grupo espacial.

### 3.4 Metodología

**3.4.1 Síntesis de las Sales de litio y bario.** En una etapa preliminar, los compuestos químicos usados como precursores en la síntesis de las sales de litio y bario de *p*-TOS, fueron analizados

por espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X de polvo para verificar su identidad química y determinar la posible presencia de impurezas. El *p*-TOS (Merck) con fórmula molecular ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ ) utilizado, reporta 99% de pureza, un intervalo de fusión entre 100 y 105°C y humedad entre 9,5 y 12%.

La síntesis de las sales de litio y bario de *p*-TOS se llevaron a cabo mediante dos métodos de síntesis molecular, mecanoquímica en estado sólido y sonoquímica, con los siguientes compuestos químicos:  $\text{BaCO}_3$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{LiCl}$  en las relaciones molares 1:1 y 2:1 de ácido y sales respectivamente de acuerdo con la estequiometría de la reacción.

En la síntesis mecanoquímica, los reactivos se molturaron y homogenizaron en un mortero de ágata. Las reacciones se realizaron en diferente tiempo de molienda: 10,15 y 20 minutos. La síntesis vía sonoquímica se llevó a cabo en el equipo Elmasonic E60H de frecuencia 50/60 Hz utilizando las mismas relaciones molares pero diferente tiempo de reacción, 30, 60 y 90 minutos. Los materiales sintetizados por los dos métodos se caracterizaron utilizando espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X de polvo.

Adicionalmente, se hizo un ensayo vía húmeda en donde se mezcló el *p*-TOS con el tetraborato de litio ( $\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ) y se calentó hasta la formación de cristales incoloros. Se utilizó espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X de monocristal para caracterizar este producto.

**3.4.2 Pruebas de solubilidad.** Las sales obtenidas fueron sometidas a ensayos de solubilidad utilizando los solventes: acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), acetona ( $\text{CH}_3(\text{CO})\text{CH}_3$ ), agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), etanol

(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), metanol (CH<sub>3</sub>OH), DMF (dimetilformamida) ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCHO), hexano (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y heptano (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**3.4.3 Procesos de recristalización.** Con base en los resultados obtenidos en los ensayos de solubilidad, el proceso de recristalización se ejecutó mediante las técnicas de evaporación lenta del solvente, mezcla solvente/antisolvente y evaporación lenta de mezcla de solventes.

**3.4.4 Formación de cristales multicomponentes con sultamicilina.** La síntesis de cristales multicomponentes con la sultamicilina, se llevó a cabo mediante dos métodos, vía mecanoquímica y mezcla de solventes usando una sal de litio y una sal de bario. El primer método por molienda de los sólidos y el segundo con la mezcla y posterior agitación de soluciones saturadas de los precursores (sultamicilina, sales de Li y Ba del *p*-TOS). La molienda se llevó a cabo con una frecuencia de 120 rpm por 20 minutos. En el segundo método se prepararon soluciones de las sales de *p*-TOS de Li y Ba obtenidas previamente y se disolvieron en una mezcla 50:50 de acetona – agua, cada una de estas soluciones se mezcló con una solución de sultamicilina en acetona, se agitaron por 15 minutos y se dejaron evaporar lentamente. Los sólidos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja y difracción de Rayos X.

### 3.5 Técnicas experimentales

**3.5.1 Espectroscopia IR.** Los espectros FT-IR fueron tomados en el equipo FT-IR Nicolet Thermo Scientific, en un rango de registro 4000-400 cm<sup>-1</sup>, con 32 exploraciones por muestra y una velocidad óptica de 0,4747 cm/s.

**3.5.2 Difracción de Rayos-X de Muestras Policristalinas.** Las muestras fueron montadas en un portamuestra de polimetilmetacrilato (PMMA) con centro de silicio “low background” mediante la técnica de Zerobackground. (Figura 18). Los patrones de difracción de rayos X de polvo se registraron en el difractómetro de polvo marca BRUKER modelo D8 ADVANCE con geometría DaVinci el cual cuenta con un detector lineal LynxEye, rendija Soller de  $2,5^\circ$ , rendija de divergencia de 0,6 mm y un filtro de níquel. La toma de datos se llevó a cabo usando radiación de  $\text{CuK}\alpha 1$  en un rango de  $2^\circ$ - $60^\circ$  ( $2\theta$ ), con un paso de  $0.02035^\circ$  ( $2\theta$ ) y un tiempo de 1,2 seg/paso.



*Figura 18.* Porta muestra de PMMA con centro de silicio.

Una vez obtenidos los datos, se realizó el indexado del patrón de polvo mediante DICVOL14 para determinar los parámetros de la celda unidad, se aseguró un buen resultado con las figuras de mérito. El grupo espacial se determinó a partir del programa checkcell y la evaluación de los datos se realizó con el programa NBS\*AIDS80.

El siguiente paso realizado fue la descomposición total del patrón de difracción por el algoritmo Le Bail para verificar que todos los máximos de difracción registrados pertenecen a la

celda unidad determinada. El proceso fue observado a partir de los parámetros  $R$  ( $R_{wp}$ ,  $R_{exp}$ ,  $R_B$ ) y  $X^2$ .

**3.5.3 Estudio Estructural por Difracción de Rayos X de muestras monocristalinas.** Los cristales de tamaño y calidad adecuados obtenidos fueron estudiados por difracción de rayos X de monocristal para determinar su estructura. El registro de datos de intensidad se llevó a cabo en un difractómetro Rigaku modelo XtaLab P200, usando radiación Mo-K $\alpha$  0.70932 Å. La integración de los datos de intensidad y refinamiento de la celda se llevó a cabo con el programa Crystal Clear-SM Expert y la reducción con CrysAlisPro.

La resolución de la estructura, se llevó a cabo con el programa SHELXS. A las densidades electrónicas de los átomos, se le asignaron los átomos de manera manual. Luego se realizó el refinamiento de la estructura con el programa SHELXL, este progreso fue observado a través de los parámetros residuales. Finalmente, se validó la estructura por el programa Platón.

### **3.6 Análisis térmico TGA-DSC**

La estabilidad térmica de las sales obtenidas por los diferentes métodos de síntesis se evaluó por termogravimetría (*TG*) y por calorimetría de barrido diferencial (*DSC* por sus siglas en inglés). Los termogramas *TGA* y *DSC* se registrarán en el equipo NETZSCH's STA 449 F5, en atmósfera de nitrógeno en los rangos de 35 500°C con rampa de 10°C/min para el *p*-TOS y de 32 °C hasta 1000 °C con rampa de 15°C/min para las sales obtenidas.

## Capítulo 4

### Resultados y análisis

#### 4. Sales de litio

##### 4.1 Caracterización estructural del ácido *p*-toluenosulfónico

**4.1.1 Análisis por espectroscopia Infrarroja.** El espectro IR del ácido *p*-TOS se muestra en la Figura 19. Alrededor de los  $3300\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda ancha de intensidad media atribuida al estiramiento O-H del agua de red. Los sobretonos que se observan en la región de  $1650\text{ cm}^{-1}$  y la banda de absorción de alta intensidad en  $812\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a vibraciones de flexión fuera del plano, reflejan el patrón de di-sustitución del anillo aromático. El grupo de señales entre  $1190\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$  corresponden a los estiramientos S-O. En la Tabla 2 se presenta en detalle las bandas de absorción observadas del *p*-TOS.

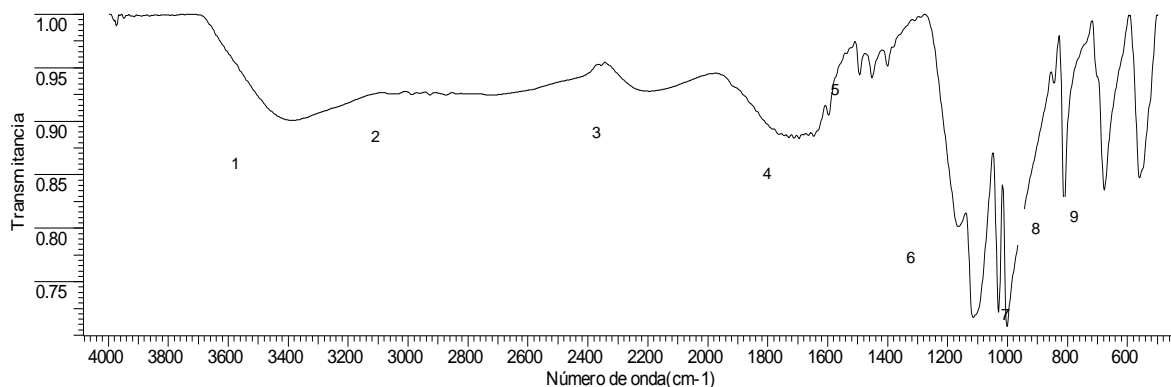


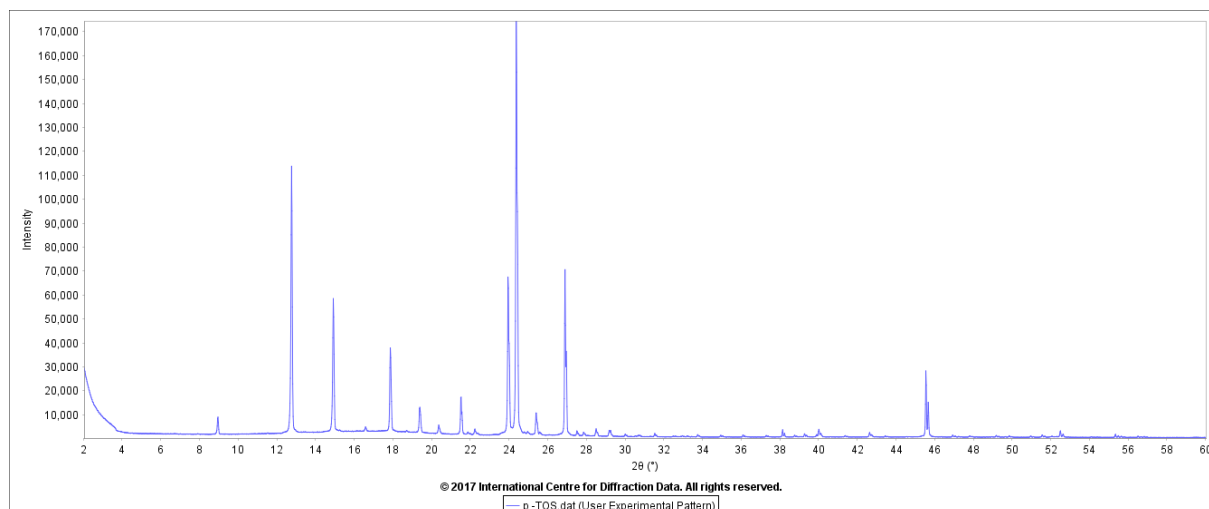
Figura 19. Espectro infrarrojo del *p*-TOS.

Tabla 2.

Asignación de bandas de absorción características del espectro IR experimental del *p*-TOS.

	Número de onda [cm <sup>-1</sup> ]	Asignación
1	3338	Estiramiento O-H
2	2987, 2927, 2873	Estiramiento simétrico C-H del metilo
3	2194	Combinación estiramientos C-H
4	1696, 1647, 1597	Sobretono de las flexiones fuera del plano C-H, bandas de combinación: 1,4 – Di sustitución <i>para</i>
5	,1494, 1453, 1400	Estiramiento C=C del núcleo bencénico
6	1165, 1116,	Estiramiento simétrico SO <sub>2</sub>
7	1029, 1002	Estiramiento S-O
8	811	Flexión C-H fuera del plano , banda característica sustitución <i>para</i>
9	677	Estiramiento S-C

**4.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** Al analizar el patrón de difracción del *p*-TOS (Figura 20), se obtuvo una celda unidad monoclinica con parámetros:  $a= 20,11035 (7) \text{ \AA}$ ,  $b= 7,44277 (2) \text{ \AA}$ ,  $c= 5,88929 (7) \text{ \AA}$ ,  $\beta= 97,9151(7)^\circ$  y  $V= 873,092 (10) \text{ \AA}^3$  con figuras de mérito  $M_{20} = 24,7$  y  $F_{20} = 35,5$ . El grupo espacial determinado fue  $P2_1/a$



*Figura 20.* Patrón de difracción del *p*-TOS.

El ajuste del patrón de polvo de *p*-TOS mediante el algoritmo de LeBail, implementado en el programa Fullprof (Figura 21), indica que la celda determinada en el proceso de indexado es correcta ya que el patrón de polvo calculado incluye todos los máximos de difracción observados en el patrón experimental. En la Tabla 3 se presenta los valores de los parámetros del ajuste.

Tabla 3.

*Parámetros de ajuste del patrón de polvo del p-TOS.*

Rp(%)	Rwp(%)	Rexp(%)	$\chi^2$
3,78	5,22	2,02	6,69

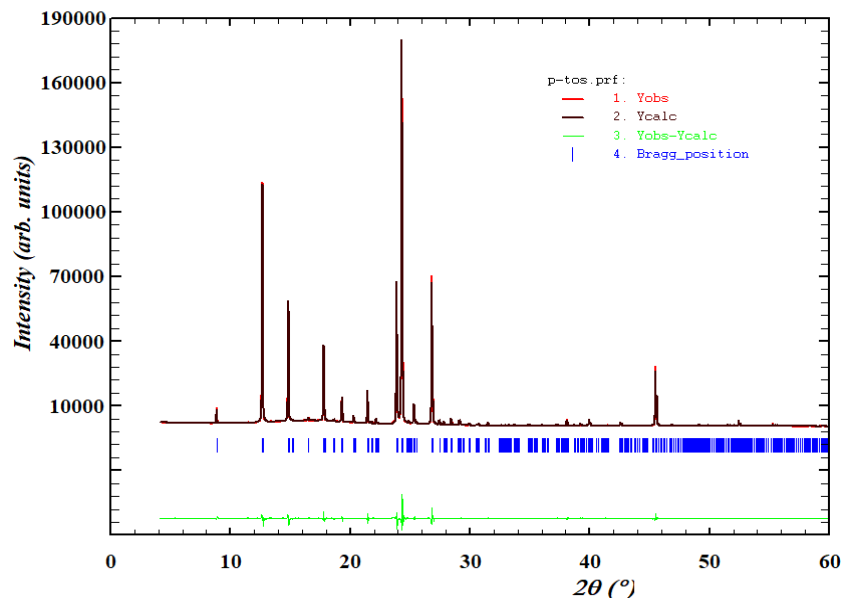


Figura 21. Ajuste del perfil por Le Bail del *p*-TOS.

La búsqueda y superposición llevada a cabo con la base de datos *PDF-4/Organics* y de monocristal *Cambridge Structural Database (CSD)* (Figura 22), mostró que el patrón de difracción experimental del ácido *p*-TOS coincide con los reportes para este compuesto identificados con tarjeta PDF-4: 00-054-2253 y TOLSAM como lo reporta la base de datos de CSD, corroborando que el sólido posee la misma estructura cristalina que los reportados en la base de datos.

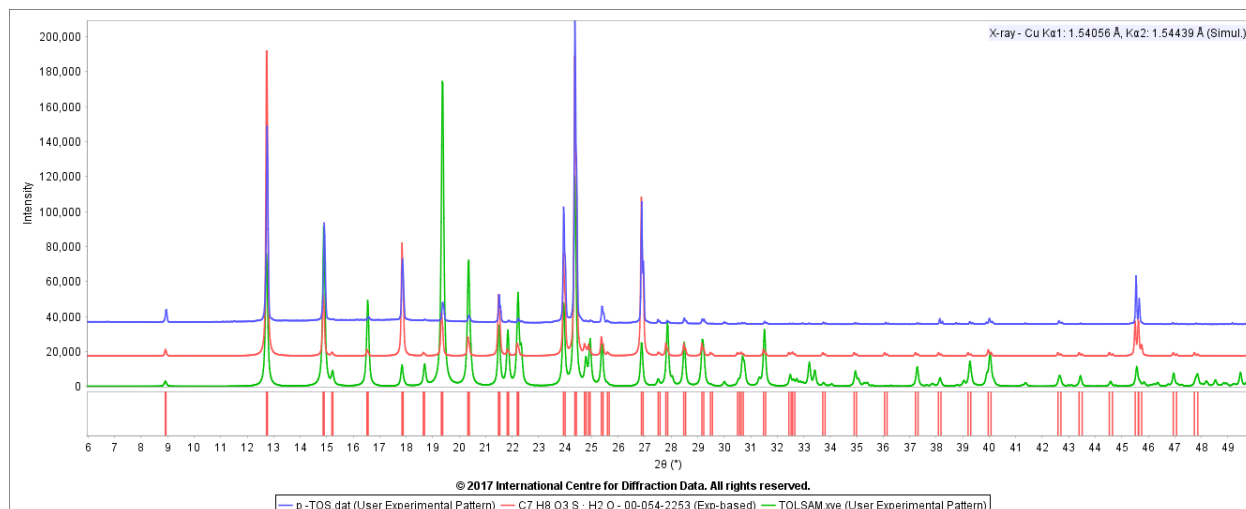


Figura 22. Patrón de difracción de rayos X registrado para el *p*-TOS (azul), superpuesto con los reportados en las bases de datos PDF-4/organics (roja) y CSD (verde).

4.1.2 Análisis térmico TGA-DSC. La cantidad de muestra usada para el análisis fue 19.83 mg. La curva termogravimétrica (Figura 23, línea verde) muestra que el *p*-TOS en ambiente de nitrógeno es térmicamente estable hasta los 67°C, temperatura donde empieza la pérdida de masa de 11,85% hasta los 171 °C que puede corresponder a pérdida de agua de humedad y agua de red. En la curva DSC (Figura 23, línea azul) se observa una endoterma ancha con un máximo en 121°C ( $E_1$ ), que se corresponde a la pérdida de agua y solapa la endoterma que debería observarse para el punto de fusión del compuesto.

El siguiente paso ocurre entre 171 y 333°C con pérdida de masa de 62,56%. Durante la etapa, el segundo pico endotérmico con un máximo en 258°C ( $E_2$ ) es asociada a la descomposición térmica del compuesto.

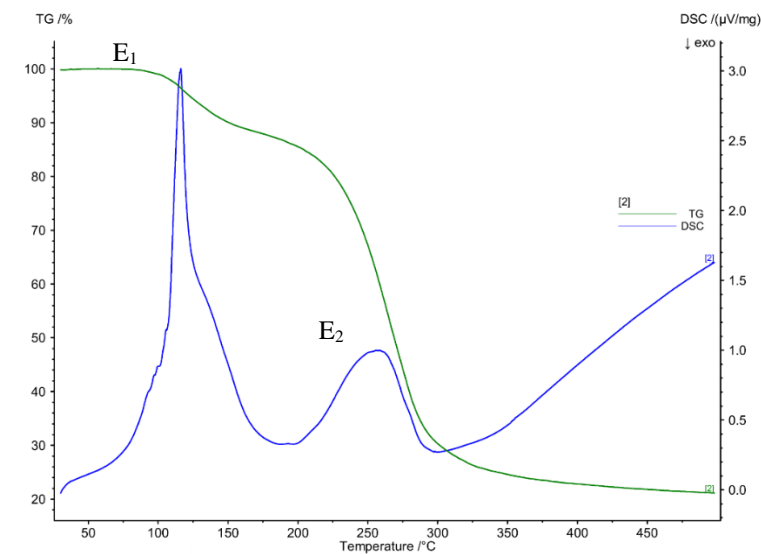


Figura 23. Termograma TGA-DSC del *p*-TOS.

## 4.2 Sales de litio vía mecanoquímica

### 4.2.1 Sales de litio formadas con *p*-TOS y carbonato de litio

**4.2.1.1 Análisis por espectroscopia infrarroja.** Los espectros IR de los productos de la síntesis mecanoquímica a 10, 15 y 20 minutos de molienda se presentan en la Figura 24. En estos productos, la banda de absorción alrededor de  $3490\text{ cm}^{-1}$  es característica del estiramiento O-H del agua.

Por otra parte, se define la banda de intensidad fuerte alrededor de  $1231\text{ cm}^{-1}$  asignada a la flexión C-H en el plano y la banda en  $1641\text{ cm}^{-1}$  de intensidad media, que refleja el patrón de disustitución junto con la banda de alta intensidad en  $813\text{ cm}^{-1}$ . Las bandas observadas alrededor de  $1129$  y  $1187\text{ cm}^{-1}$ ,  $1013$  y  $1050\text{ cm}^{-1}$ , y  $683\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento simétrico del  $\text{SO}_2$ , al estiramiento S-O y al estiramiento S-C respectivamente, se desplazan hacia mayores

números de onda. Estos corrimientos posiblemente se deben al aumento en la polaridad entre los átomos del grupo sulfonato con los átomos de litio. Como no se observan bandas intensidad fuerte en 1412 y en 856  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al carbonato de litio (Figura 25), se infiere que el material de partida reaccionó por completo. En la Tabla 4 se presentan las bandas de absorción observadas para los productos del *p*-TOS con carbonato de litio.

Tabla 4.

*Asignación de bandas de absorción características de las sales de litio vía mecanoquímica, formadas con p-TOS y  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ .*

	<b>Número de onda [<math>\text{cm}^{-1}</math>]</b>	<b>Asignación</b>
1	3490	Estiramiento O-H
2	1641, 1597	Flexión C-H fuera del plano , banda característica sustitución <i>para</i>
3	1496, 1453, 1400	Estiramiento C=C del núcleo bencénico
4	1231	Estiramiento asimétrico C-H del metilo
5	1187, 1129	Estiramiento simétrico $\text{SO}_2$
6	1050, 1013	Estiramiento S-O
7	813	Flexión C-H fuera del plano , banda característica sustitución <i>para</i>
8	683	Estiramiento S-C

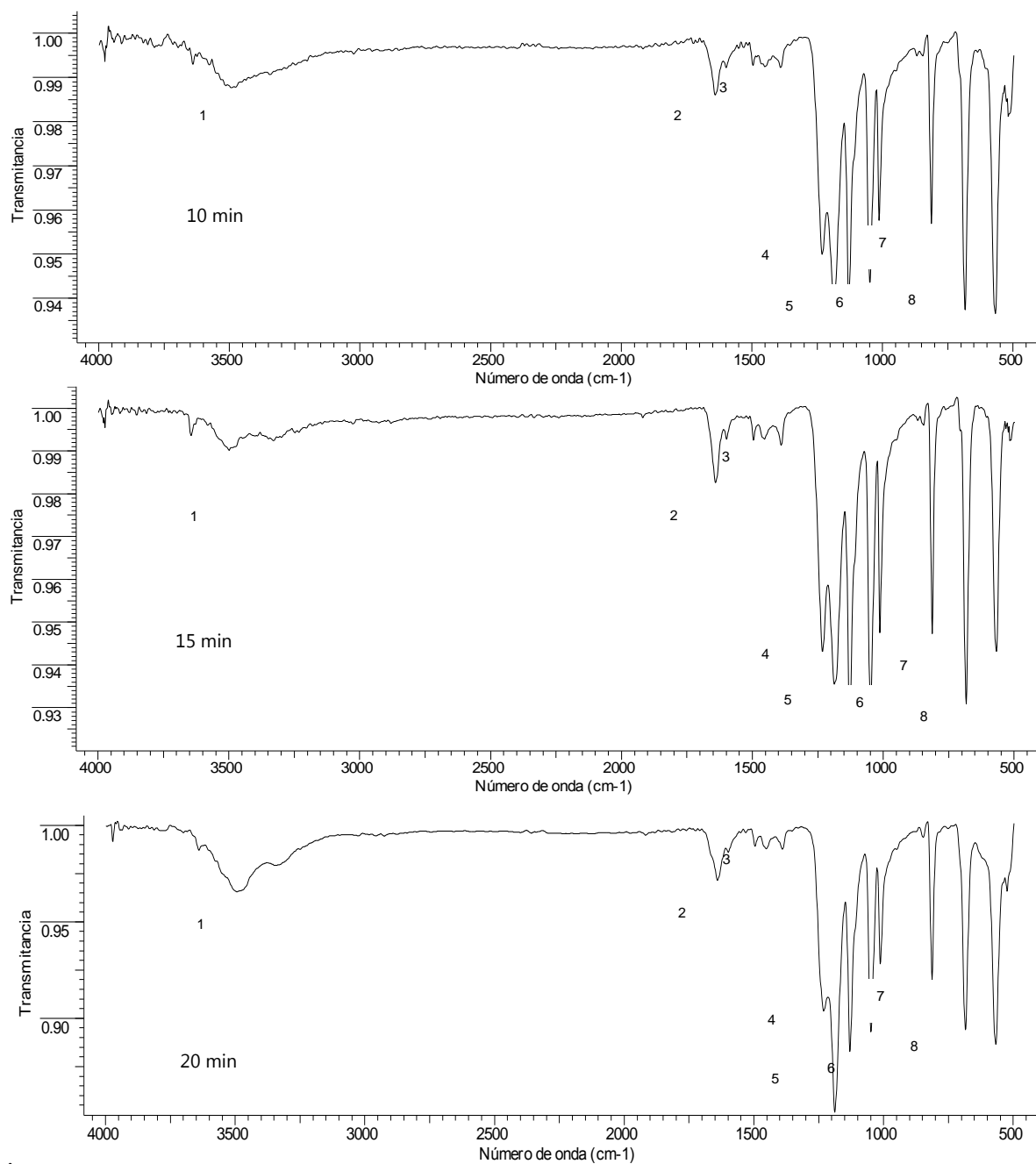


Figura 24. Espectros infrarrojos de las sales de litio vía mecanoquímica, formadas con *p*-TOS y  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ .

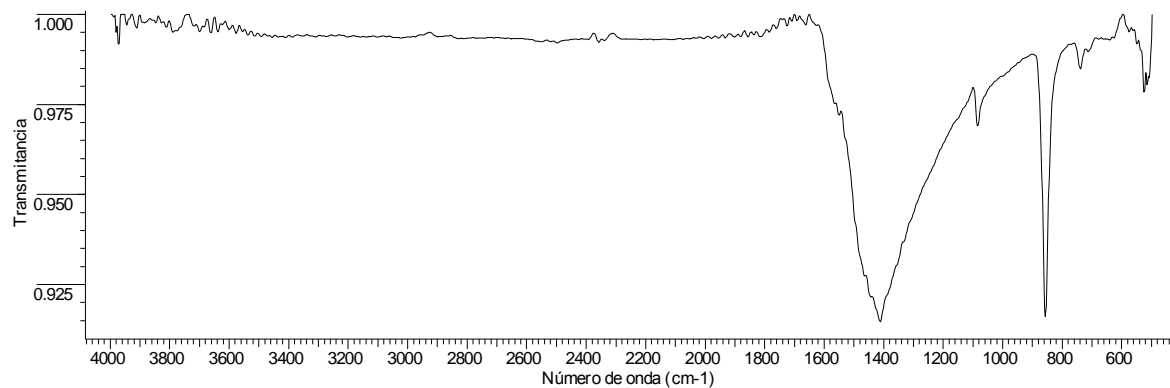


Figura 25. Espectro infrarrojo del  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ .

**4.2.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** Se compararon los patrones de difracción de los productos obtenidos en los diferentes tiempos de molienda (Figura 26), se observa que los máximos de difracción en los 3 productos coinciden a excepción del máximo ubicado en la posición  $21,3^\circ 2\theta$  que desaparece en el producto correspondiente a los 20 minutos de reacción. Al comparar los productos con los precursores de la reacción, se evidencia que el máximo de difracción en la posición  $21,3^\circ 2\theta$  observado en los productos de 10 y 15 minutos coincide con el carbonato de litio (Figura 27).

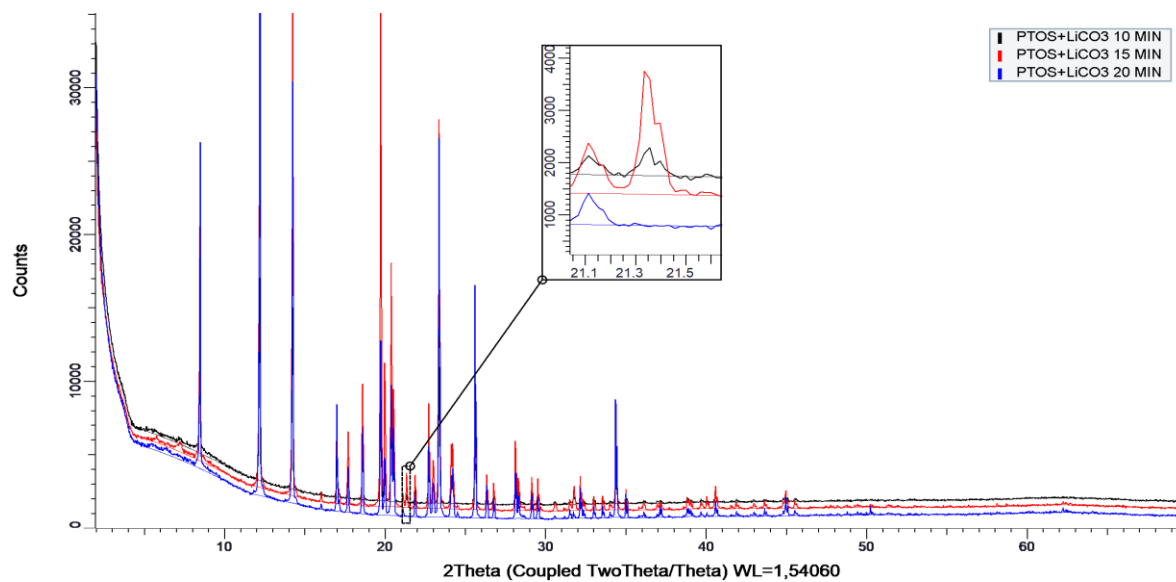


Figura 26. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con p-TOS y Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 10 min (negro), 15 min (rojo) y 20 min (azul).

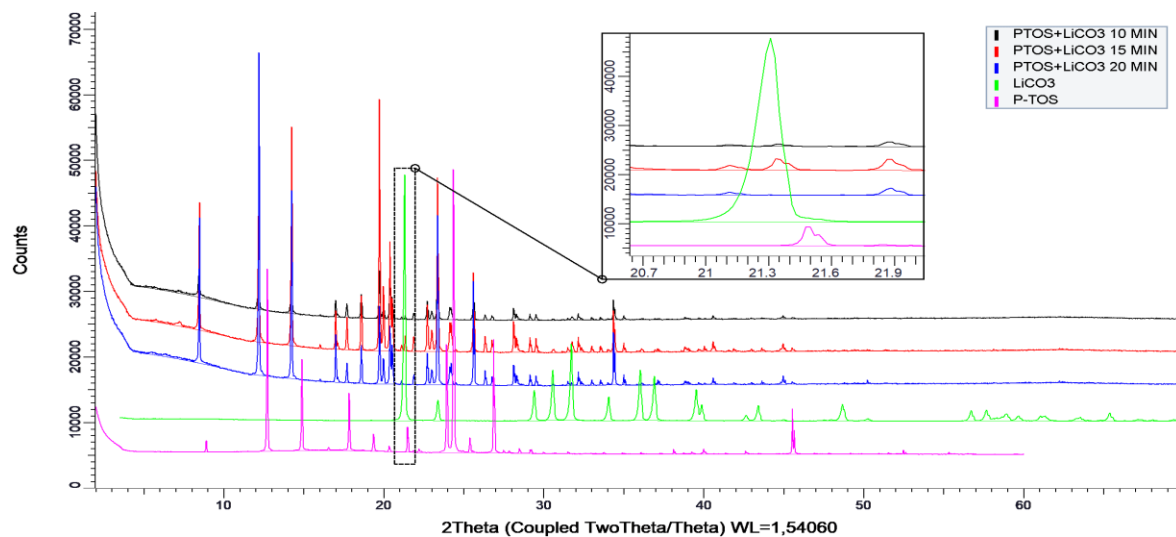


Figura 27. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con p-TOS y Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 10 min (negra), 15 min (roja) y 20 min (azul), superpuestas con los precursores Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (verde) y p-TOS (fucsia).

Se realizó el indexado sin tomar el máximo de difracción observado en  $21,3^\circ 2\theta$  en los productos de 10 y 15 minutos de molienda, el cual corresponde al precursor carbonato de litio, con lo cual se determinó que los tres productos pertenecen a la misma fase cristalina de la sal de litio. Los parámetros cristalográficos de la fase se presentan en la Tabla 5. La similitud de los parámetros de celda presentados en la tabla indica que todos los productos presentan la misma fase.

Tabla 5.

*Parámetros de celda de las sales de litio formadas con p-TOS y  $Li_2CO_3$*

<b>Parámetros cristalográficos</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>	<b>20 min</b>
<i>a</i> (Å)	20,8950(1)	20,8971(7)	20,8991(7)
<i>b</i> (Å)	7,7422(4)	7,7423(3)	7,7443(3)
<i>c</i> (Å)	5,5378(4)	5,5378(3)	5,5398(4)
$\beta$ (°)	93,4001(8)	93,3862(5)	93,400(8)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	894,296(9)	894,427(6)	895,044(8)
<b>Z</b>	4	4	4
<b>Grupo espacial</b>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> / <i>a</i>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> / <i>a</i>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> / <i>a</i>
<b>Figuras de mérito</b>	<i>M</i> <sub>20</sub> =36,7	<i>M</i> <sub>20</sub> =49,0	<i>M</i> <sub>20</sub> =67,8
	<i>F</i> <sub>20</sub> =87,4	<i>F</i> <sub>20</sub> =114,4	<i>F</i> <sub>20</sub> =166,3

Para corroborar que la celda determinada es la correcta, se realiza el ajuste del patrón de polvo. En los productos de 10 y 15 minutos de molienda, los cuales tiene carbonato de litio remanente, el ajuste se llevó a cabo utilizando la fase del indexado de cada producto y la fase del indexado del carbonato de litio. En la Figura 28 y en la Tabla 6 se puede observar el buen ajuste para la celda y parámetros de refinamiento son bajos; esto indica que la celda obtenida en el indexado es la correcta.

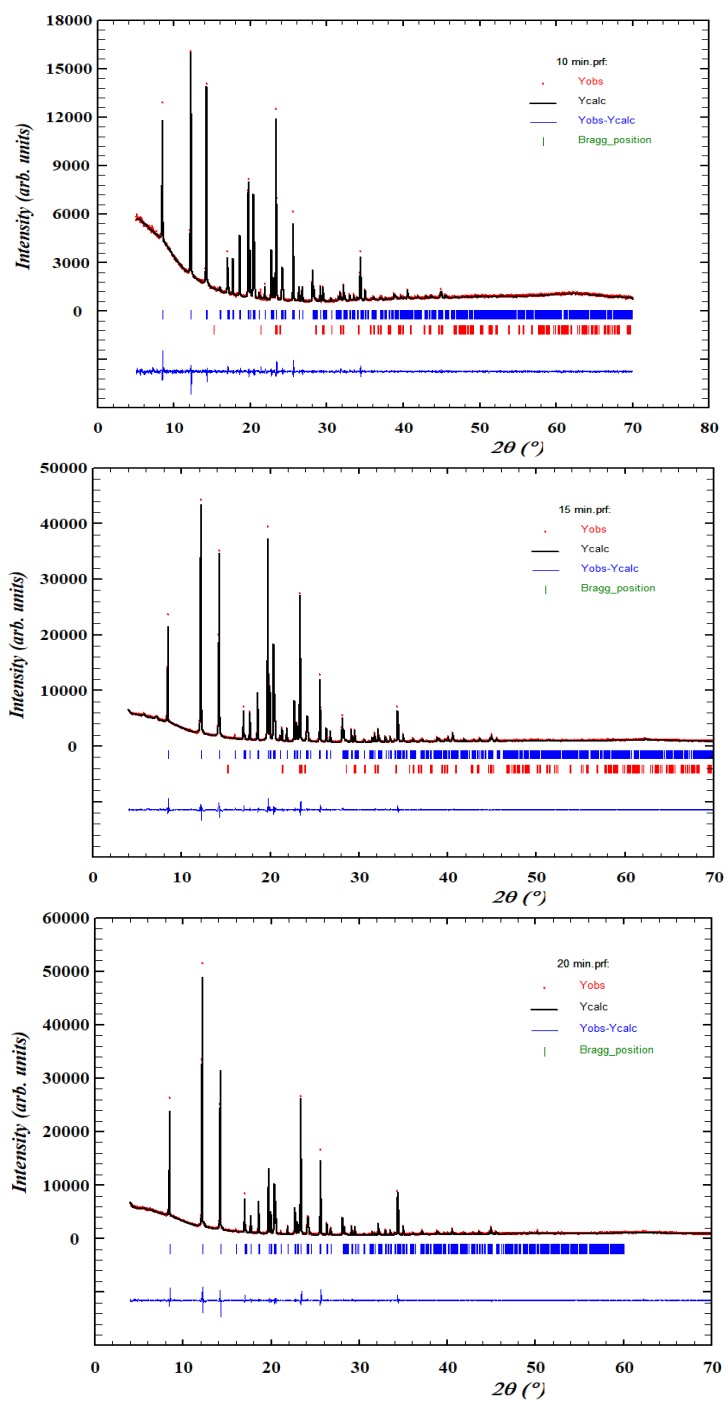


Figura 28. Ajuste de perfil por Leball de las sales formadas con *p*-TOS y  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ .

Tabla 6.

*Parámetros de ajuste de los patrones de polvo de las sales de litio formadas con p-TOS y Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.*

<b>t (min)</b>	<b>Rp (%)</b>	<b>Rwp (%)</b>	<b>Rexp (%)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
10	2,49	3,34	2,67	1,67
15	2,81	3,87	2,36	2,68
20	3,07	4,39	2,46	3,18

**4.2.1.3 Análisis Térmico TGA-DSC.** Se utilizó 11,91 mg del producto obtenido a los 20 minutos de molienda (TOSLi01) porque no se observó presencia de *p*-TOS ni carbonato de litio remanente. El termograma (Figura 29, línea verde) muestra que el material es térmicamente estable hasta los 94 °C, temperatura en que inicia la pérdida de 8,36% de masa, asociada al agua de cristalización y se detiene al alcanzar los 150°C (Figura 29, línea azul). Este paso corresponde a la primera endoterma (E<sub>1</sub>) que tiene un pico máximo en 108°C de la curva DSC. La endoterma (E<sub>2</sub>), que tiene un pico máximo en 345°C y no se asocia a ninguna pérdida de masa en el TGA, puede ser atribuida posiblemente a una transición de fase o al punto de fusión del material.

El segundo paso ocurre entre 462 y 488 °C, este paso corresponde al proceso de descomposición en donde se pierde 19,2% de masa y se le asocia la endoterma (E<sub>3</sub>) con un pico máximo en 474,8°C. En el tercer paso, entre 489 y 762°C, la pérdida de masa es de 22, % al cual está asociada una endoterma (E<sub>4</sub>) con un pico máximo en 738°C.

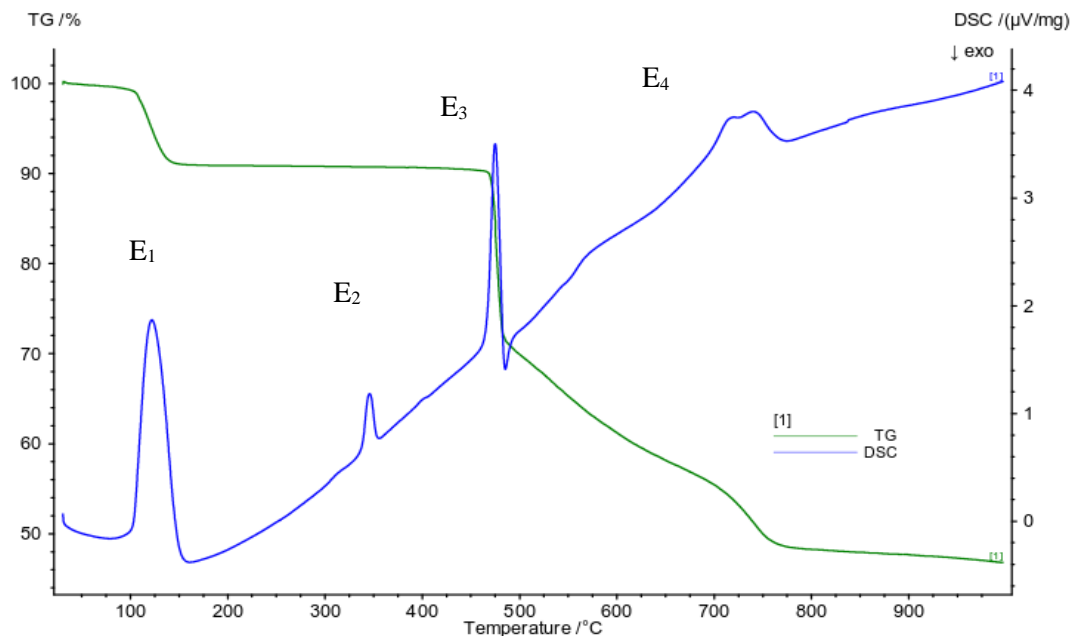


Figura 29. Termograma TGA-DSC de la sal TOSLi01.

#### 4.2.2 Sales de litio formadas con *p*-TOS y cloruro de litio

**4.2.2.1 Análisis por espectroscopia infrarroja.** En la Figura 30 se presentan los espectros IR de los productos obtenidos de la síntesis mecanoquímica del *p*-TOS con el LiCl. Se observa un desplazamiento hacia mayores número de onda, en las bandas de absorción de alta intensidad, alrededor de 1124, 1171  $\text{cm}^{-1}$ ; 1009 , 1035  $\text{cm}^{-1}$  y 681  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos  $\text{SO}_2$  , S-O y S-C respectivamente. Se sugiere que este corrimiento se debe al aumento en la polaridad entre los átomos del grupo sulfonato con los átomos de litio.

Además, se define la banda ubicada en 1641  $\text{cm}^{-1}$  que junto con la banda intensa en 813  $\text{cm}^{-1}$  , son indicativos de di-sustitución en anillos aromáticos. Cabe resaltar, que el espectro de 10 min, se

diferencia de los de 15 y 20 minutos de molienda ya que se define la banda de intensidad media en  $1229\text{ cm}^{-1}$  asignada a la flexión C-H en el plano. En los tres espectros, no se observa la banda en  $1626\text{ cm}^{-1}$  características del LiCl (Figura 31), por lo tanto, se infiere que los materiales de partida reaccionaron por completo. En la Tabla 7 se presentan las bandas de absorción observadas para los productos del *p*-TOS con cloruro de litio.

Tabla 7.

*Asignación de bandas de absorción características de las sales de litio vía mecanoquímica formadas con p-TOS con cloruro de litio.*

	<b>Número de onda [<math>\text{cm}^{-1}</math>]</b>	<b>Asignación</b>
1	3413	Estiramiento O-H
2	1641, 1600	Flexión fuera del plano C-H, bandas característica de la sustitución <i>para</i>
3	1493, 1453, 1400	Estiramiento C=C del núcleo bencénico
4	1231	Estiramiento asimétrico C-H del metilo
5	1171, 1124,	Estiramiento simétrico $\text{SO}_2$
6	1035, 1009	Estiramiento S-O
7	813	Flexión C-H fuera del plano , banda característica sustitución <i>para</i>
8	681	Estiramiento S-C

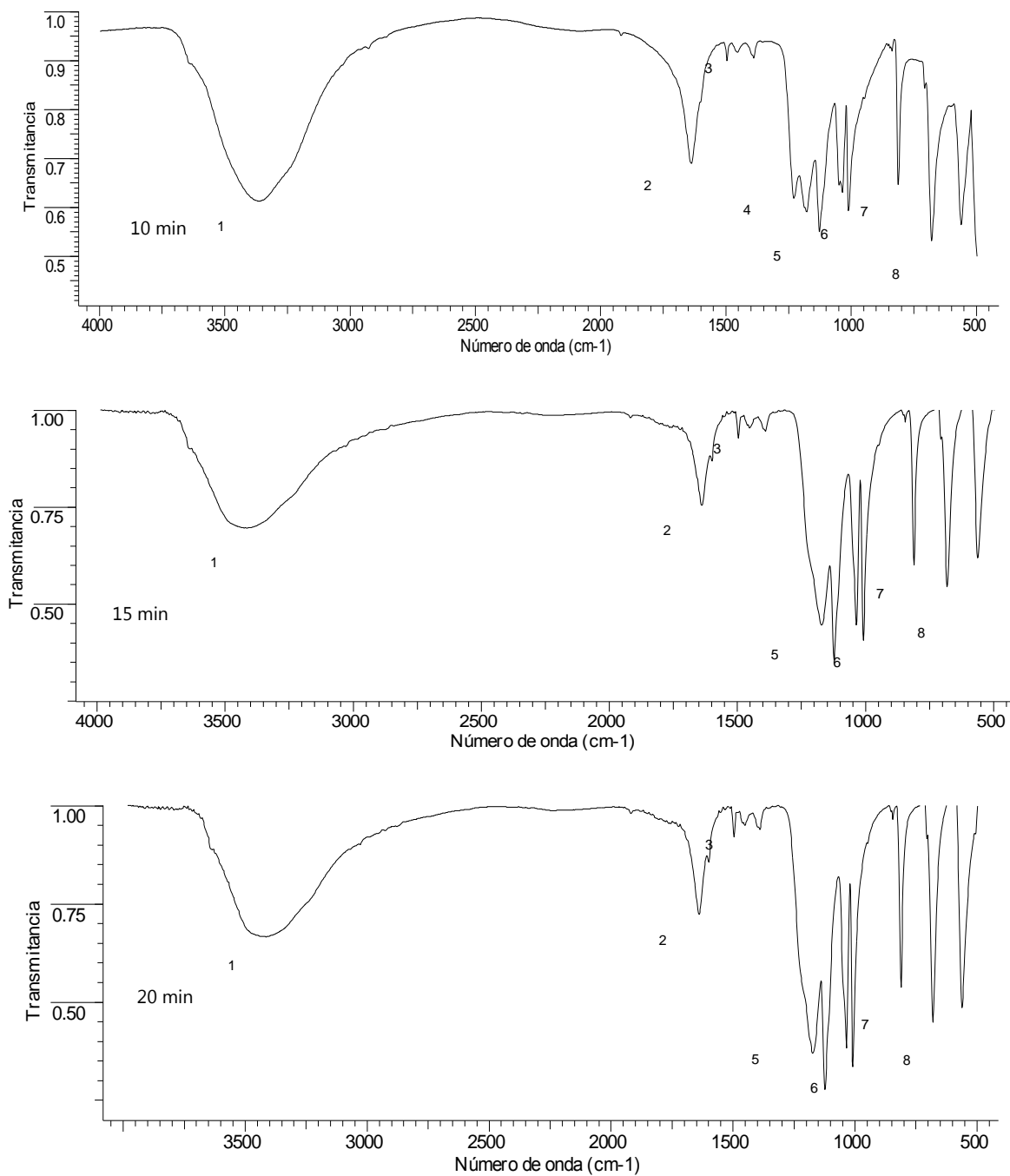


Figura 30. Espectros infrarrojos de las sales de litio vía mecanoquímica, formadas con *p*-TOS y LiCl.

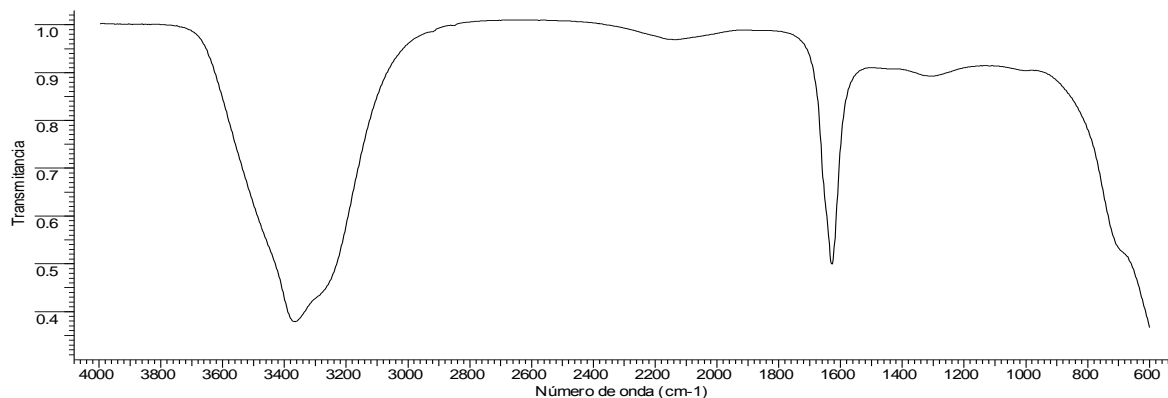


Figura 31. Espectro infrarrojo de LiCl.

**4.2.2.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** En la Figura 32 se hace la comparación de todos los productos obtenidos de la reacción del *p*-TOS con el LiCl vía mecanoquímica. En los difractogramas de los productos a 15 y 20 minutos de reacción presentan diferencias poco observables, indicando que tienen la misma estructura cristalina; éstos productos comparados con el obtenido a los 10 minutos de reacción, coinciden en 33 máximos de difracción, que a su vez, corresponden a los máximos del producto de 20 minutos de la reacción del *p*-TOS con el Carbonato de litio (Figura 33). Esto sugiere que los productos tienen más de una fase y una de ellas corresponde a la determinada en la Tabla 5.

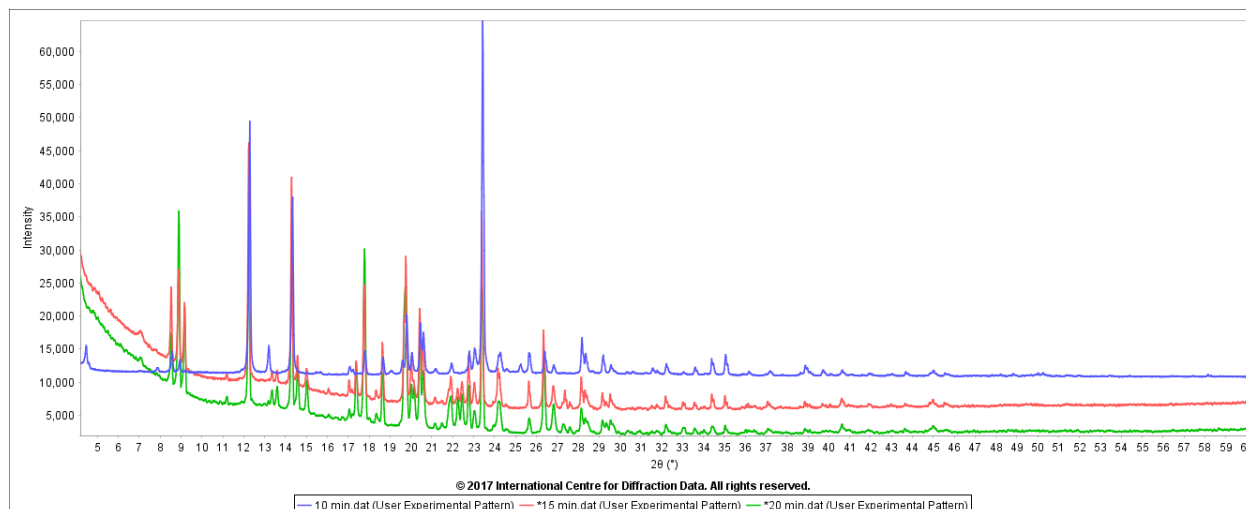


Figura 32. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con *p*-TOS y LiCl en 10 min (azul), 15 min (rojo) y 20 min (verde).

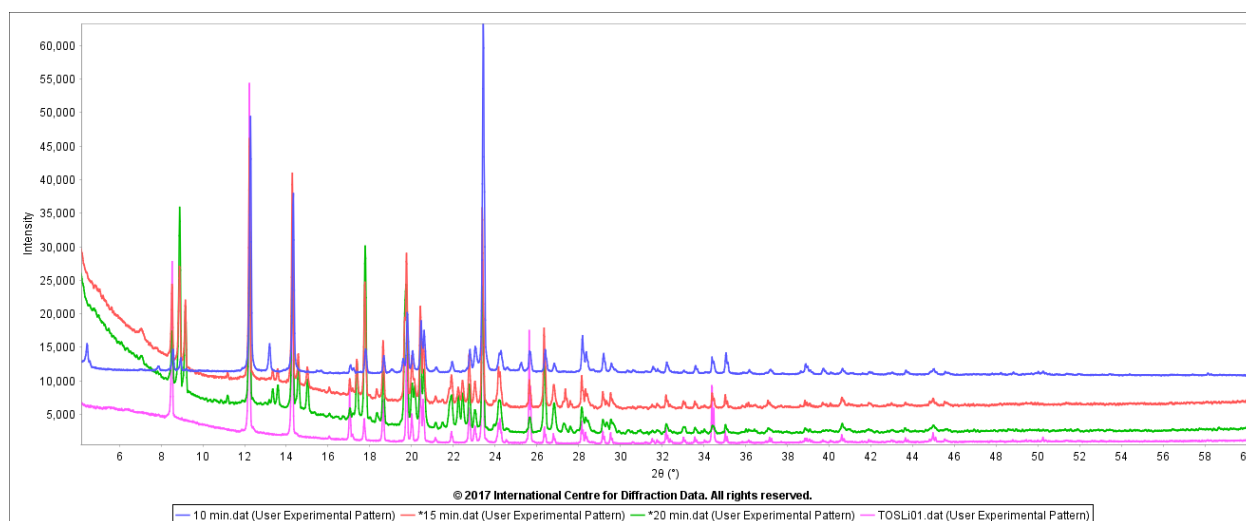


Figura 33. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales formadas con *p*-TOS y LiCl en 10 min (azul), 15 min (rojo) y 20 min (verde) superpuesto con la sal formada en 20 minutos del *p*-TOS +  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , TOSLi01 (fucsia).

Al comparar los patrones de difracción de los productos obtenidos con los dos precursores correspondientes (Figura 34), no se observan coincidencias en los máximos de difracción, por lo que se infiere que los productos reaccionaron completamente.

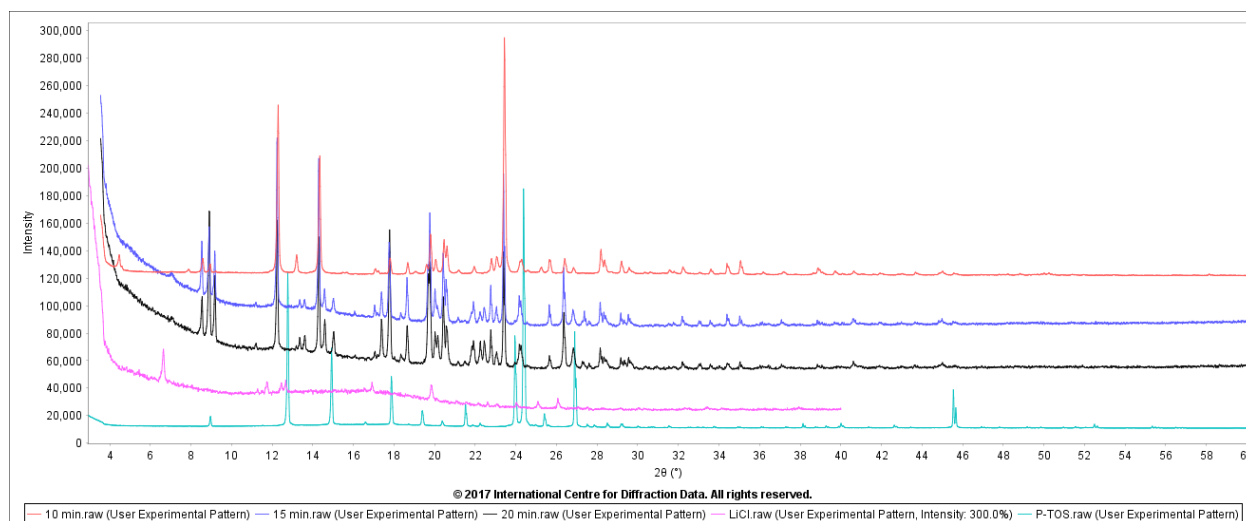


Figura 34. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de litio, formadas con *p*-TOS y LiCl en 10 min (roja), 15 min (azul) y 20 min (negro) superpuesta con los precursores de la reacción del LiCl (fucsia), *p*-TOS (celeste).

En los productos de 10, 15 y 20 minutos se identificó una fase cristalina, Fase 1, con los mismos parámetros determinados para el producto de la reacción *p*-TOS + Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Adicionalmente, en el producto de 10 minutos se identificó una segunda fase, Fase 2 como se indica en la Tabla 8. Del indexado de la Fase 2 se obtuvieron dos soluciones con celda unidad monoclinica, por lo tanto, se escogió el resultado con mejores Figuras de Mérito.

Tabla 8.

Parámetros de celda calculados por DICVOL de las sales formadas con *p*-TOS + LiCl en 10 minutos.

<b>Parámetros cristalográficos</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Fase 2</b>
<i>a</i> (Å)	20.9185(2)	17.2346(27)
<i>b</i> (Å)	7.74802(3)	9.9189(10)
<i>c</i> (Å)	5.54292(7)	11.3479(21)
$\beta$ (°)	93.3651(15)	92.0493(11)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	896.833(16)	1903.687(52)
<b>Z</b>	4	2
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /a	P2
<b>Figuras de mérito</b>	M <sub>20</sub> =42,3	M <sub>11</sub> =11,4
	F <sub>20</sub> =99,9	F <sub>11</sub> =7,5

Los patrones de difracción de los productos obtenidos a 15 min y 20 minutos son iguales. En ambos patrones se identificó la misma Fase 1 presente en la muestra de 10 min. Adicionalmente, se identificaron 2 fases adicionales señaladas como fase 3 y fase 4 (Tabla 10). El proceso de indexado de la Fase 3 y Fase 4 del patrón de polvo del producto a 20 min muestra que las mismas cristalizan en un sistema monoclinico P2. En vista que los patrones de difracción de los productos de 20 min y 15 min son iguales, las fases cristalinas identificadas deben ser las mismas. Para corroborar la presencia de la Fase 3 y la Fase 4 en el patrón de polvo de la muestra a 15 min, se realizó una descomposición del patrón utilizando los parámetros cristalográficos determinados por el indexado del patrón de polvo de la muestra a 20 min. En la Tabla 9 se presentan los parámetros de celda de las tres fases presentes en el producto de 15 minutos obtenidos por el refinamiento de la celda en LeBail.

En la Figura 35 se observan los ajustes por el método LeBail de cada uno de los perfiles de difracción y en la Tabla 11 se muestran los parámetros de refinamiento bajos. Este paso comprueba que las fases asignadas a cada producto son las correctas ya que los parámetros cristalográficos de las fases reproducen el patrón total.

Tabla 9.

*Parámetros de celda obtenidos por DICVOL de las sales formadas con-p-TOS y LiCl en 20 minutos*

<b>Parámetros cristalográficos</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Fase 3</b>	<b>Fase 4</b>
<i>a</i> (Å)	20,8887(5)	9,7208(19)	20,3348(4)
<i>b</i> (Å)	7,7443(1)	5,1124(2)	5,9176(5)
<i>c</i> (Å)	5,5403(1)	6,8016(11)	10,2344(6)
$\beta$ (°)	93,4128(26)	94,5574(69)	100,3108(39)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	894,679(36)	336,961(92)	1211,66(13)
<b>Z</b>	4	2	2
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /a	P2	P2
<b>Figuras de mérito</b>	M <sub>20</sub> =26,1	M <sub>8</sub> =98,8	M <sub>8</sub> =33,7
	F <sub>20</sub> =54,2	F <sub>8</sub> =69,2	F <sub>20</sub> =29,9

Tabla 10.

*Parámetros de celda calculados por LeBail de las sales formadas con-p-TOS y LiCl en 15 minutos*

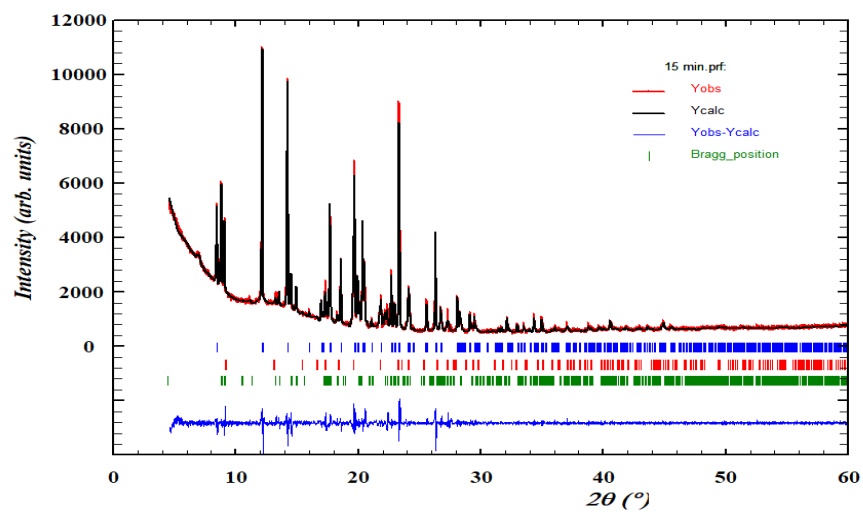
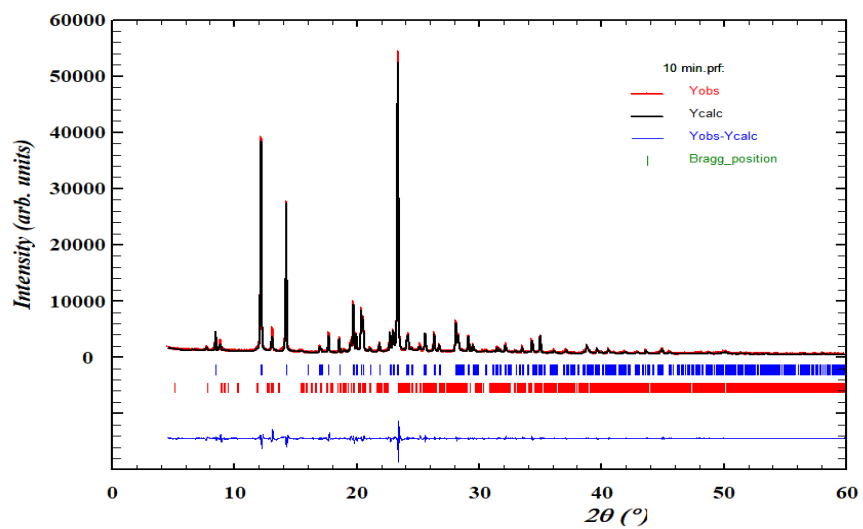
<b>Parámetros cristalográficos</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Fase 3</b>	<b>Fase 4</b>
<i>a</i> (Å)	20,9061(2)	9,6765(20)	20,3618(4)
<i>b</i> (Å)	7,74816(5)	5,1237(3)	5,9245(4)
<i>c</i> (Å)	5,54100(8)	6,7671(1)	10,2315(5)
$\beta$ (°)	93,3939(14)	94,6712(3)	100,384(4)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	895,979(18)	334,405(73)	1214,063(11)
<b>Z</b>	4	2	2
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /a	P2	P2

La fase 1 cuenta con las figuras de mérito  $M_{20}=42,2$   $F_{20}= 101,9$ .

Tabla 11.

*Parámetros de ajuste de los patrones de polvo de las sales de litio formadas con p-TOS y LiCl.*

<b>t (min)</b>	<b>Rp (%)</b>	<b>Rwp (%)</b>	<b>Rexp (%)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
10	4.72	6.64	2.85	5.45
15	3,73	5,61	2,95	3,61
20	4,19	6,09	3,31	3,38



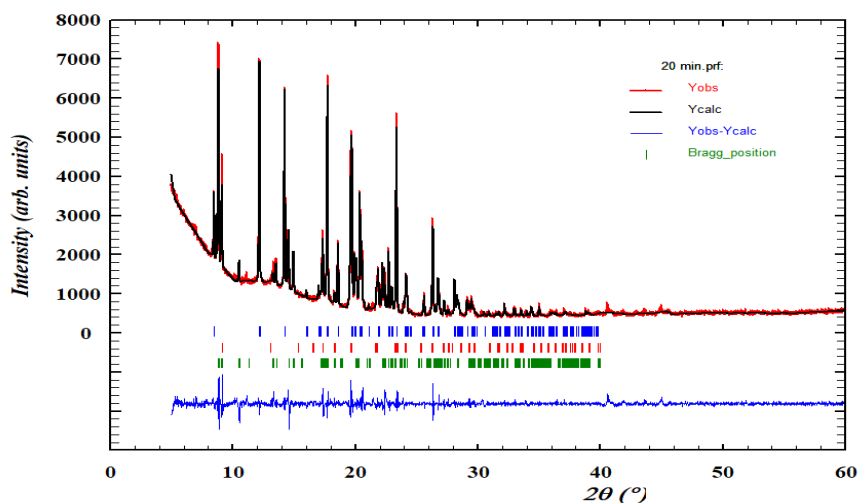


Figura 35. Ajuste de perfil por Le Bail de las sales de litio formadas con *p*-TOS y LiCl.

**4.2.2.3 Análisis Térmico TGA-DSC.** Se utilizó 9,742 mg de la sal obtenida a los 20 minutos de reacción, TOSLi02, para realizar el análisis térmico. El termograma (Figura 36, línea verde), indica que el material es térmicamente estable hasta los 72 °C, temperatura en que inicia la pérdida de 9,1% de masa, asociada a agua de la muestra y se detiene al alcanzar los 140°C. Este paso corresponde al primer pico endotérmico ( $E_1$ ) de la curva DSC (Figura 36, línea azul), con temperatura de pico de 104°C. El segundo paso se observa entre 177-265°C con pérdida de masa de 9,71% asociados tres pequeños picos endotérmicos ( $E_2$ ) con picos máximos en 184, 215, 243°C. La endoterma ( $E_3$ ), con un pico máximo en 340°C en la curva de DSC, se puede asociar a posibles transiciones de las fases o al punto de fusión.

La descomposición del material se da entre 449-494°, donde se pierde el 17,39% de masa y se le asocia la endoterma ( $E_4$ ) con un pico máximo 469°C y entre 496-750 °C, la pérdida de masa es de 19,40% que está relacionado la endoterma con pico máximo en 574°C ( $E_5$ ).

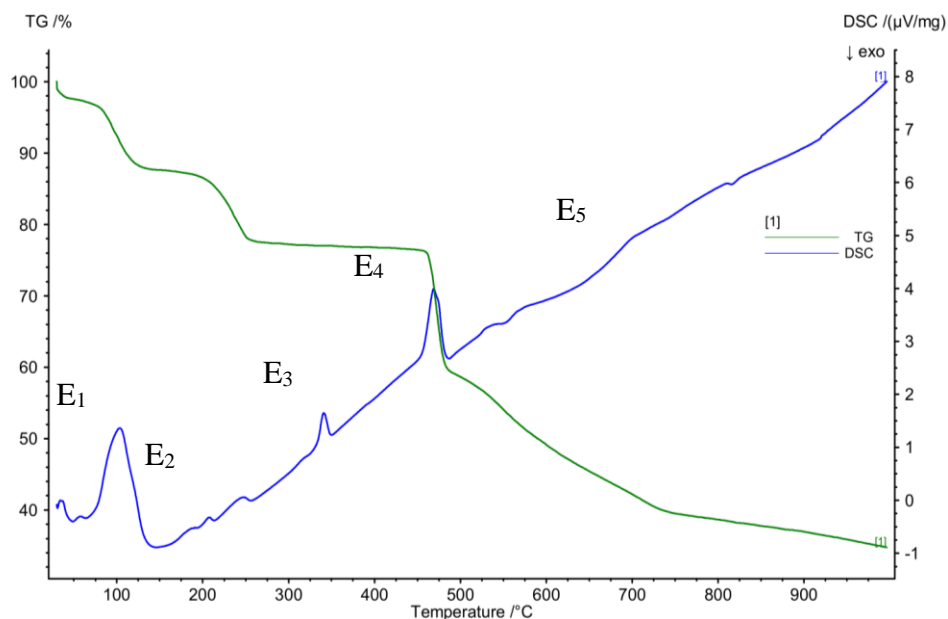


Figura 36. Termograma TGA-DSC del producto TOSLiO2.

### 4.3 Complejo de litio formado con *p*-TOS y tetraborato de litio

**4.3.1 Análisis por espectroscopia infrarroja.** En la Figura 37 se presenta el espectro IR del producto obtenido vía húmeda del *p*-TOS con el  $\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$ . Se observa con mayor claridad la banda alrededor de  $1700\text{ cm}^{-1}$  y la banda en  $812\text{ cm}^{-1}$  corresponden a la flexión C-H fuera del plano, característica de la sustitución 1,4-di sustitución *para*. También se evidencian corrimientos hacia mayores números de onda en las bandas asignadas al estiramiento  $\text{SO}_2$  ( $1142$ ,  $1114\text{ cm}^{-1}$ ), S-O ( $1031$ ,  $1014\text{ cm}^{-1}$ ) y S-C ( $679\text{ cm}^{-1}$ ) por la interacción del grupo sulfonato con el átomo de litio y se define la banda en  $1235\text{ cm}^{-1}$  asociada a la flexión C-H en el plano. En la Tabla 12 se presentan las bandas de absorción asignadas para el complejo de litio.

Tabla 12.

Asignación de bandas de absorción características del complejo de litio.

	Número de onda [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Asignación
1	3205	Estiramiento O-H
2	2,980, 2925	Estiramiento C-H del metilo
3	1710	Flexión fuera del plano C-H, banda característica de la sustitución <i>para</i>
4	1496, 1453, 1400	Estiramiento C=C del núcleo bencénico
5	1235	Estiramiento asimétrico C-H del metilo
6	1142, 1114,	Estiramiento simétrico $\text{SO}_2$
7	1031, 1007	Estiramiento S-O
8	813	Flexión C-H fuera del plano, banda característica sustitución <i>para</i>
9	679	Estiramiento S-C

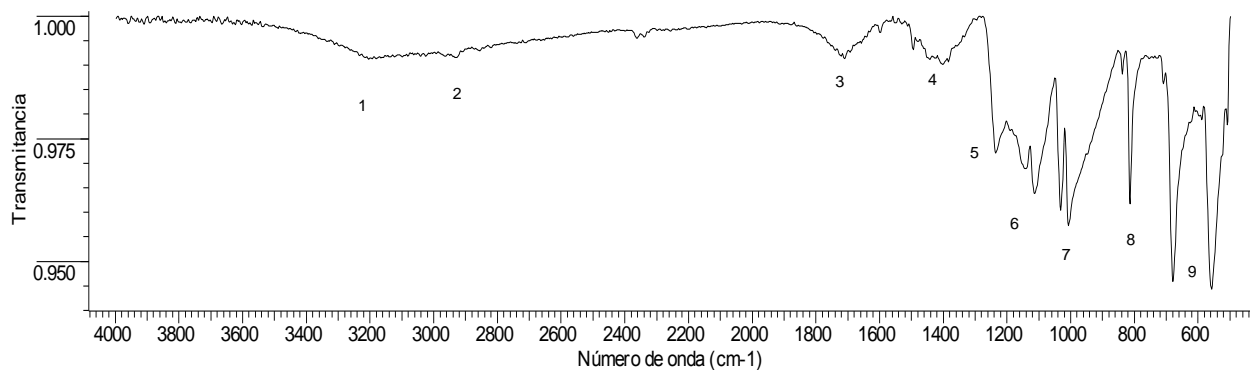
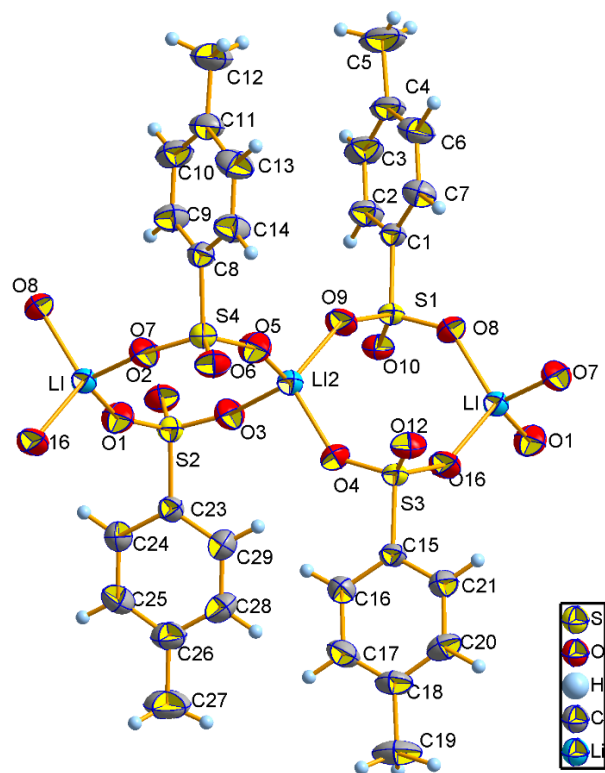


Figura 37. Espectro infrarrojo del producto de la síntesis del complejo de Litio.

En los espectros infrarrojos, la división en la banda de estiramiento asimétrica del S-O puede diferenciar *p*-toluenosulfonatos en su forma iónica y coordinada. En el complejo de litio, la perturbación del modo asimétrico S-O ocasiona mayor ensanchamiento en la banda por lo cual

solo se observan dos bandas, además ocasiona que el corrimiento del número de onda sea menor con respecto a las sales. Este comportamiento ha sido reportado en compuestos tipo metanosulfonatos. (Parker, & Zhong, 2018)

**4.3.2 Análisis por difracción de rayos x de monocristal.** Un cristal incoloro en forma de bloque se escogió para la toma de datos en el difractómetro. La reducción e integración de datos obtenidos indica una celda unidad triclinica P-1 con parámetros de celda  $a = 9,0519 (1) \text{ \AA}$ ,  $b = 9,9712 (1) \text{ \AA}$ ,  $c = 20,5397(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 103.311(1)^\circ$ ,  $\beta = 90.744(1)^\circ$ ,  $\gamma = 91.336(1)$  y  $V = 1803,26(4) \text{ \AA}^3$ . La estructura se resolvió por métodos directos con el programa SHELXT y refinada por mínimos cuadrados con SHELXL. Los átomos diferentes a hidrógeno fueron localizados con las densidades electrónicas en el mapa de Fourier y refinados anisotrópicamente, los átomos de hidrógeno también fueron localizados en el mapa de Fourier y refinados mediante el método de “riding model” isotrópicamente. En la Figura 38 se muestra la unidad asimétrica, la cual tiene cuatro unidades cristalográficamente independientes ( $Z=8$ ,  $Z'=4$ ), es decir, que cada molécula está duplicada en la unidad asimétrica y tienen coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento diferentes y no relacionados por simetría. La fórmula del compuesto determinado es  $C_7H_7SO_3 Li_{0.5} \cdot 0,5 H_2O$ .



*Figura 38.* Esquema ilustrativo de la unidad asimétrica del complejo de litio del, con la numeración del átomo (se omiten las moléculas de agua e hidronio).

La proyección de la estructura a lo largo del eje b (Figura 39) muestra que los átomos de oxígeno del grupo sulfonato unidos al átomo de litio forma un motivo con forma de cintas paralelas al eje a. El empaquetamiento a lo largo del eje c (Figura 40) muestra que las moléculas se empaquetan en forma de cadenas infinitas paralelas al eje a.

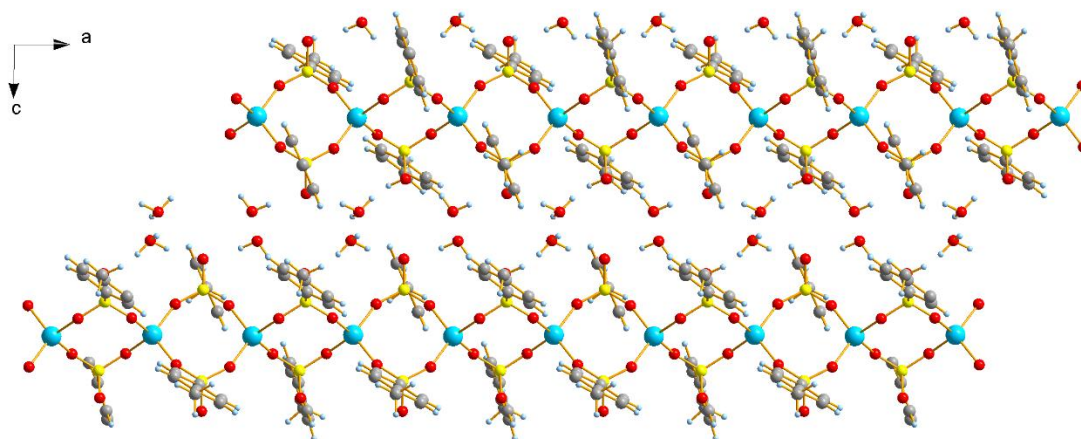


Figura 39. Empaquetamiento visto a lo largo del eje b.

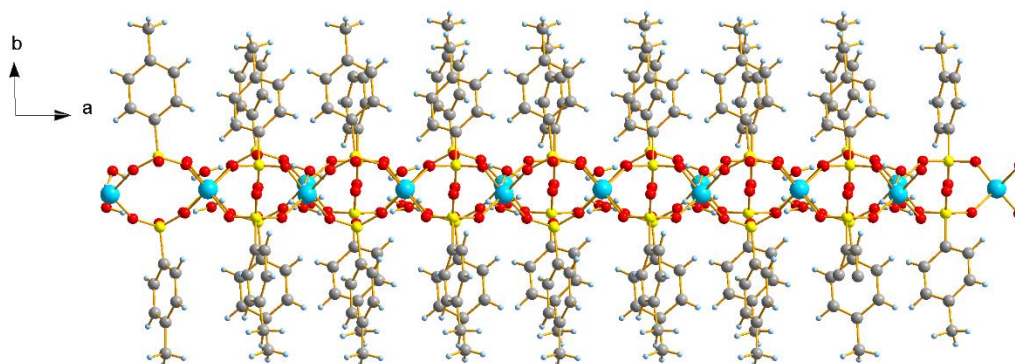


Figura 40. Empaquetamiento visto a lo largo del eje c.

En la determinación estructural del derivado de litio, se identificaron 15 enlaces de hidrógeno responsables del empaquetamiento del material, 3 de estos son enlaces intramoleculares no convencionales, 10 intermoleculares convencionales (Tabla 13) y 2 del tipo C-H... $\pi$  (Tabla 14). Los enlaces de hidrógeno cooperativo son los mismos que los enlaces intermoleculares y

describes dos redes. A continuación, se describirán estas interacciones utilizando la teoría de grafos.

Tabla 13.

*Tablas de enlaces de hidrógeno inter e intramolecular presentes en el complejo de litio.*

N	Tipo	D-H...A	D-H(Å)	H...A(Å)	D...A(Å)	D-H...A(°)	Grafo
1	Inter	O11---H11A...O10	0,85	1,85	2,6482	156	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
2	Inter	O11---H11B...O2 <sup>a*</sup>	0,82	1,89	2,7000	173	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
3	Inter	O13---H13A... O6 <sup>b*</sup>	0,85	1,89	2,7363	173	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
4	Inter	O13---H13B...O12	0,85	1,86	2,6422	151	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
5	Inter	O14---H14A...O14 <sup>c*</sup>	0,85	1,67	2,4420	150	$R_6^8(21)$
6	Inter	O14--- H14B...O12	0,85	1,84	2,6572	162	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
7	Inter	O14---H14C...O6	0,89	1,84	2,7180	171	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
8	Inter	O15---H15D... O15 <sup>d*</sup>	0,85	1,67	2,4406	150	$R_6^8(21)$
9	Inter	O15---H15E... O10	0,85	1,84	2,6657	163	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
10	Inter	O15---H15F... O2	0,88	1,81	2,6793	172	$R_{\frac{1}{2}}(10), C_{\frac{2}{2}}(8)$
11	Intra	C2 H2 O10	0,93	2,53	2,912	105	S(5)
12	Intra	C16 H16 O4	0,93	2,52	2,897	104	S(5)
13	Intra	C29H29O3	0,93	2,52	2,893	194	S(5)

Código de simetría: a\* = 1+x,y,z; b\*=1+x,y,z; c\*=2-x,1-y; d\*1-z; 1-x, 1-y,1-z.

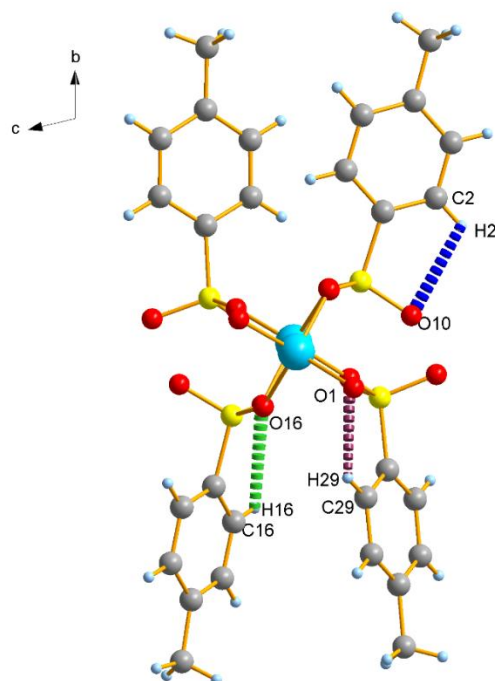
Tabla 14.

*Interacciones C-H... $\pi$  del complejo de litio*

C-H... $\pi$	H...Cg(Å)	C-H...Cg(°)	C...Cg(Å)
C10-H10...Cg2 <sup>a*</sup>	2.98	126	3,6112
C28-H28... Cg1 <sup>b*</sup>	2.86	127	3,4946

Códigos de simetría: a\*=X,1+Y,Z ; b\*=1+X,-1+Y,Z

La estructura presenta tres enlaces intramoleculares del tipo heteromolecular (Figura 41), conformados por los carbonos C2, C16 y C29, los cuales pueden ser descritos por el grafo  $S(5)$  que representan el patrón intramolecular que forman los átomos en este motivo.



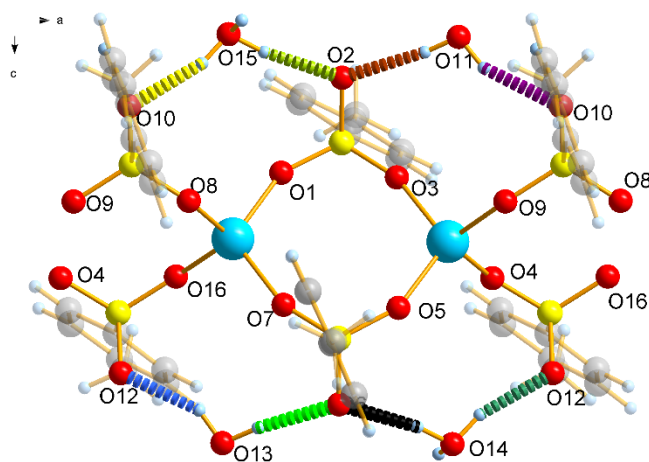
*Figura 41.* Enlaces intramoleculares vista a lo largo del eje a.

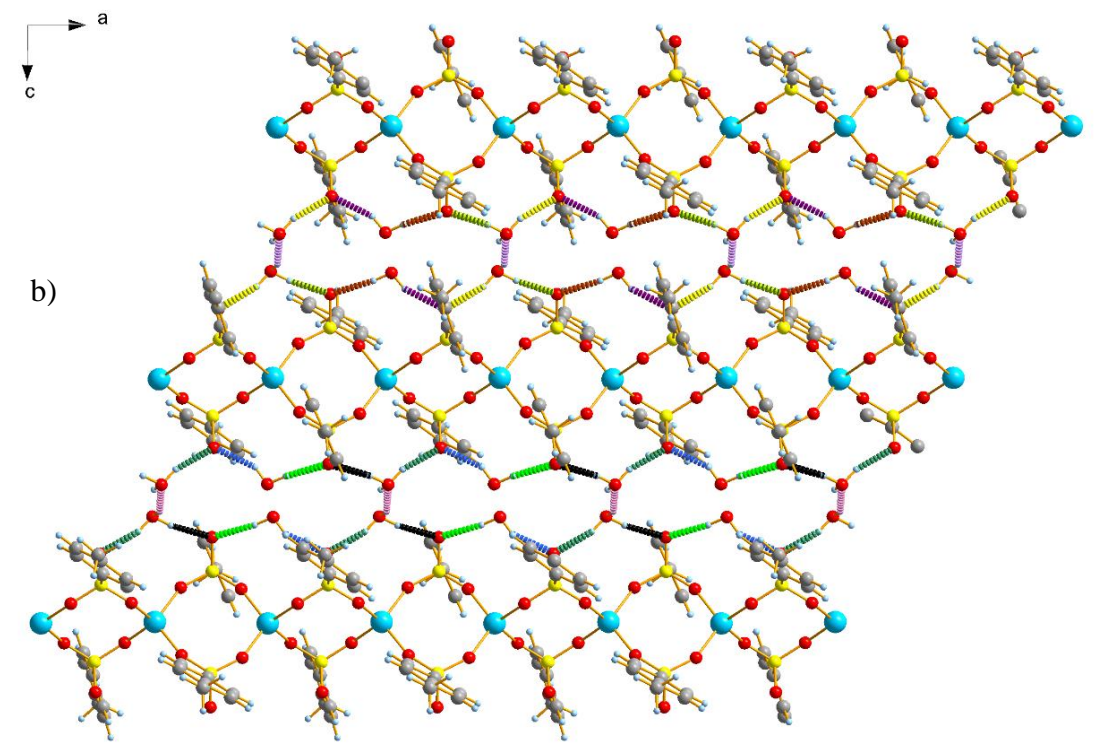
Los átomos de oxígeno: O2, O6, O10 y O12 del grupo sulfonato y los O11, O13, O14, O15 de las moléculas de agua e hidronio forman enlaces intermoleculares con un patrón de cadenas infinitas en forma de cinta helicoidal paralelas al eje a (Figura 42).

Los enlaces **O11---H11A... O10** y **O11---H11B...O2**, forman un anillo que puede ser descrito por el grafo  $R_2^1(10)$ . En estos anillos los oxígenos del grupo sulfonato participan como aceptores bifurcados. A su vez, los enlaces **O11---H11A... O10** y **O11---H11B...O2** con los enlaces **O15-**

--H15E... O10 y O15---H15F... O2, forman una cadena infinita a lo largo del eje a que puede ser descrita con el grafo  $C_2^2(8)$ .

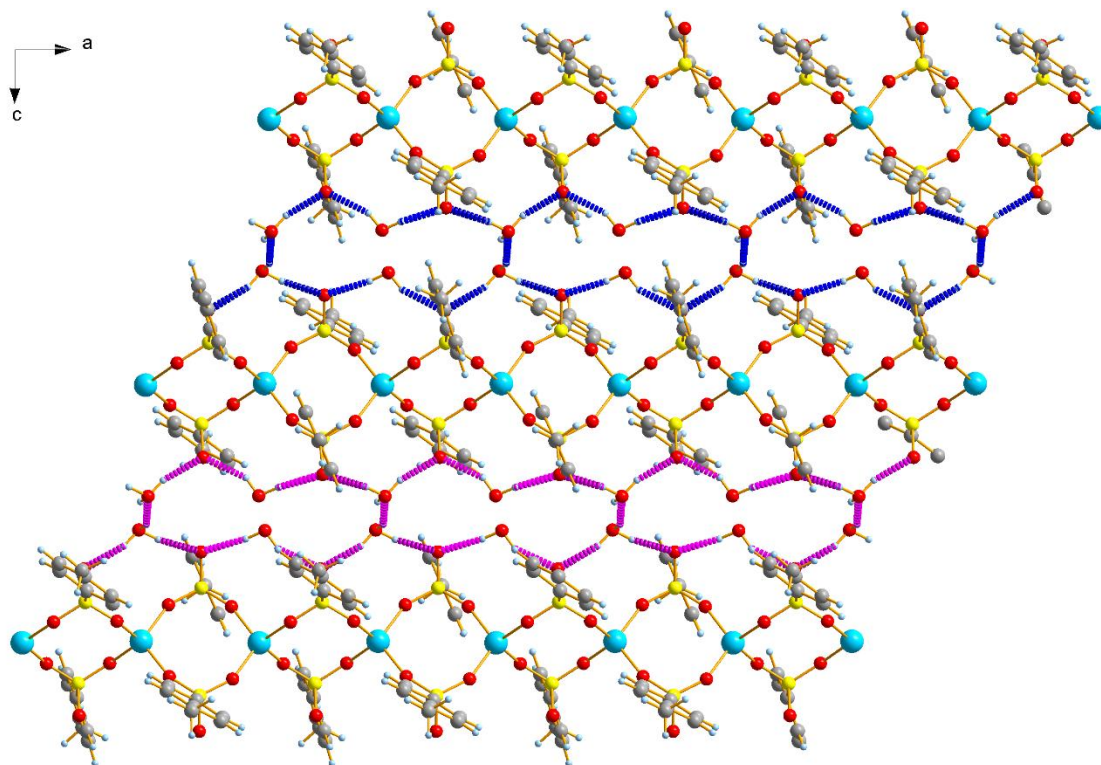
a)





*Figura 42.* a) Enlaces de hidrógeno intermolecular. b) Proyección de los enlaces de hidrógeno intermolecular a lo largo del eje b.

La interacción de los enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua, hidronios y los oxígenos del grupo sulfonato, forman enlaces cooperativos que conforman un polímero infinito en la dirección [100] como se observa en la Figura 43.



*Figura 43.* Enlaces de hidrógeno cooperativos. Red 1(líneas punteadas azules), Red 2 (líneas punteadas magenta).

Las interacciones C-H... $\pi$  (Tabla 14) también contribuyen al empaquetamiento de las moléculas, el hidrógeno H10 del anillo aromático de una molécula forma una interacción con el centroide Cg2 del anillo aromático de otra molécula vecina, y el H28 presenta una interacción con el centroide Cg1. La geometría de los anillos a través de estas interacciones es en forma de T inclinada hacia la cara (Figura 44).

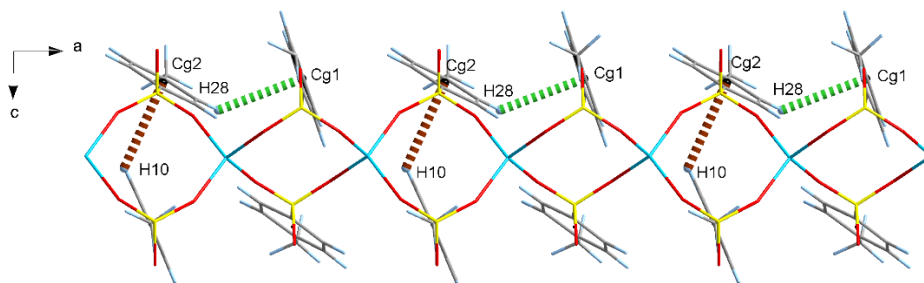


Figura 44. Interacción C-H... $\pi$ .

Otro tipo de interacciones observadas son las de tipo  $\pi$ - $\pi$  (Tabla 15), con una geometría de interacción en forma de cara a cara desplazada. En la Figura 45, se observa que estas interacciones originan cadenas bidimensionales a lo largo del eje a y eje c que en conjunto forman un motivo de red bidimensional.

Tabla 15.

*Interacciones  $\pi$ - $\pi$  del complejo de litio*

Cg-Cg	Cg-Cg(Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)
Cg(1) Cg(2) <sup>a*</sup>	4.6169	20,4	61,7
Cg(1)Cg(2) <sup>b*</sup>	4.6787	25	61,4
Cg(2)Cg(1) <sup>c*</sup>	5.6046	33,5	75,2
Cg(2)Cg(4) <sup>d*</sup>	4.7300	26,0	62,3
Cg(3)Cg(1) <sup>e*</sup>	4,7910	29,0	67,4
Cg(3)Cg(4) <sup>e*</sup>	4.6004	55,12	26,2
Cg(3)Cg(4) <sup>f*</sup>	5,8813	45,9	69,5
Cg(4)Cg(3) <sup>a*</sup>	4.6005	26,2	55,1
Cg(4)Cg(3) <sup>b*</sup>	4.6469	26,7	60,8

Códigos de simetría: a\* =  $-1+x, 1+y, z$ ; b\* =  $x, 1+y, z$ ; c\* =  $1-x, 1-y, z$ ; d\* =  $x, 1+y, z$ ; e\* =  $1+x, -1+y, z$ ; f\* =  $2-x, 1-y, 1-z$ . Cg (1)  $x=0.26205(8)$ ,  $y=0.91517(7)$ ,  $z=0.12885(4)$ ; Cg (2)  $x=0.76853(7)$ ,  $y=0.02354(7)$ ,  $z=0.13543(4)$ ; Cg (3)  $x=1.23858(7)$ ,  $y=0.09467(7)$ ,  $z=0.36572(4)$ ; Cg (4)  $x=0.73337(8)$ ,  $y=0.99829(7)$ ,  $z=0.36188(4)$ .

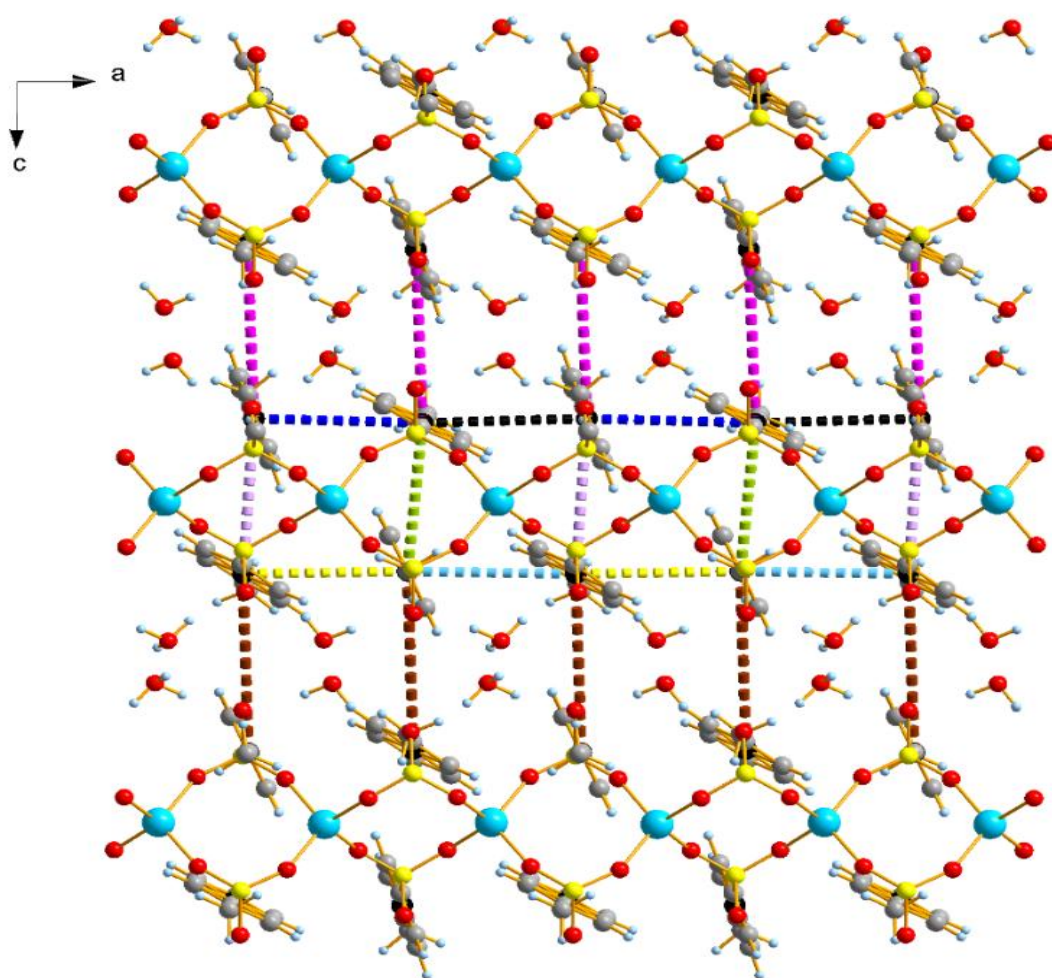


Figura 45. Interacciones  $\pi$ - $\pi$  vista a lo largo del eje b.

Los poliedros de coordinación están determinados por el número vecinos de un átomo con centro metálico. La geometría de coordinación en el complejo de litio (Figura 46) corresponde a un tetraedro orientado a lo largo del eje a, cada vértice del poliedro (oxígenos) pertenece a cada una de las moléculas cristalográficamente independientes, por tanto, el número coordinación es 4.

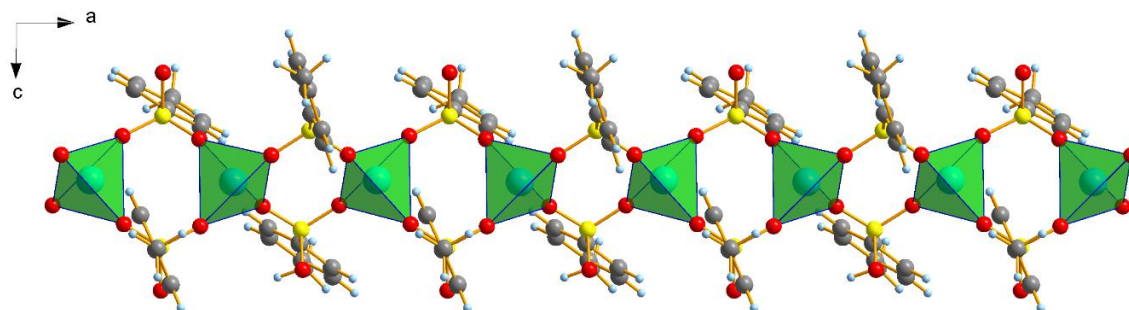


Figura 46. Poliedro de coordinación del litio del *p*-TOS.

Los cristales restantes fueron usados para la toma de datos por difracción de rayos X de polvo. El patrón de polvo obtenido fue comparado con el patrón calculado del complejo de litio y con el *p*-TOS (Figura 47). Se observa la presencia de la fase cristalina del complejo de litio y adicionalmente se observan 5 máximos (7,93 - 8,14 - 15,8 - 16,28 - 28,94 ° de  $2\theta$ ) en el patrón experimental que no corresponden a los materiales de partida y no fueron identificadas con la base de datos PDF-4.

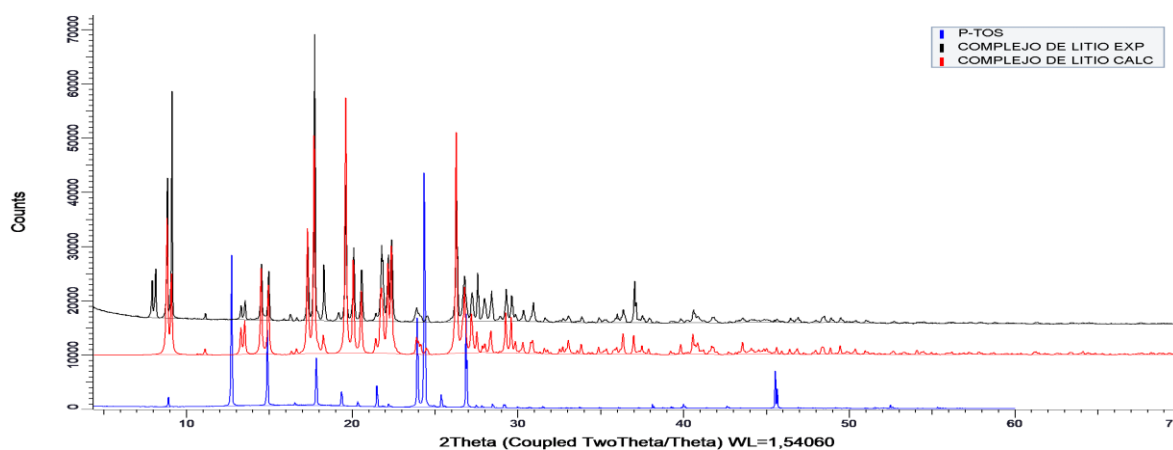


Figura 47. Patrón de difracción de rayos X registrado para el complejo de litio, superpuesto con el patrón calculado y el precursor *p*-TOS.

#### 4.4 Sales de litio con el ácido *p*-TOS vía sonoquímica

**4.4.1 Análisis por espectroscopia Infrarroja.** En la Figura 48 se muestran todos los espectros IR obtenidos de la síntesis sonoquímica del *p*-TOS con el carbonato de litio. Se observa que los espectros correspondientes a las reacciones de 30 y 60 minutos son casi idénticos al del *p*-TOS (Figura 22), y el del producto a 90 minutos de reacción se define la banda en  $1212\text{ cm}^{-1}$  asignada a la flexión C-H en el plano, la banda en  $1643\text{ cm}^{-1}$  asociada al patrón de di-sustitución y la banda de alta intensidad en  $813\text{ cm}^{-1}$ , por lo tanto, se deduce que no hubo reacción utilizando el método sonoquímica.

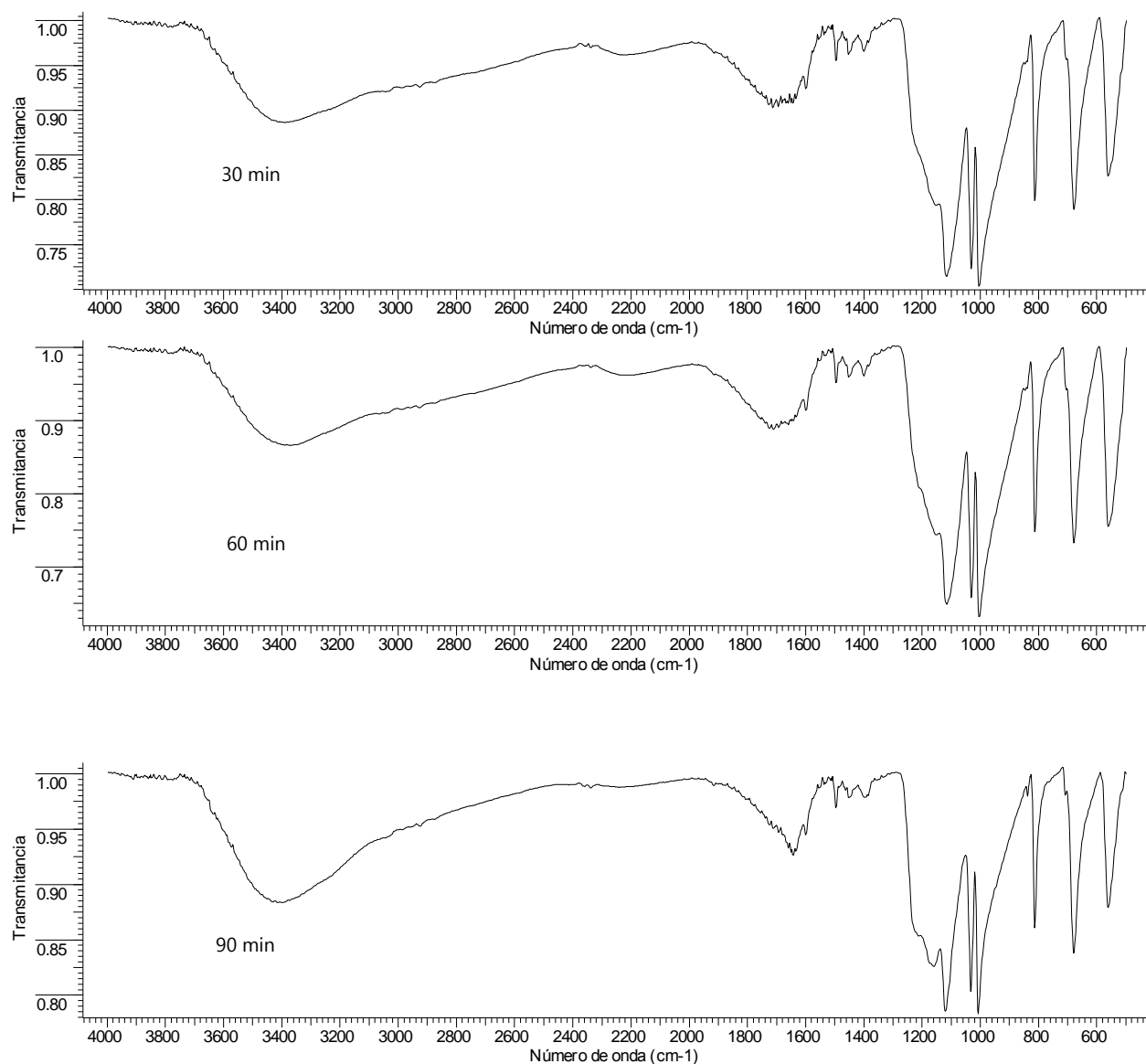


Figura 48. Espectros infrarrojos de los productos de la síntesis sonoquímica del *p*-TOS con el  $\text{Li}_2\text{CO}_3$

Los espectros IR obtenidos de la síntesis sonoquímica del *p*-TOS con el hidróxido de litio se presentan en la Figura 49. Se observa que los espectros correspondientes a las reacciones de 30, 60 y 90 minutos son casi idénticos al del *p*-TOS (Figura 19), por lo tanto, se deduce que no hubo

reacción en estas condiciones motivo por el cual no se registraron patrones de difracción de polvo.

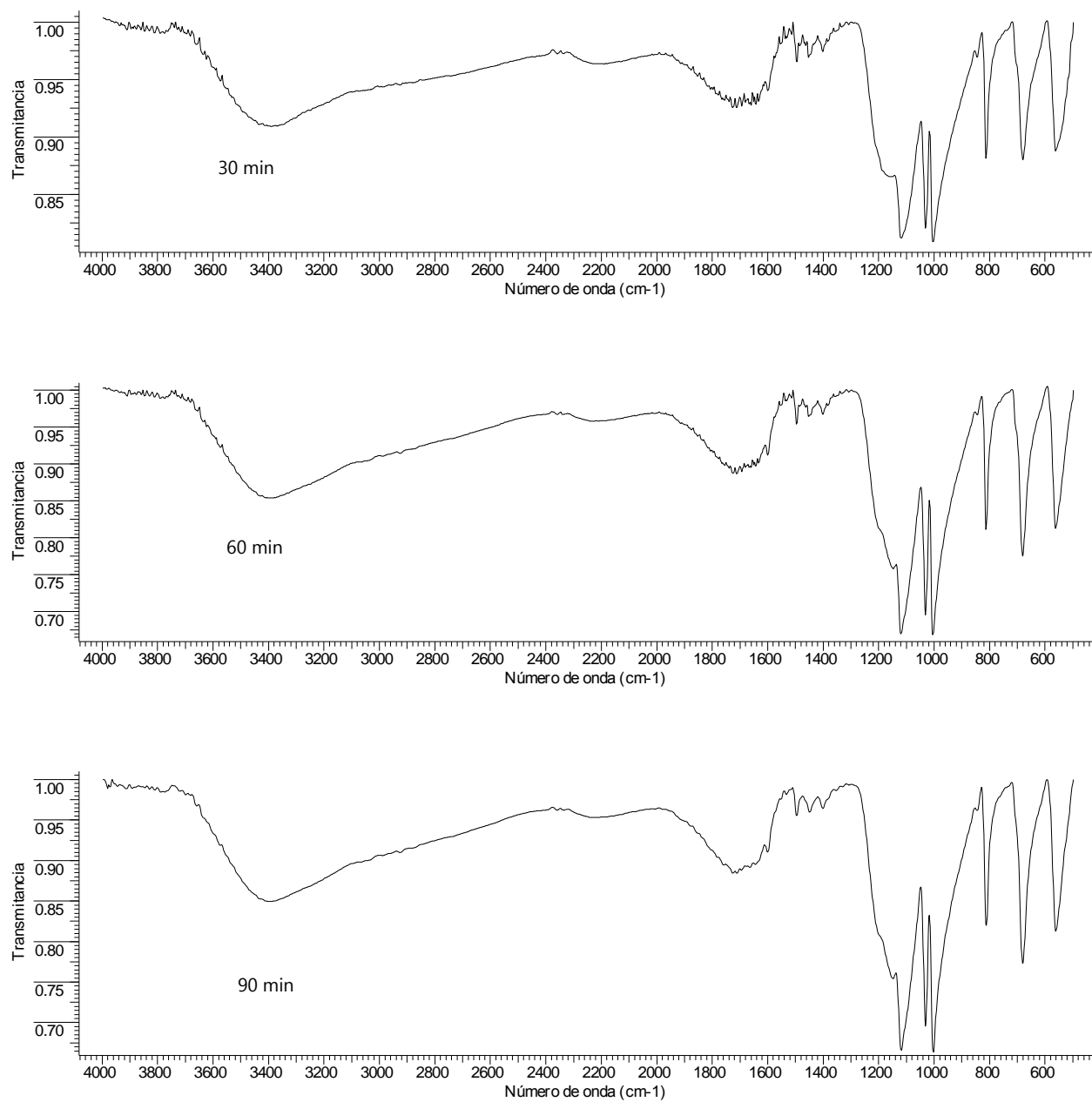


Figura 49. Espectros infrarrojos de los productos de la síntesis sonoquímica del *p*-TOS con el LiOH.

## Capítulo 5

### 5. Sales de bario

#### 5.1 Sales de bario vía mecanoquímica

##### 5.1.1 Sales de bario formadas con *p*-TOS y carbonato de bario

**5.1.1.1 Análisis por espectroscopia infrarroja.** Los espectros IR de todos los productos obtenidos de la síntesis mecanoquímica a diferentes tiempos de molienda se muestran en la Figura 50. Se puede observar en los espectros de los productos obtenidos en tiempos de reacción de 15 y 20 minutos, la desaparición de la banda del estiramiento O-H del ácido en  $3338\text{ cm}^{-1}$ , indicando que el hidrógeno del ácido se elimina debido a la reacción del *p*-TOS con el carbonato de bario.

Por otra parte, en el espectro del carbonato de bario mostrado en la Figura 51, se evidencian las bandas de absorción alrededor de  $1400$  y  $856\text{ cm}^{-1}$  características del compuesto y que también son observadas débilmente en los espectros de los productos obtenidos. Esto sugiere que en el proceso de síntesis vía mecanoquímica está el carbonato de bario remanente. Además, se define la banda en  $1217\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la flexión C-H en el plano, que anteriormente estaban solapadas por efecto del hidróxido del ácido y se observa un desplazamiento de las bandas de absorción del grupo sulfonato hacia frecuencias más altas y corresponden a los

estiramientos S-O (1012,1048  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\text{SO}_2$  (1198, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ) y S-C (687  $\text{cm}^{-1}$ ); esto puede ser evidencia de un aumento en la constante de fuerza de enlace por efecto del metal y en la polaridad entre el grupo sulfonato y los átomos de bario. En la Tabla 16 se presentan las bandas de absorción observadas en los productos del *p*-TOS con  $\text{BaCO}_3$ .

Tabla 16.

*Asignación de bandas de absorción características de sales de bario vía mecanoquímica formadas con p-TOS y BaCO<sub>3</sub>*

	<b>Número de onda [<math>\text{cm}^{-1}</math>]</b>	<b>Asignación</b>
1	3338	Estiramiento O-H
2	1600	Flexión C-H fueradel plano, banda característica sustitución <i>para</i>
3	1400, 856	Bandas características del $\text{BaCO}_3$
4	1217	Flexión C-H fuera del plano
5	1197, 1162, 1130,	Estiramiento simétrico $\text{SO}_2$
6	1048, 1012	Estiramiento S-O
7	812	Flexión C-H fuera del plano , banda característica sustitución <i>para</i>
8	687	Estiramiento S-C

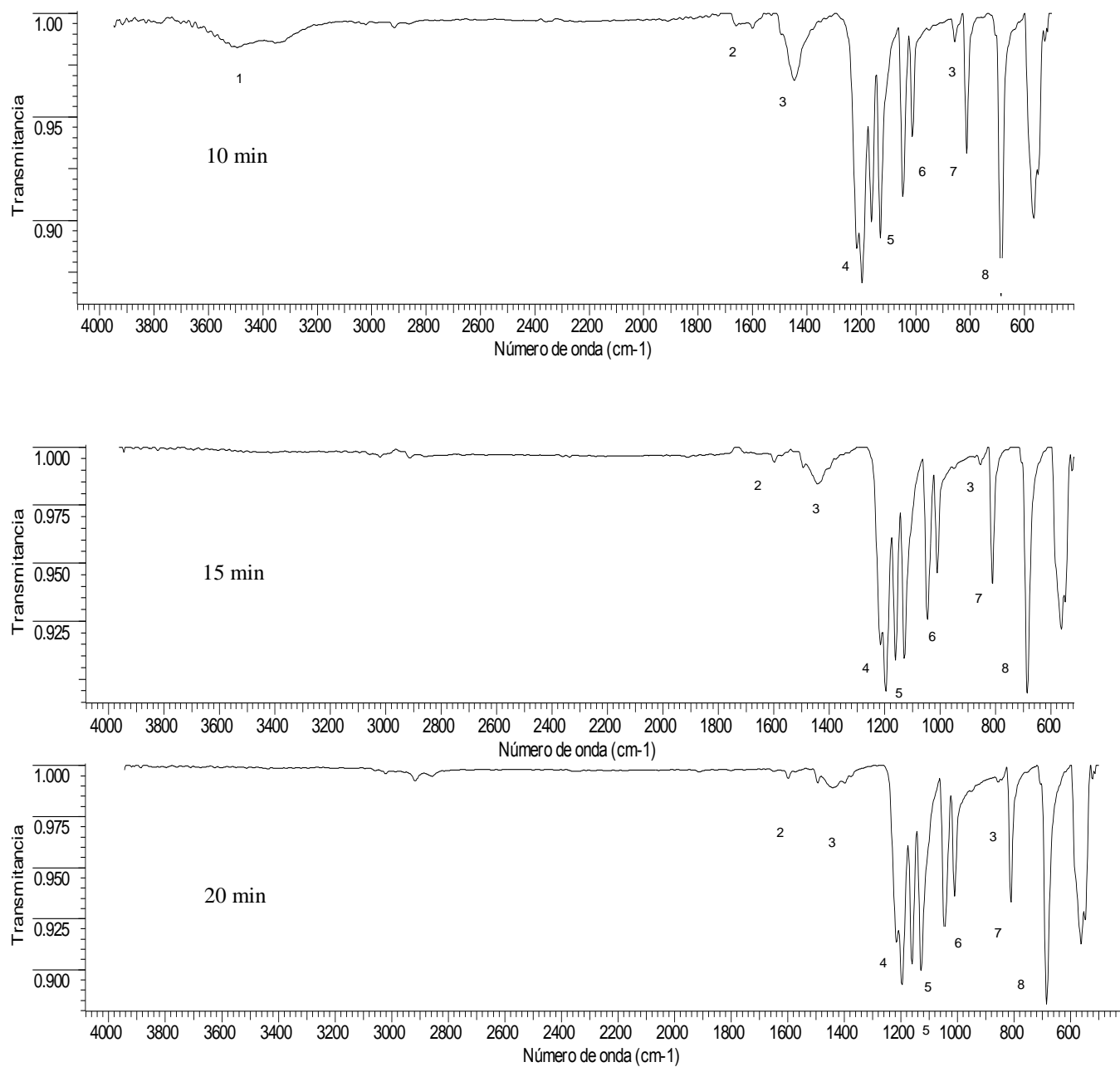
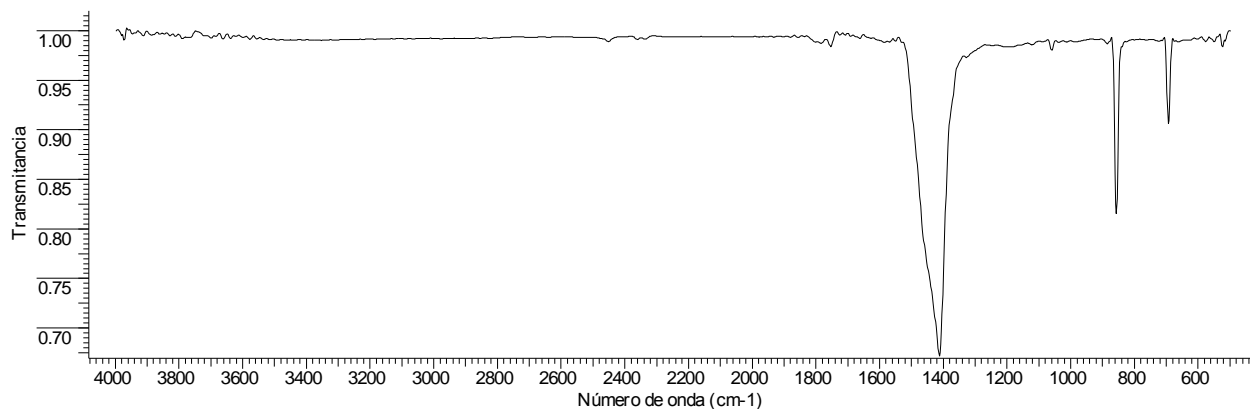


Figura 50. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía mecanoquímica, formadas con *p*-TOS y BaCO<sub>3</sub> para tiempos de molienda de 10, 15 y 20 minutos.



*Figura 51. Espectro infrarrojo del BaCO<sub>3</sub>.*

Dado que los productos obtenidos de la síntesis mecanoquímica del *p*-TOS con el BaCO<sub>3</sub> presentaban residuos de carbonato de bario, se escogió el producto de 20 minutos, para ser sometido a disolución y filtración por gravedad puesto que el compuesto remanente es un sólido insoluble en agua. El producto de 20 minutos se identificará como TOSBa01 y el producto filtrado se denominará TOSBa01 filtrado.

En la Figura 52 se puede observar que el espectro del producto filtrado presenta las mismas bandas de absorción de los espectros anteriores, excepto las bandas alrededor de 1400 y 856 cm<sup>-1</sup> correspondientes al carbonato de bario. Se infiere que mediante la filtración fue posible eliminar el residuo.

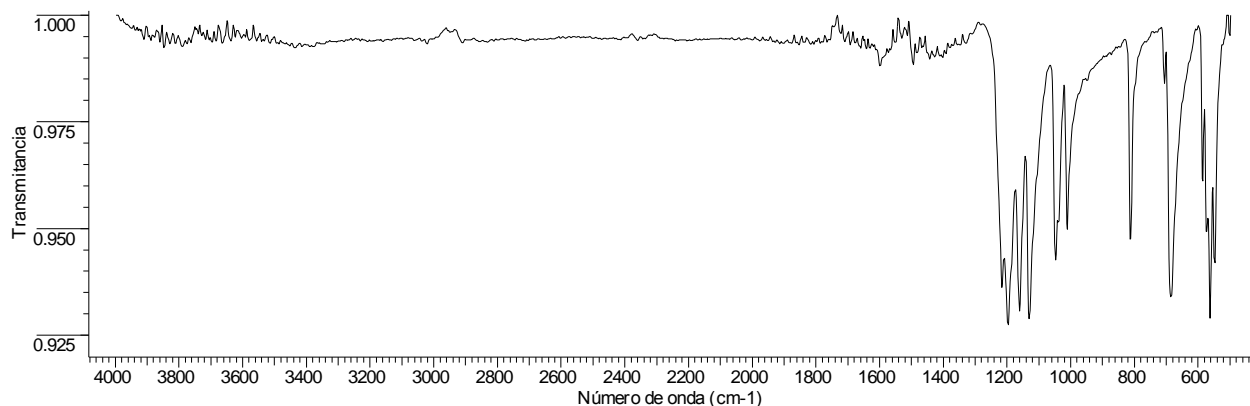


Figura 52. IR filtrado TOSBa01.

**5.1.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** Los patrones de difracción de todos los productos obtenidos de la síntesis mecanoquímica (Figura 53) presentan la misma estructura cristalina puesto que los máximos de difracción coinciden en los tres patrones. Al realizar la superposición de los patrones de difracción de los productos con los precursores reportados en la base de datos PDF-4/Organics (Figura 54), se observa que hay máximos correspondientes del carbonato de bario identificado con la tarjeta PDF-4: 04-016-3101, que coinciden con los del producto, esto indica que hay presencia de ese material de partida. En cuanto al *p*-TOS, en la comparación de los patrones de polvo no se observan máximos coincidentes, lo cual sugiere que el material reacciona completamente.

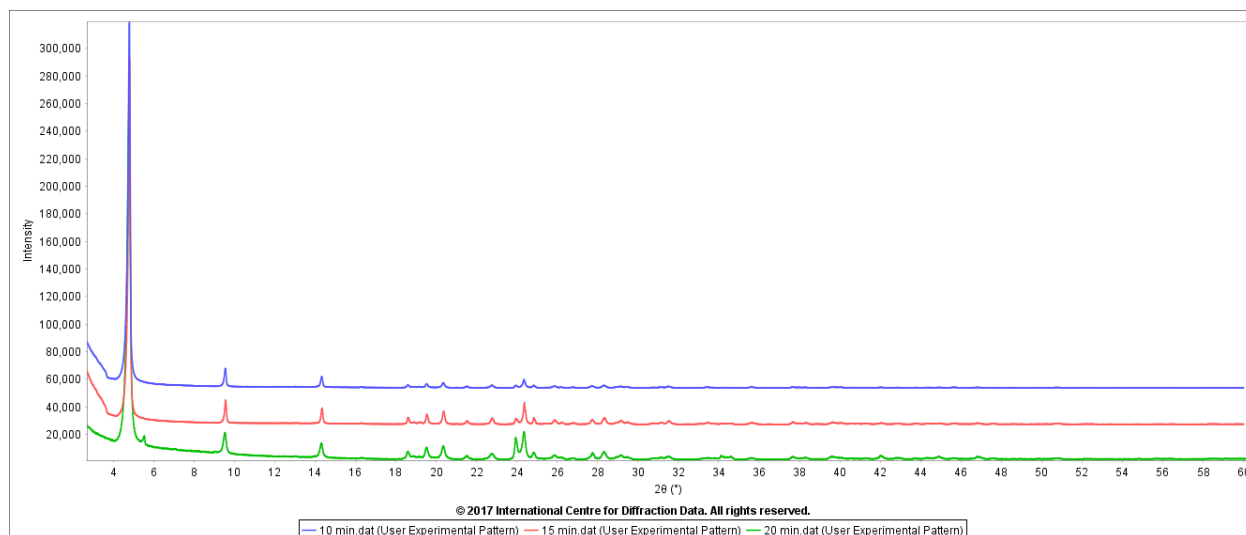


Figura 53. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de bario, formadas con *p*-TOS y  $\text{BaCO}_3$  en 10 min (azul), 15 min (rojo) y 20 min (verde).

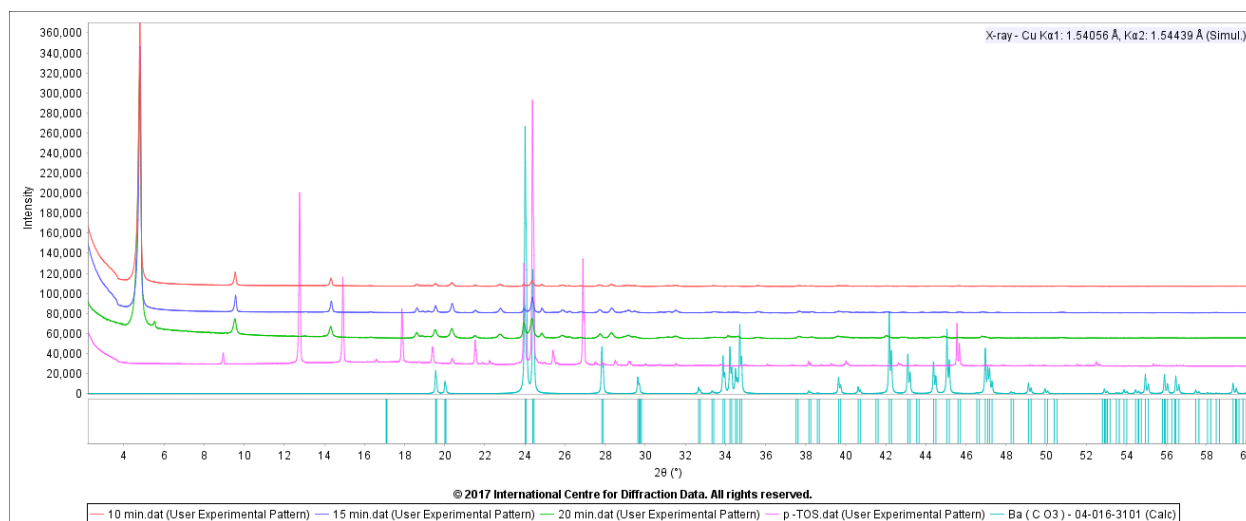


Figura 54. Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de bario, formadas con *p*-TOS y  $\text{BaCO}_3$  en 10 min (rojo), 15 min (azul) y 20 min (verde), superpuesto con los precursores *p*-TOS (fucsia) y  $\text{BaCO}_3$  (celeste).

El indexado de los tres patrones de difracción correspondientes a los diferentes tiempos de molienda se realizó excluyendo los máximos que corresponden al carbonato de bario. En la Tabla 17 se muestran los parámetros de celda. La semejanza de los datos indica que todos los productos presentan la misma fase.

Tabla 17.

*Parámetros de celda de las sales de bario filtrados de la reacción del p-TOS + BaCO<sub>3</sub>.*

<b>Parámetros cristalográficos</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>	<b>20 min</b>
<i>a</i>	18,6111(42)	18,63817(25)	18,6128 (42)
<i>b</i>	7,3040(17)	7,31196(12)	7,28229 (42)
<i>c</i>	6,3272(15)	6,32624(14)	6,3196(24)
$\beta$	95,161(21)	95,12932(11)	95,14791(62)
<b>V</b>	856,61	858,698	853,161(61)
<b>Z</b>	2	2	2
<b>Grupo espacial</b>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<b>Figuras de Mérito</b>	<i>M</i> <sub>20</sub> =39.1 <i>F</i> <sub>20</sub> =76.1	<i>M</i> <sub>20</sub> =27,1 <i>F</i> <sub>20</sub> =57,5	<i>M</i> <sub>20</sub> =19,7 <i>F</i> <sub>20</sub> =39,6

El ajuste del patrón de polvo obtenido con el algoritmo de LeBail se llevó a cabo utilizando la fase obtenida del indexado y la fase reportada para el carbonato de bario (Figura 55), e indica que la celda determinada en el proceso de indexado es correcta ya que el patrón de polvo calculado incluye todos los máximos de difracción observados en el patrón experimental. En la Tabla 18 se presenta los valores de los parámetros del ajuste.

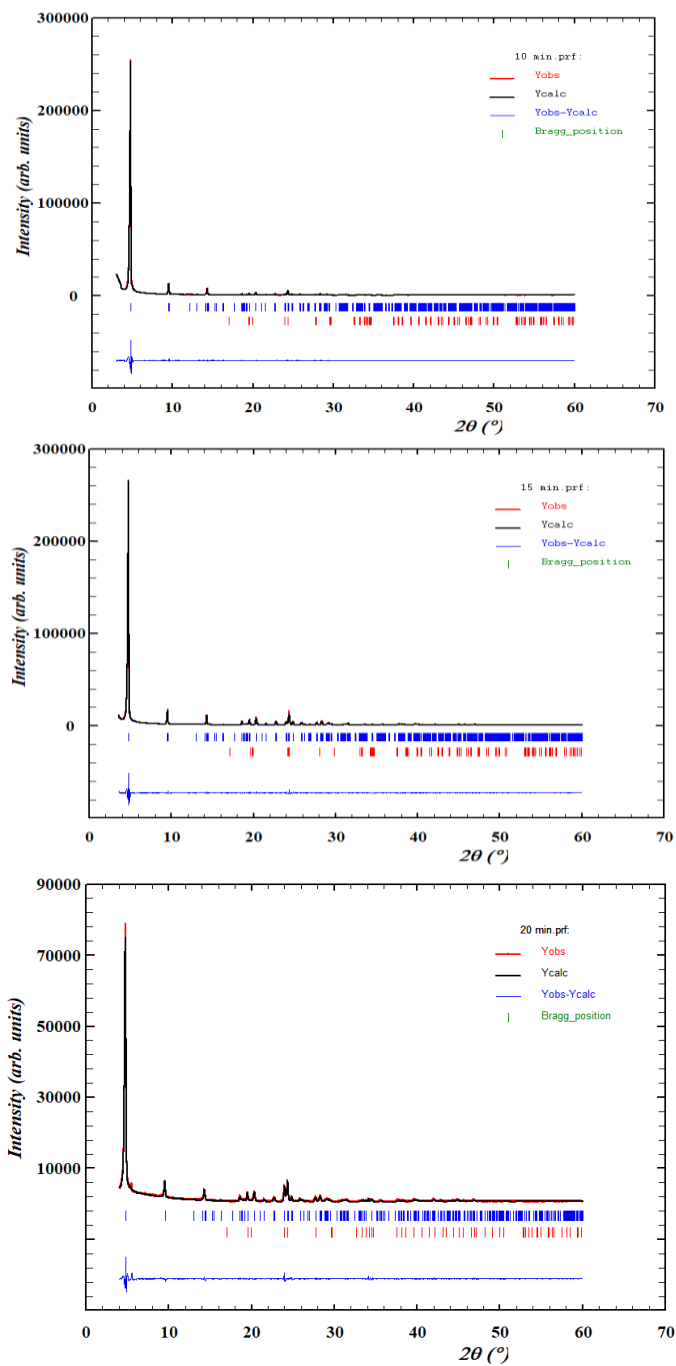


Figura 55. Ajuste del perfil por Le Bail de las sales formadas con *p*-TOS y  $\text{BaCO}_3$ .

Tabla 18.

Parámetros

de ajuste de los patrones de polvo de las sales de bario, formadas con *p*-TOS y BaCO<sub>3</sub>

t (min)	Rp (%)	Rwp (%)	Rexp (%)	X <sup>2</sup>
10	4,64	6,81	2,19	9,64
15	4,97	6,99	2,02	11,5
20	4,89	6,67	2,68	6,19

Se comparó el patrón de difracción de polvo del producto TOSBa01 obtenido de la síntesis mecanoquímica antes y después de filtrar (Figura 56). En el patrón de difracción obtenido después de filtrar el TOSBa01, se observa que desaparecen los máximos de difracción correspondientes al BaCO<sub>3</sub> excepto, los que se encuentran en las posiciones 2θ (°) 19,5 y 24,3 los cuales coinciden.

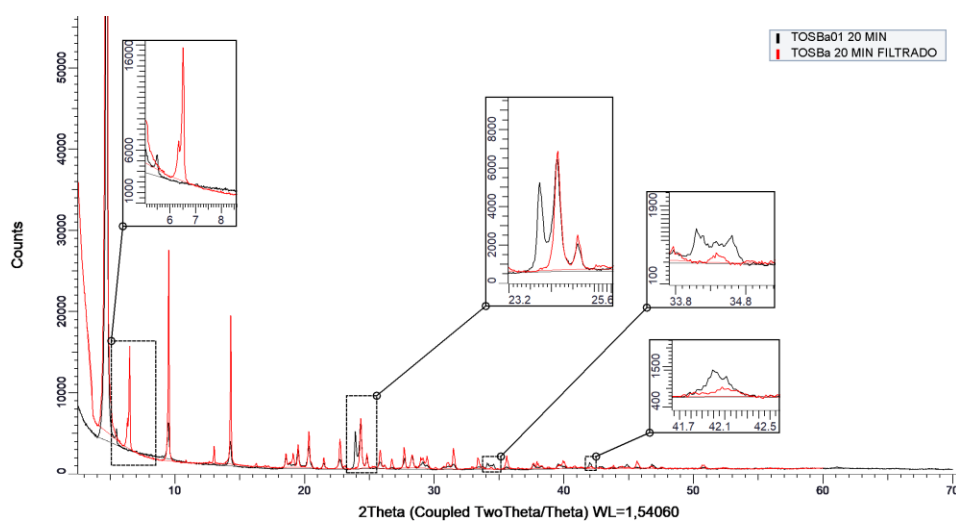


Figura 56. Patrones de difracción de rayos X registrados para la sal de bario TOSBa01 superpuesto con el TOSBa01 filtrado.

**5.1.1.3 Análisis termogravimétrico TGA-DSC.** Se tomó el producto TOSBa01 filtrado para el análisis térmico. A partir de la curva de TGA (Figura 57, línea verde) se evidencia que el material es estable hasta 537 °C y se encuentra libre de humedad. Además, se observa una pérdida de masa consecutiva en dos pasos asociados al proceso de descomposición, el primero se produce entre 539°C y 574°C con la eliminación de 15,79% del material y el segunda del 7 % entre 592 y 615°C. A los cuales están asociadas las endotermas (E<sub>3</sub>), (E<sub>4</sub>), en 554 y 602°C en la curva de DSC (Figura 57, línea azul). Las endotermas (E<sub>1</sub>), (E<sub>2</sub>) con picos máximos de 250 y 450°C, se pueden asociar al punto de fusión y posibles transiciones de fase.

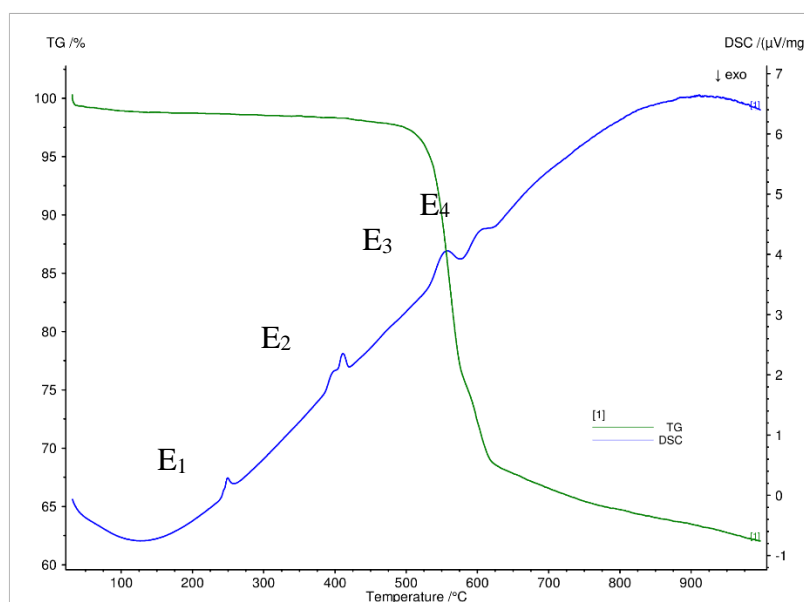


Figura 57. Termograma TGA-DSC de la sal TOSBa01 filtrado.

## 5.1.2 Sales de bario formadas con *p*-TOS e Hidróxido de Bario

**5.1.2.1 Análisis por espectroscopia infrarroja.** Los espectros IR de todos los productos obtenidos de la síntesis mecanoquímica a diferentes tiempos de molienda se muestran en la Figura 58. Se observa que se definen la banda en 1217, y 1197  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a flexión C-H en el plano; las bandas de alta intensidad en 1048, 1012  $\text{cm}^{-1}$  y 1130,1161  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento S-O y  $\text{SO}_2$  se desplazan hacia frecuencias más altas. Adicionalmente, se observa una banda en 1426  $\text{cm}^{-1}$  que posiblemente sea residuo del hidróxido de bario (Figura 59). En la Tabla 18 se presentan las bandas de absorción observadas en los productos del *p*-TOS con  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

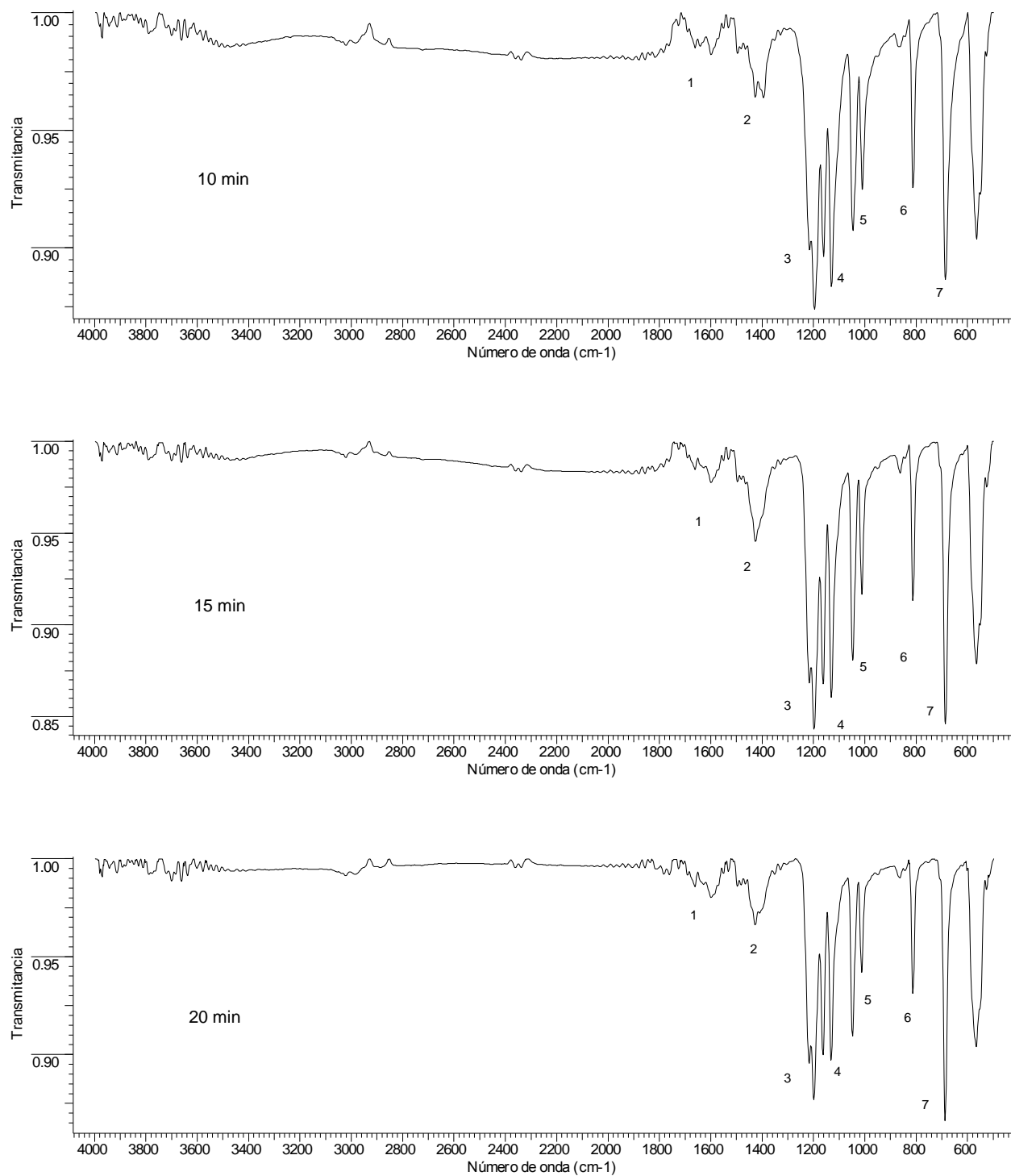


Figura 58. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía mecanoquímica, formadas con *p*-TOS y Ba(OH)<sub>2</sub>.

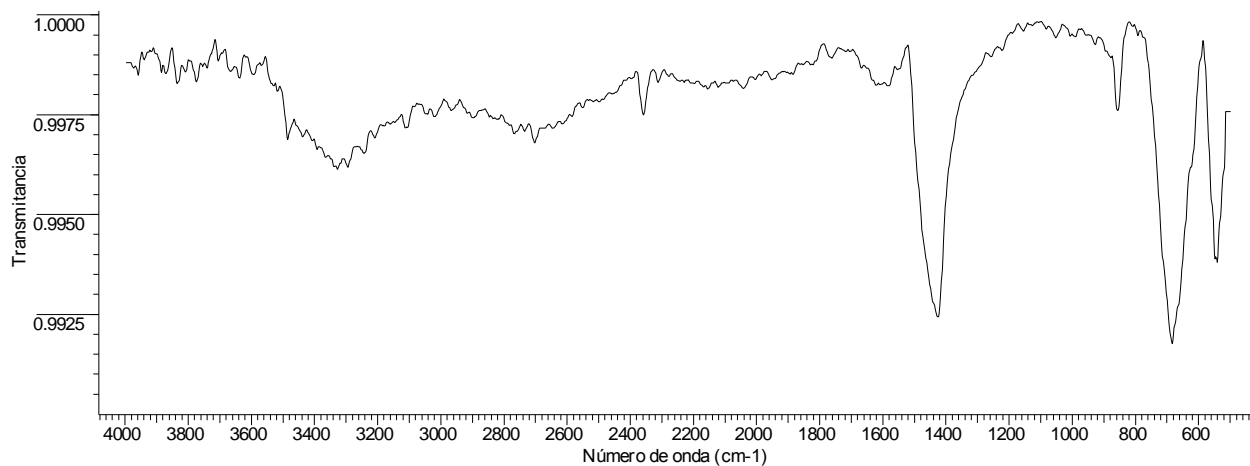


Figura 59. Espectro infrarrojo del Ba(OH)<sub>2</sub>.

Tabla 19.

Asignación de bandas de absorción características de las sales de bario vía mecanoquímica, formada con el ácido *p*-TOS y Ba(OH)<sub>2</sub>.

Número de onda [cm <sup>-1</sup> ]	Asignación
1 1600	Flexiones fuera del plano C-H, bandas característica de la sustitución <i>para</i>
1 1426	Bandas asociadas al Ba(OH) <sub>2</sub>
3 1217, 1197	Flexión C-H fuera del plano
4 1161, 1130,	Estiramiento simétrico SO <sub>2</sub>
5 1048, 1012	Estiramiento S-O
6 813	Flexión C-H fuera del plano , banda característica sustitución <i>para</i>
7 687	Estiramiento S-C

**5.1.2.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** En los perfiles de difracción de los productos a diferentes tiempos, presentados en la Figura 60, se puede observar que los máximos de difracción coinciden en los tres patrones y a medida que aumenta el tiempo de molienda los picos tienen mayor intensidad. En esta figura no se observa ni ensanchamiento ni corrimiento de los picos, esto sugiere que los productos presentan la misma fase cristalina. En la Figura 61 se hace la comparación de los productos con los precursores en donde no se observan máximos coincidentes con el ácido *p*-Tos, sin embargo, el análisis espectroscópico indica la presencia de Ba(OH)<sub>2</sub>. En el patrón de polvo se observa un pico de muy baja intensidad en 24,07° 2θ que se corresponde con el pico más intenso del Ba(OH)<sub>2</sub>.

El indexado y análisis de los tres patrones de difracción correspondientes a los 10, 15 y 20 minutos de molienda del *p*-TOS con Ba(OH)<sub>2</sub>, señala que los productos cristalizan en una celda unidad monoclinica, con un grupo espacial P2<sub>1</sub>, (Tabla 19).

Tabla 20.

*Parámetros de celda de los patrones de polvo obtenidos para las sales de bario a diferentes tiempos de reacción entre el p-TOS y el Ba(OH)<sub>2</sub>*

	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>	<b>20 min</b>
<b><i>a</i></b>	6,31830(49)	18,62434(47)	18,62821(91)
<b><i>b</i></b>	7,31522(29)	7,30054(44)	7,30653(42)
<b><i>c</i></b>	18,63765(62)	6,32392(38)	6,31848(49)
<b>β</b>	95,1075(40)	95,1066(40)	95,1158(63)
<b>V</b>	858,007(80)	857,436(76)	856,566(93)
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
<b>Z</b>	2	2	2

	10 min	15 min	20 min
<b>Figuras de mérito</b>	$M_{20}=24,0$ $F_{20}=46,0$	$M_{20}=27,1$ $F_{20}=56,0$	$M_{20}=23,8$ $F_{20}=41,9$

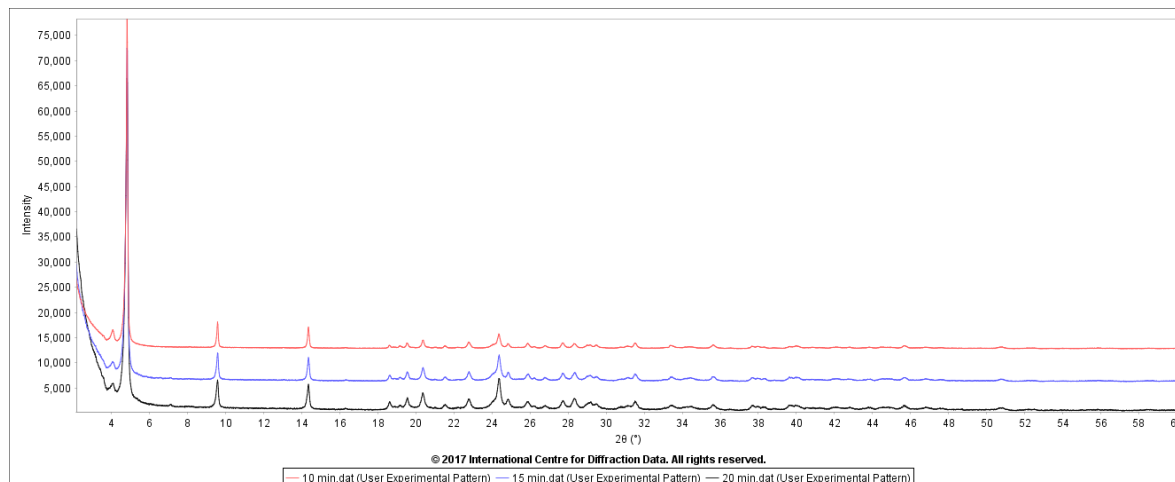


Figura 60. Patrones de difracción experimental de las sales formadas con *p*-TOS y  $\text{Ba}(\text{OH})_2$

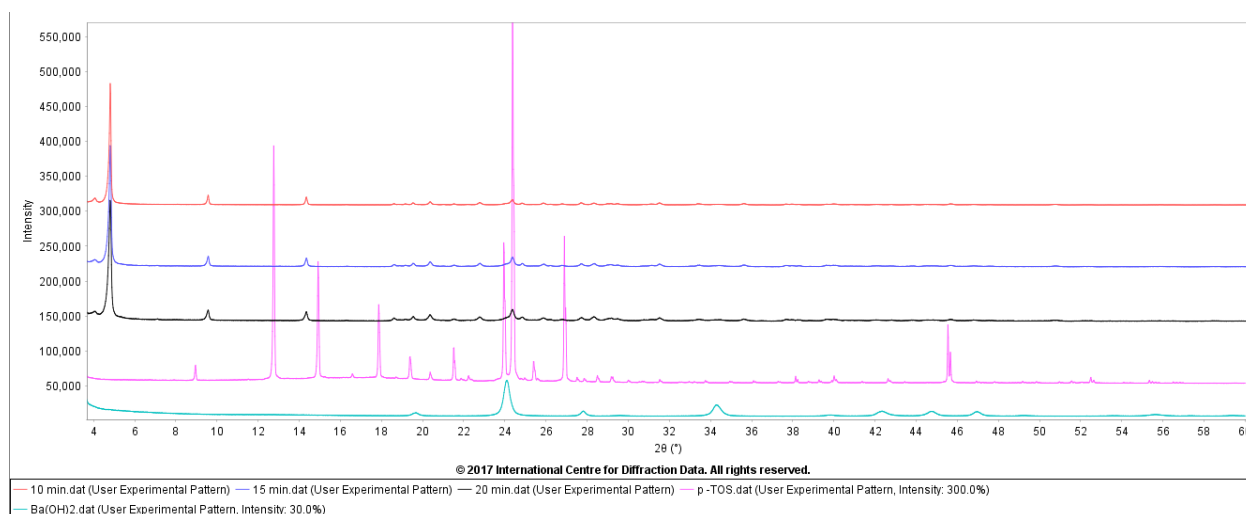


Figura 61. Patrones de difracción experimental de las sales formadas con *p*-TOS y  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  superpuestos con los precursores .

El ajuste del patrón de polvo para cada producto, sin tomar en consideración la reflexión en  $24,07^\circ 2\theta$ , se llevó a cabo utilizando la fase del indexado, en la Figura 62 y en la Tabla 21 se observa un buen ajuste para la celda y los parámetros de refinamiento por debajo al 10%, confirmando que la celda determinada previamente es la correcta.

Tabla 21.

*Parámetros de ajuste de los patrones de polvo de las sales de bario del p-TOS y Ba (OH)<sub>2</sub>.*

<b>t (min)</b>	<b>Rp (%)</b>	<b>Rwp (%)</b>	<b>Rexp (%)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
10	7,18	10,7	4,18	6,52
15	7,57	10,0	4,35	5,30
20	7,70	10,3	4,60	5,05

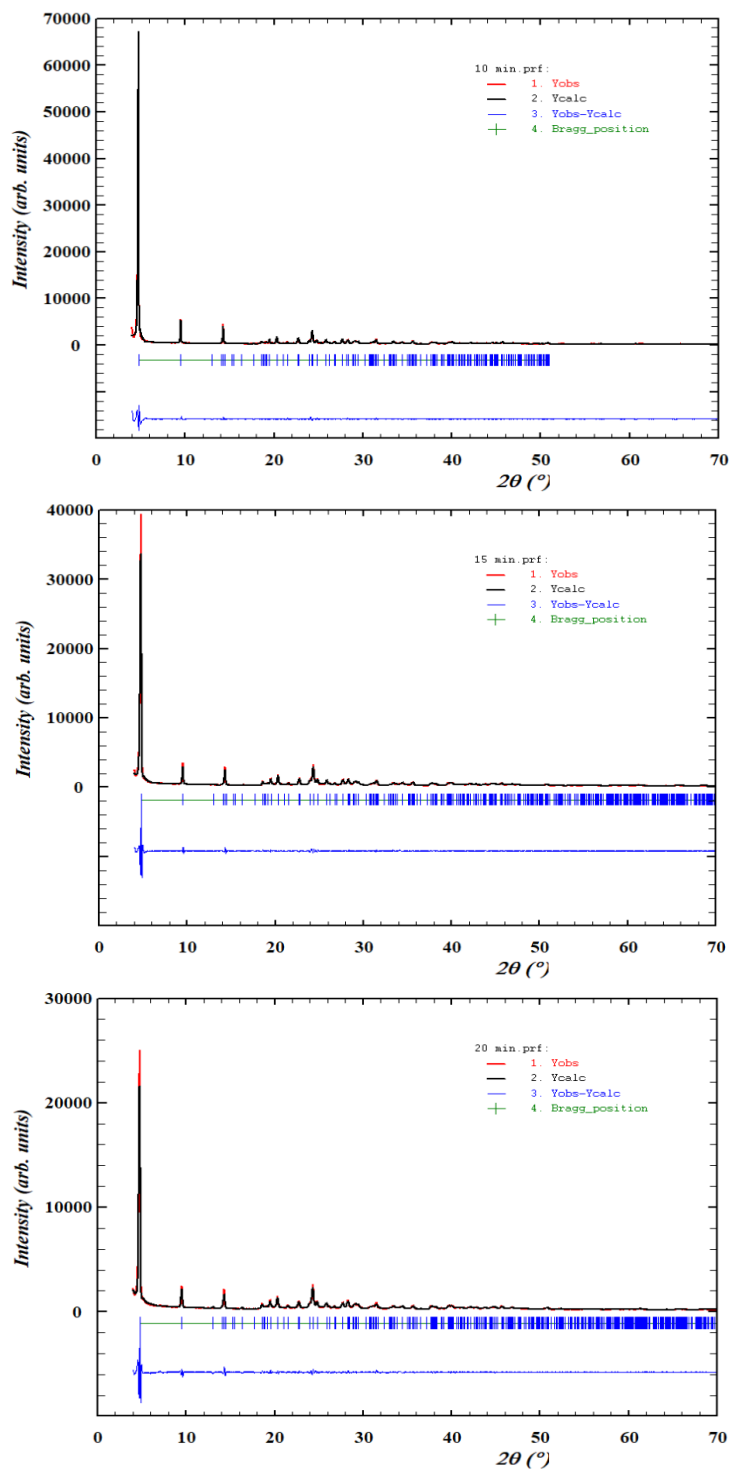


Figura 62. Ajuste del patrón de polvo por Le Bail de *p*-TOS con  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

**5.1.2.3 Análisis térmico TGA-DSC.** La endoterma (E1) con un pico máximo en 260°C en la curva de DSC (Figura 63, línea azul) indica el posible punto de fusión o cambio de fase. En la curva TG (Figura 63, línea verde) se observa la pérdida de masa del 0,45% entre 386 y 407°C, al cual está asociada la endoterma (E2) en 405°C.

Luego, entre 549 °C y 597°C la pérdida de masa es de 27%, relacionada con la descomposición térmica del compuesto. A este proceso se le asocia dos endotermas con picos máximos en 569 y 589 °C.

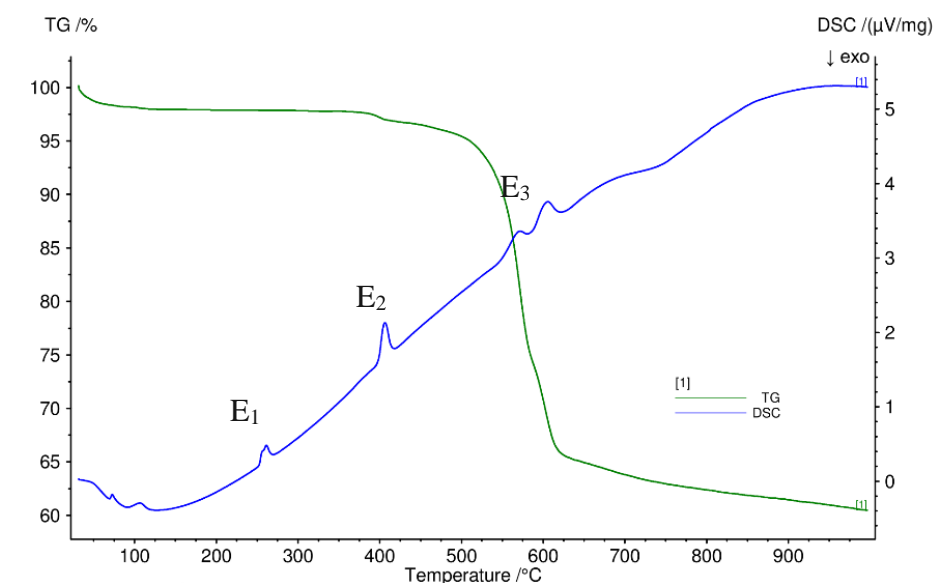


Figura 63. Termograma TGA-DSC de la sal TOSBa02.

## 5.2 Sales de bario vía Sonoquímica

### 5.2.1 Sales de bario formadas con *p*-TOS y carbonato de bario

**5.2.1.1 Análisis por espectroscopia infrarroja.** Los espectros IR de todos los productos obtenidos de la síntesis sonoquímica a diferentes tiempos se muestran en la Figura 64. De igual

manera que en la síntesis con los mismos precursores vía mecanoquímica, llevada a cabo en la Sección 5.1, se puede observar que en todos los espectros desaparece la banda de estiramiento O-H del ácido en  $3338\text{ cm}^{-1}$ , se definen bandas en  $1217, 1198\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a Flexión C-H en el plano y se observa un desplazamiento de las bandas del grupo sulfonato hacia frecuencias más altas. De igual modo, se evidencian bandas de absorción débil alrededor de  $1400$  y  $856\text{ cm}^{-1}$  características del carbonato de bario (Figura 51).

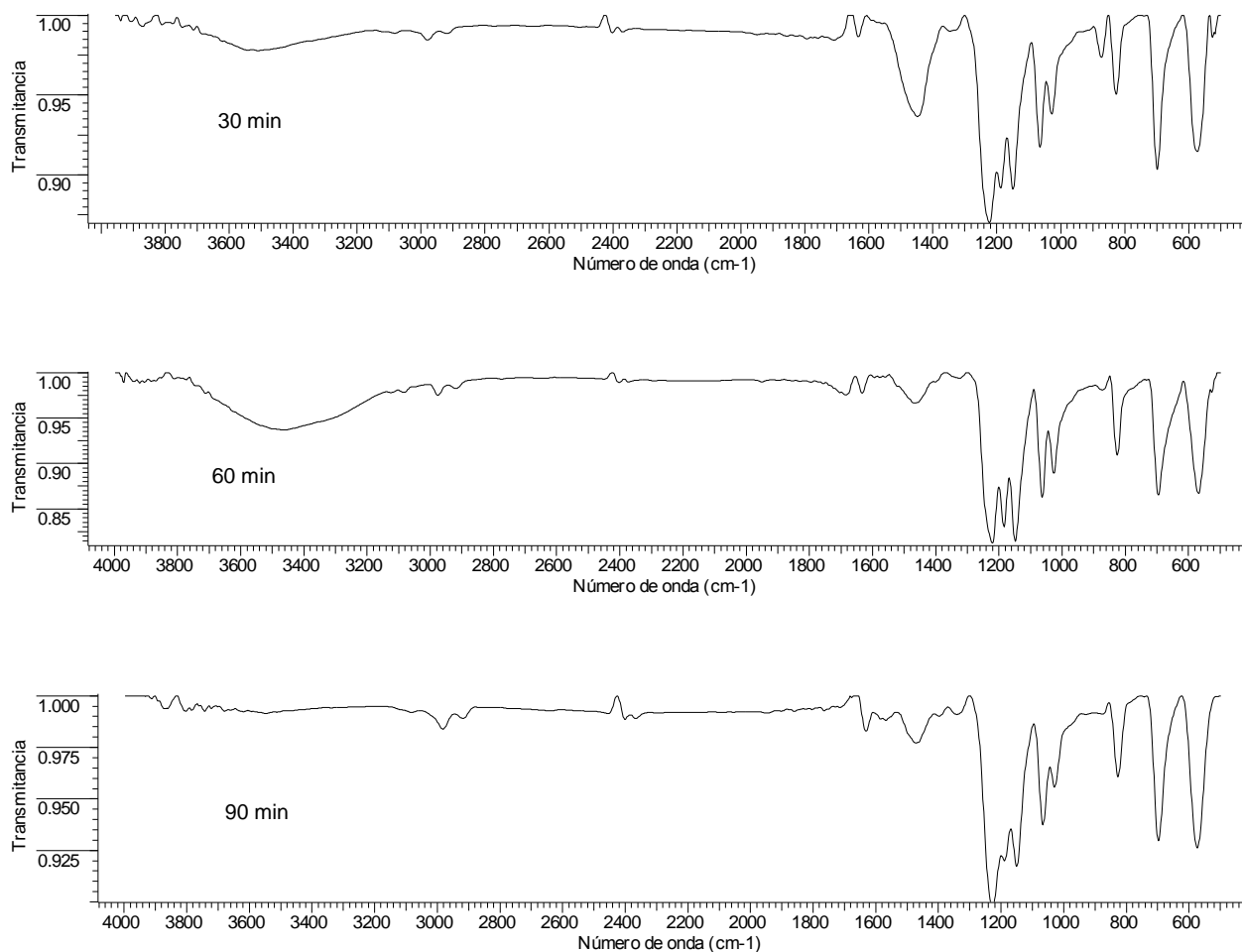
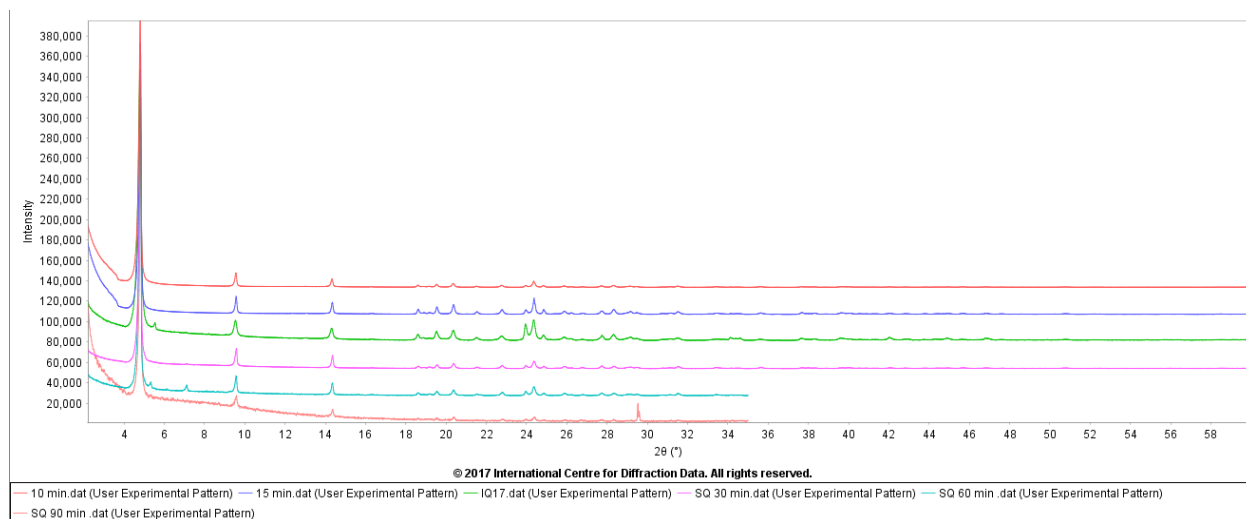


Figura 64. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía sonoquímica, formadas con *p*-TOS y  $\text{BaCO}_3$

**5.2.1.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** En la Figura 65 se presentan los patrones de difracción de polvo de todos los productos obtenidos de la síntesis vía sonoquímica (SQ) comparados con vía mecanoquímica (para los productos de 60 y 90 minutos se presenta el *screening*). Se observa que los máximos de los producto a diferentes tiempos vía sonoquímica, están en la misma posición  $2\theta$  y tienen la misma forma que los productos vía mecanoquímica, indicando que presentan la misma estructura cristalina.



**Figura 65.** Patrones de difracción de rayos X registrados para las sales de bario, formadas con *p*-TOS y BaCO<sub>3</sub> a 30,60 y 90 minutos de reacción.

## 5.2.2 Sales de bario formadas con *p*-TOS e Hidróxido de bario

**5.2.2.1 Análisis por espectroscopia infrarroja.** Los espectros IR de los productos obtenidos de la síntesis vía sonoquímica a 30, 60 y 90 minutos de reacción se muestran en la Figura 66. Estos espectros son muy similares a los obtenidos via mecanoquímica, en todos los espectros desaparece la banda de estiramiento O-H del ácido en 3392 cm<sup>-1</sup> de la Figura 21, también, se definen bandas alrededor de 1200cm<sup>-1</sup> correspondientes a flexión C-H en el plano.

Adicionalmente, se observa un desplazamiento mayor hacia frecuencias más altas en las bandas asignadas a los estiramientos  $\text{SO}_2$  y S-O. Se observa una banda de  $1450\text{ cm}^{-1}$  asociada a hidróxido de bario residual.

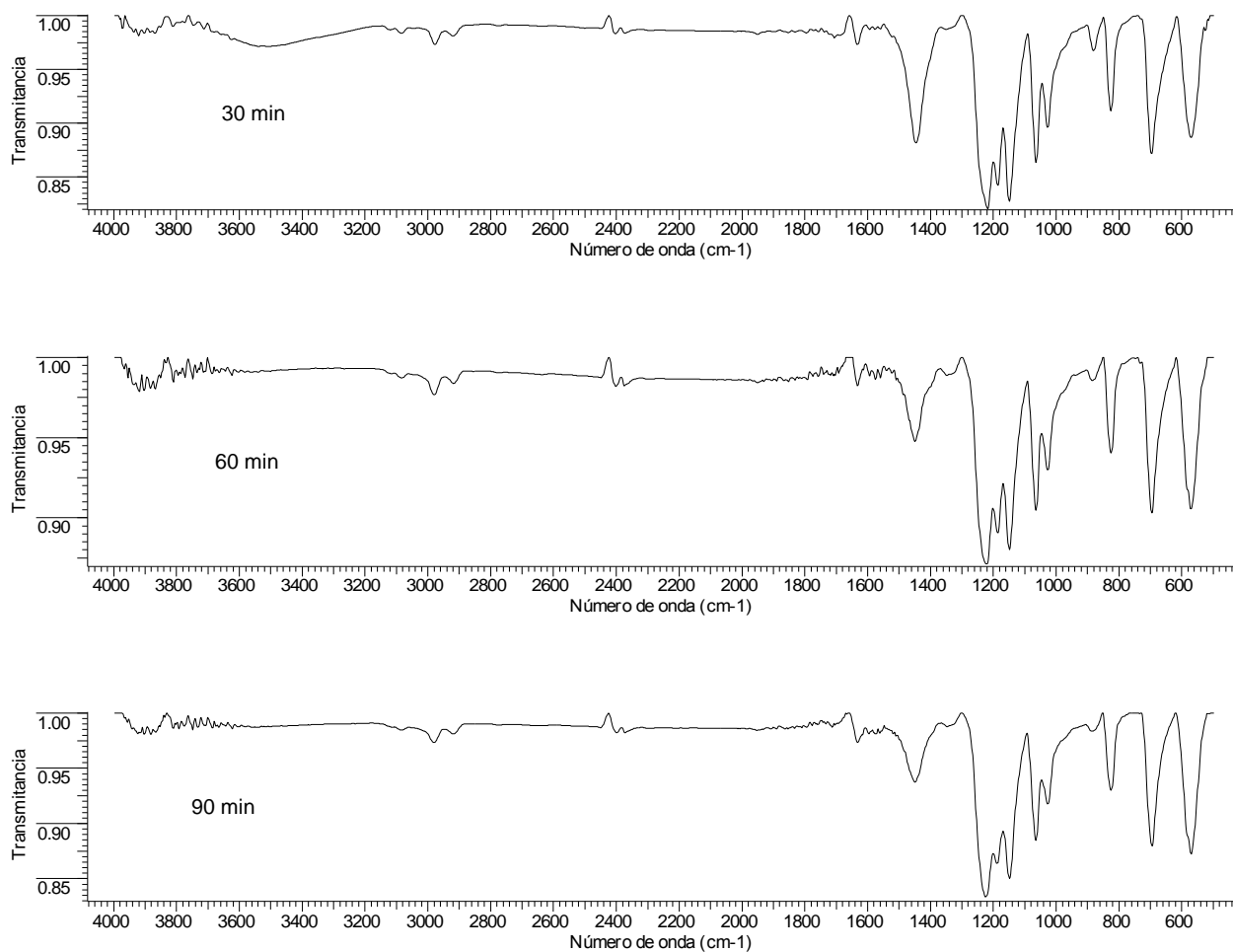
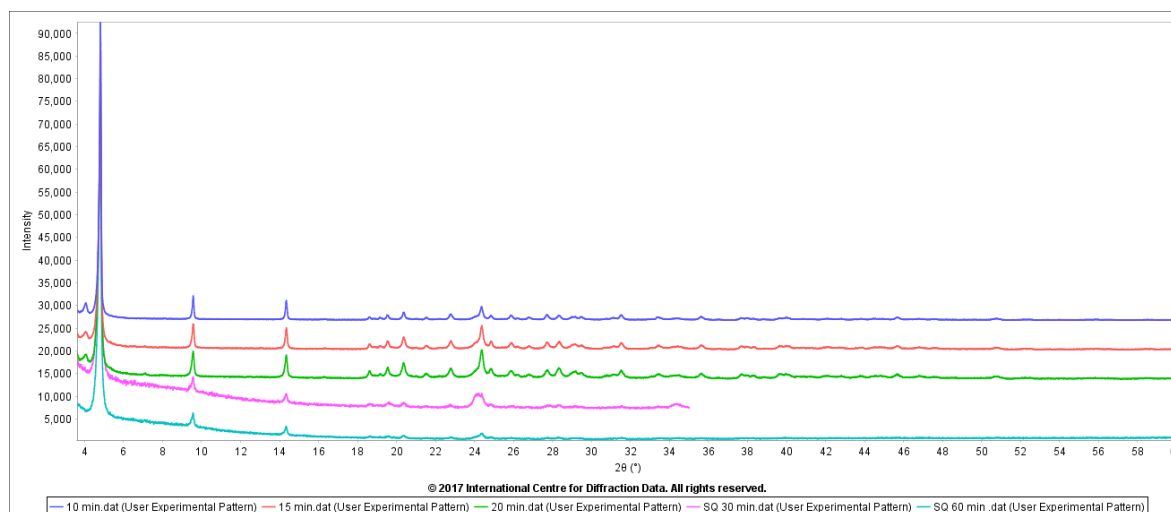


Figura 66. Espectros infrarrojos de las sales de bario vía sonoquímica, formados con *p*-TOS y  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

**5.2.2.2 Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** En la Figura 67 se comparan los patrones de difracción de todos los productos obtenidos de la síntesis vía mecanoquímica y sonoquímica de

30 y 60 minutos. En los dos productos se observan máximos que coinciden con los productos vía mecanoquímica, sin embargo, alrededor de  $24^{\circ}$  a  $34^{\circ}$   $2\theta$  se observan máximos de difracción correspondientes al hidróxido, de manera que el material de partida no reaccionó por completo.



*Figura 67.* Superposición de los patrones de difracción de rayos X registrados vía mecanoquímica [10 min (azul), 15 min (roja) y 20 min (verde)] y sonoquímica [10 min (azul), 15 min (roja) y 20 min (verde)] de las sales de bario formadas con *p*-TOS y Ba(OH)<sub>2</sub>.

## Capítulo 6

### 6. Formación de cristales multicomponentes de las sales de litio y bario del *p*-TOS con la sultamicilina

Los ensayos fueron realizados por molienda y por agitación de mezcla de soluciones. En la Tabla 22 se presentan las condiciones y resultados de las síntesis. Se escogió la sal de litio TOSLi01

obtenida en la síntesis del *p*-TOS+LiCO<sub>3</sub> y una sal de bario TOS Ba01F obtenida en la síntesis del filtrado de *p*-TOS con carbonato de bario.

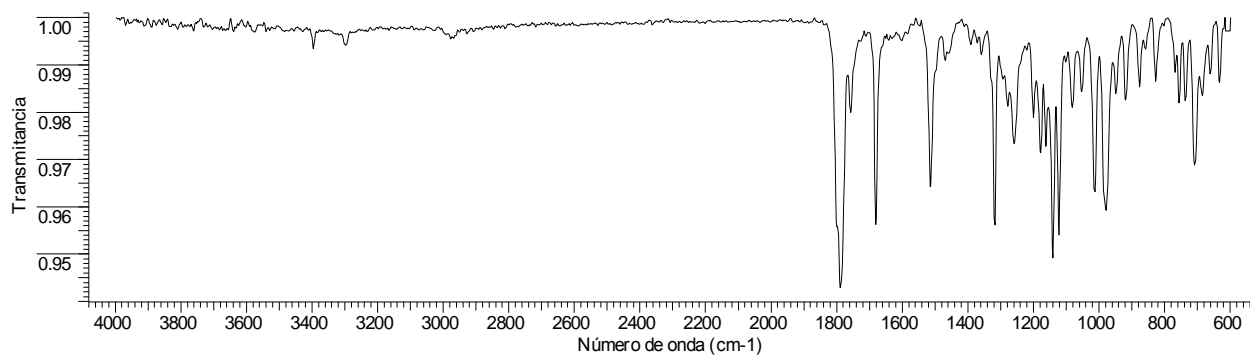
Tabla 22.

*Ensayos de formación de cristales multicomponentes de sultamicilina.*

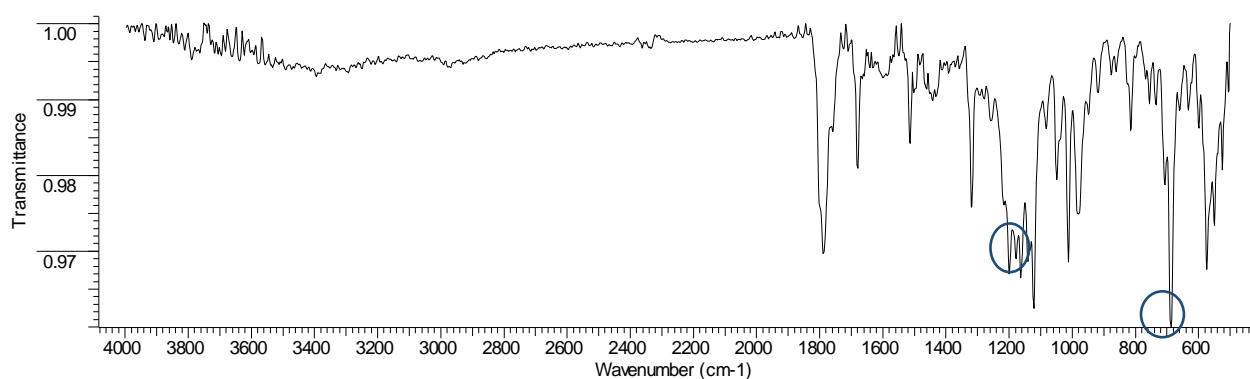
Métodología	solvente	Sal del <i>p</i> -TOS	IFA	Resultado	Técnicas de caracterización
Mecanoquímica	----	TOSLi01	sultamicilina	polvo blanco	IR, DRXP
	----	TOSBa01F	sultamicilina	polvo blanco	IR, DRXP
Mezcla de soluciones	agua-acetona	TOSLi01	sultamicilina	gel naranja	----
	agua-acetona	TOSBa01F	sultamicilina	gel naranja	----

## 6.1 Formación de cristales multicomponentes de las sales bario del *p*-TOS con la sultamicilina vía mecanoquímica

**6.1.1 Análisis por espectroscopia IR.** Las Figuras 68 y 69 corresponden a los espectros infrarrojos de la sultamicilina y del producto obtenido de la sal de bario con la sultamicilina. En la Figura 69 se señalan con un círculo azul las bandas características del producto TOSBa01F y las bandas restantes se asocian a la sultamicilina base libre.



*Figura 68.* Espectro infrarrojo de la sultamicilina.



*Figura 69.* Espectro infrarrojo del producto de Sultamicilina con TOSBa01F.

**6.1.2. Análisis por difracción de rayos-X de polvo.** Al comparar los perfiles de difracción del producto sólido obtenido (Figura 70), se observa que la mayoría de los máximos de difracción coinciden con los picos de la base libre de la sultamicilina y de la sal de bario, motivo por el cual se infiere que no hubo reacción.

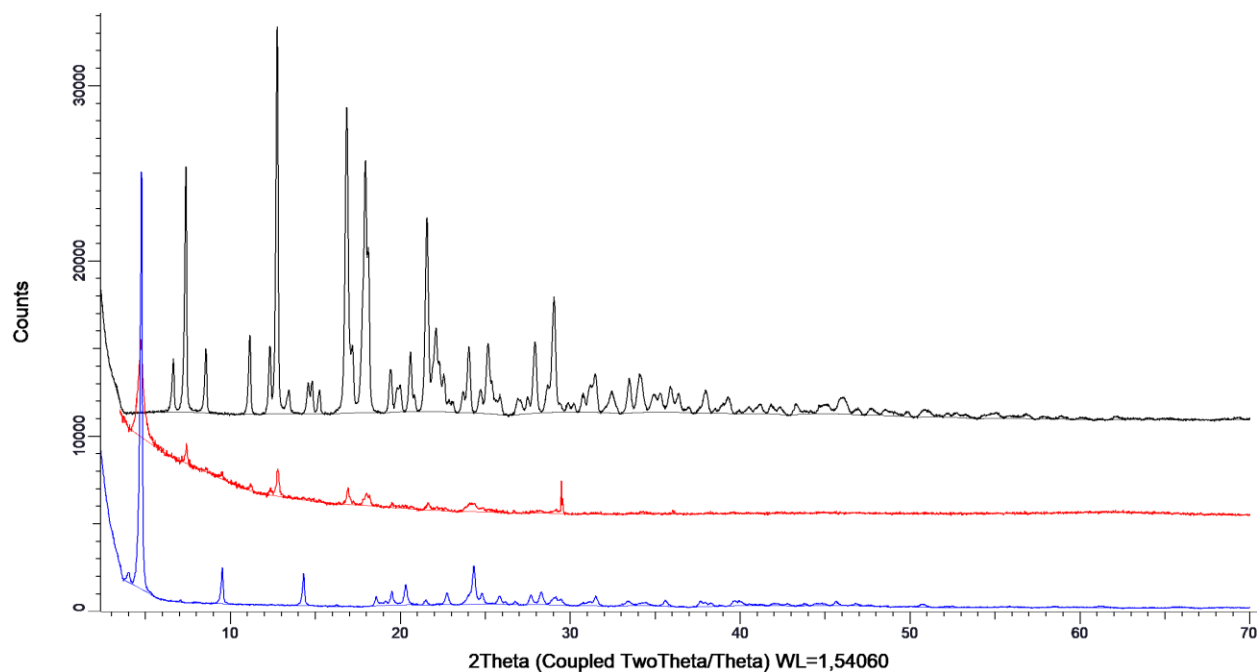


Figura 70. Patrón de polvo del producto de la sultamicilina base con TOSBa01F (roja), superpuesto con la sultamicilina base (negro) y el producto TOSBa01(azul).

## 6.2 Formación de cristales multicomponentes de las sales litio del *p*-TOS con la sultamicilina vía mecanoquímica

De la Figura 71, correspondiente al espectro infrarrojo del producto de la sultamicilina con TOSLi01 y la Figura 72, difractograma asociado a la reacción, se observa que el producto obtenido solo presenta señales del precursor sultamicilina, y por tanto no hubo reacción.

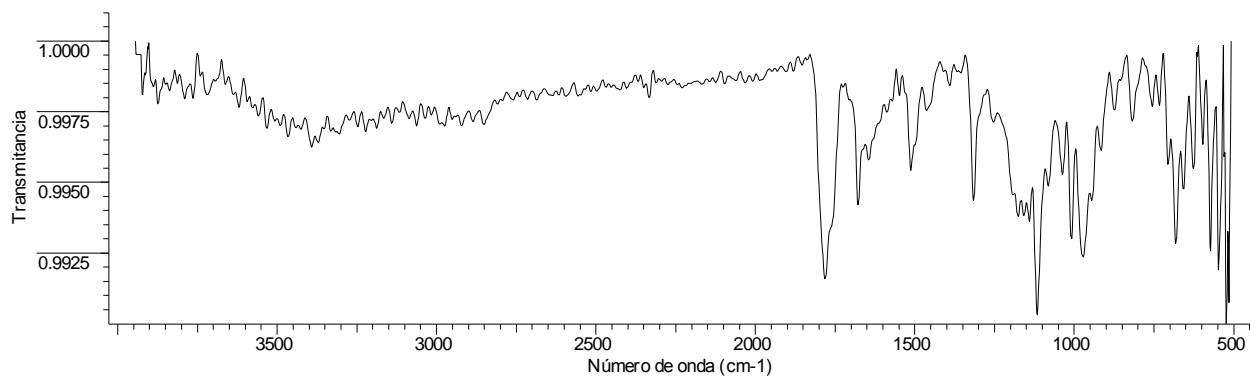


Figura 71. Espectro infrarrojo del producto de la Sultamicilina con el TOSLi01.

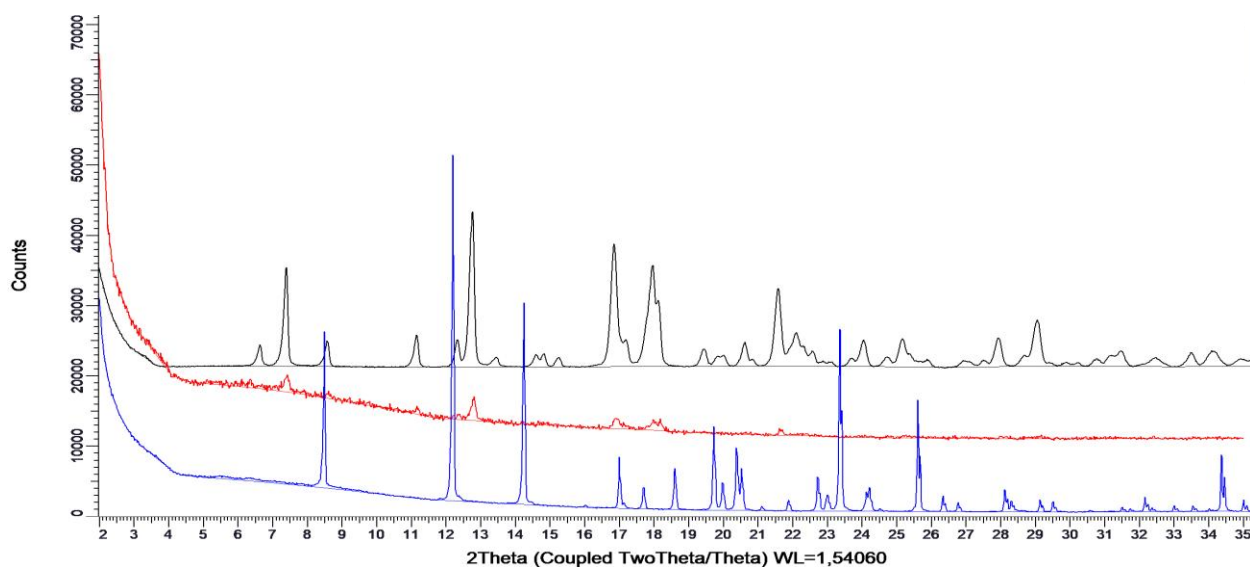


Figura 72. Patrón de polvo del producto de la sultamicilina base con TOSLi01(rojo), superpuesto con la sultamicilina base(negro) y el producto TOSLi01(azul).

## 7. Conclusiones

- Mediante síntesis mecanoquímica de 20 minutos entre el ácido *p*-toluenosulfónico con cloruro de litio se obtiene un material con varias fases cristalinas que fueron caracterizadas por difracción de polvo.
- Vía mecanoquímica entre el ácido *p*-toluenosulfónico con carbonato de litio se obtiene la sal de litio que cristaliza en una celda unidad monoclinica. con parámetros  $a = 20,8991(7)$  Å,  $b = 7,7443(3)$  Å y  $c = 5,398(4)$  Å, con  $V = 895,044$  Å<sup>3</sup> que se corresponde con una de las fases obtenidas utilizando el cloruro de litio.
- Se obtiene un complejo de litio por reacción vía húmeda del ácido con tetraborato de litio. El material cristaliza en una celda unidad celda unidad triclinica P-1, con cuatro moléculas cristalográficamente independientes y parámetros de celda  $a = 9,0519(1)$  Å,  $b = 9,9712(1)$  Å,  $c = 20,5397(3)$  Å,  $\alpha = 103.311(1)^\circ$ ,  $\beta = 90.744(1)^\circ$ ,  $\gamma = 91.336(1)$  y  $V = 1803,26(4)$  Å<sup>3</sup>.
- El complejo de litio posee la fórmula química  $C_7H_7SO_3 Li_{0.5} \cdot 0,5 H_3O \cdot 0,5 H_2O$ . y cristaliza formando una cadena lineal e infinita a lo largo del eje a.
- Vía sonoquímica no se formaron las sales de litio del *p*-TOS; sin embargo, las sales de bario se obtienen mediante este método con remanente de los materiales de partida.
- Mediante síntesis mecanoquímica de 20 minutos entre el ácido *p*-toluenosulfónico con carbonato de bario en relación 2:1 se obtiene la sal de bario que cristaliza en una celda unida monoclinica, con parámetros de celda  $a = 18,6128(42)$  Å.  $b = 7,28229(42)$  Å.,  $c = 6,3196(24)$  Å.,  $\beta = 95,1479(62)$  Å  $V = 853,161$  Å<sup>3</sup>.

- Vía mecanoquímica de 20 minutos entre el ácido *p*-toluenosulfónico con hidróxido de bario se obtiene la sal de bario que cristaliza en una celda unidad  $a=18,62821(91)$  Å.  $b=7,30653(42)$  Å.,  $c=6.31848(49)$  Å.,  $\beta=95,115879(62)$  Å  $V= 856,566$  Å<sup>3</sup>, que se corresponde con la misma fase cristalina obtenida utilizando el carbonato.
- No se obtuvo formación de cristales multicomponentes de la sultamicilina mediante mecanoquímica y vía húmeda utilizando las sales de Li y Ba obtenidas previamente.

### Referencias Bibliográficas

- Abd-El-Aziz, A. S., Carraher Jr, C. E., Pittman Jr, C. U., & Zeldin, M. (Eds.). (2005). *Macromolecules Containing Metal and Metal-Like Elements, Volume 5: Metal-Coordination Polymers* (Vol. 17). John Wiley & Sons. Pág127-128.
- Ali, H. R. H., Alhalaweh, A., Mendes, N. F. C., Ribeiro-Claro, P., & Velaga, S. P. (2012). Solid-state vibrational spectroscopic investigation of cocrystals and salt of indomethacin. *CrystEngComm*, *14*(20), 6665-6674
- Ali, M. A., Kim, H., Lee, C., Nam, H., & Lee, J. (2011). Effects of iron (III) p-toluenesulfonate hexahydrate oxidant on the growth of conductive poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) nanofilms by vapor phase polymerization. *Synthetic Metals*, *161*(13-14), 1347-1352
- Allen, F. H. (2002). The Cambridge Structural Database: a quarter of amillion crystal structures and rising. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, *58*, 380–388p
- Allinger, N. L. (1974). *Química orgânica*. Reverté. 1151-1163 Allinger, N. L. (1978). *Química orgânica* (Vol. 1). Reverte.
- Anuradha, V., Srinivas, P. V., Aparna, P., & Rao, J. M. (2006). p-Toluenesulfonic acid catalyzed regiospecific nitration of phenols with metal nitrates. *Tetrahedron letters*, *47*(28), 4933-4935.

- Aquino, M. A., Clegg, W., Liu, Q. T., & Sykes, A. G. (1995). Hexaaquatitanium (III) Tris (p-Toluenesulfonate) Trihydrate. *Acta Crystallographica Section C*, 51(4), 560-562.
- Arduini, A. L., Garnett, M., Thompson, R. C., & Wong, T. C. (1975). Magnetic and Spectral Studies on Cobalt (II) and Copper (II) Salts of Methylsulfuric, Trifluoromethylsulfuric, and Paratolylsulfuric Acids. *Canadian Journal of Chemistry*, 53(24), 3812-3819.
- Ariga, K., & Kunitake, T. (2006). Overview—What is Supramolecular Chemistry?. *Supramolecular Chemistry—Fundamentals and Applications: Advanced Textbook*, 1-6.
- Armarego, W. F., & Chai, C. L. (2013). Purification of Laboratory Chemicals. Amsterdam: Butterworth-Heinemann
- Arora, S. K., & Sundaralingam, M. (1971). The crystal and molecular structure of 4-methyl sulfonic acid (p-toluenesulfonic acid) monohydrate,  $C_7H_8SO_3 \cdot H_3O^+$ , an oxonium salt. *Acta Crystallographica Section B*, 27(7), 1293-1298.
- Baghernejad, B. (2011). Application of p-toluenesulfonic Acid (PTSA) in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry*, 15(17), 3091-3097
- Baghernejad, B. (2011). Application of p-toluenesulfonic Acid (PTSA) in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry*, 15(17), 3091-3097
- Bernhard, P., Buergi, H. B., Hauser, J., Lehmann, H., & Ludi, A. (1982). Syntheses and crystal and molecular structures of hexaaquaruthenium (II) p-toluenesulfonate and hexaaquaruthenium (III) p-toluenesulfonate,  $[Ru(H_2O)_6](C_7H_7SO_3)_2$  and  $[Ru(H_2O)_6](C_7H_7SO_3)_3 \cdot 3 H_2O$ . *Inorganic Chemistry*, 21(11), 3936-3941.

- Blake, A. J., Cole, J. M., Evans, J. S., Main, P., Parsons, S., & Watkin, D. J. (2009). *Crystal structure analysis: principles and practice* (Vol. 13). Oxford University Press. (CLEGG)
- Block, E. (2013). *Reactions of organosulfur compounds: organic chemistry: a series of monographs* (Vol. 37). Academic Press.
- Boaz, B. M., & Das, S. J. (2005). Studies on the growth and characterization of a NLO active sodium substituted lithium p-nitrophenolate single crystal. *Journal of crystal growth*, 279(3-4), 383-389. 10.1016/j.jcrysgro.2005.02.039
- Boyle, T. J., Pedrotty, D. M., Alam, T. M., Vick, S. C., & Rodriguez, M. A. (2000). *Structural diversity in lithium aryloxides, Part 2* (No. SAND2000-1434J). Sandia National Labs., Albuquerque, NM (US); Sandia National Labs., Livermore, CA (US).
- Braga, D., Grepioni, F., Lampronti, G. I., Maini, L., & Turrina, A. (2011). Ionic co-crystals of organic molecules with metal halides: A new prospect in the solid formulation of active pharmaceutical ingredients. *Crystal Growth & Design*, 11(12), 5621-5627.
- Braga, D., Maini, L., & Grepioni, F. (2013). Mechanochemical preparation of co-crystals. *Chemical Society Reviews*, 42(18), 7638-7648.
- Brooks, A. J. (2012). Synthesis of Novel Alkaline Earth Tosylate Complexes through Donor Studies.
- Bruno, I. J., Cole, J. C., Edgington, P. R., Kessler, M., Macrae, C. F., McCabe, P., ... & Taylor, R. (2002). New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 58(3), 389-397.

- Burriel Martí, F. (1994). Química analítica cualitativa, Fernando Burriel Martí, Felipe Lucena Conde, Siro Arribas Jimeno, Jesús Hernández Méndez. 720
- Byrn, S. R., Zografi, G., & Chen, X. S. (2017). *Solid-state properties of pharmaceutical materials*. John Wiley & Sons.
- Cabaleiro, S., Castro, J., Romero, J., Garcia-Vazquez, J. E. A., & Sousa, A. (2000). Hexaaquacobalt (II) bis (4-toluenesulfonate). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 56(6), iuc0000134-e250.
- Cherkupally, S. R., & Mekala, R. (2008). P-TSA catalyzed facile and efficient synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch multi-component condensation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56(7), 1002-1004
- Chow, S. F., Chen, M., Shi, L., Chow, A. H., & Sun, C. C. (2012). Simultaneously improving the mechanical properties, dissolution performance, and hygroscopicity of ibuprofen and flurbiprofen by cocrystallization with nicotinamide. *Pharmaceutical research*, 29(7), 1854-1865.
- Claesson, P., & Wallin, K. (1879). Ueber die isomeren Toluolmonosulfonsäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 12(2), 1848-1854
- Debevc, K. O., Pohar, C., & Vlachy, V. (1996). Enthalpies of dilution of alkaline and alkaline earth-toluenesulfonates. *Journal of solution chemistry*, 25(8), 787-795.
- Coates, G. E., Green, M. L. H., Powell, P., & Wade, K. (1982). Principles of Organometallic Chemistry (Methuen, London, 1968). *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 22-24.
- Desiraju, G. R. (2013). Crystal engineering: from molecule to crystal. *Journal of the American Chemical Society*, 135(27), 9952-9967.

- Desiraju, G. R. (1995). Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 34(21), 2311-2327.
- Desiraju (University of Hyderabad) and Thomas Steiner (Freie Universität Berlin). Oxford University Press: Oxford and New York. 1999. xiv+ 507 pp. ISBN 0-19-850252-4.
- De Wolff, P. D. (1968). A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. *Journal of Applied Crystallography*, 1(2), 108-113.
- Dexter, D. D. (1971). The crystal and molecular structure of p-toluene sulfonic acid monohydrate. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, 134(1-6), 350-359.
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A., & Puschmann, H. (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, 42(2), 339-341.
- Dougherty, D. A. (2012). The cation- $\pi$  interaction. *Accounts of chemical research*, 46(4), 885-893.
- Efremova, O. A., Vorotnikov, Y. A., Brylev, K. A., Vorotnikova, N. A., Novozhilov, I. N., Kuratieva, N. V., ... & Shestopalov, M. A. (2016). Octahedral molybdenum cluster complexes with aromatic sulfonate ligands. *Dalton Transactions*, 45(39), 15427-15435
- Etter, M. C., MacDonald, J. C., & Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Crystallographica Section B*, 46(2), 256-262.].
- Ferko, P. J., Withers, J. R., Nguyen, H., Allison, C., Ema, J., Ema, T., ... & Holmes, S. M. (2017). Synthesis and characterization of first row transition metal p-toluenesulfonate complexes and chains. *Polyhedron*, 123, 344-352.

- Fleischman, S. G., Kuduva, S. S., McMahon, J. A., Moulton, B., Bailey Walsh, R. D., Rodríguez-Hornedo, N., & Zaworotko, M. J. (2003). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. *Crystal Growth & Design*, 3(6), 909-919.
- Fukte, S. R., Wagh, M. P., & Rawat, S. (2014). Coformer selection: An important tool in cocrystal formation. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(7), 9-14.
- Furukawa, N., & Fujihara, H. (1991). Acidity, hydrogen bonding and metal complexation of sulfonic acids and derivatives. *Sulphonic Acids, Esters and their Derivatives (1991)*, 261-281
- García Cuesta, M. D. C. (2014). Determinación estructural mediante difracción de rayos X de polvos de compuestos de interés farmacológico, usando técnicas de "espacio directo".
- Gasser, G., & Metzler-Nolte, N. (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current opinion in chemical biology*, 16(1-2), 84-91.
- Gauglitz, G., & Vo-Dinh, T. (Eds.). (2002). *Handbook of Spectroscopy: Volume 1 and 2*. Wiley VCH.
- Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The nature of the hydrogen bond: outline of a comprehensive hydrogen bond theory* (Vol. 23). Oxford University Press.
- Giron, D., Goldbronn, C., Mutz, M., Pfeffer, S., Piechon, P., & Schwab, P. (2002). Solid state characterizations of pharmaceutical hydrates. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 68(2), 453-465

- Guidance, D. (2016). Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry. *US Dept. of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Rev, 1.*
- Haynes, J. S., Sams, J. R., & Thompson, R. C. (1981). Synthesis and structural studies of iron (II) and iron (III) sulfonates. *Canadian Journal of Chemistry*, 59(4), 669-678.
- Hecht, E. (2002). Optics, 4th. *International edition, Addison-Wesley, San Francisco*, 3, 2.
- Herbst-Irmer, R., Spek, A., Schneider, T., & Sawaya, M. (2006). *Crystal Structure Refinement: A crystallographer's guide to Shelxl* (Vol. 8). Oxford University Press.
- Hurlé, A. D. G., Suárez, A. M. (2004). Avances en tecnología farmacéutica. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia, 69-71.
- ICDD (2012). PDF-4/Organics 2012 (Database), edited by S. Kabekkodu, International Centre for Diffraction Data, Newtown Square, PA, USA
- Jantsch, G., & Meckenstock, K. (1929). Über Chrom (III)-p-toluolsulfonate. *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, 52(1), 169-184.,
- Cr(III) Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) *p*-tolylsulhates Kapila, V. P., Kapila, B., & Kumar, S. (1991). Chemistry of substituted sulphuric acids: Part XX-Transition metal *p*-tolylsulphates and their complexes.
- Junlong, G., Kai, L., & Wenlei, G. (6 de Octubre de 2016). *Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Patente n° WO2016155560A1.*

- Karki, S., Friščić, T., Fabian, L., Laity, P. R., Day, G. M., & Jones, W. (2009). Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: new compressible forms of paracetamol. *Advanced materials*, *21*(38-39), 3905-3909.
- Khan, M., Enkelmann, V., & Brunklaus, G. (2010). Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals: application of methyl paraben as molecular hook. *Journal of the American Chemical Society*, *132*(14), 5254-5263.
- Koltunova, T., Samsonenko, D., Dybtsev, D., & Fedin, V. (2017). Lithium carboxylate coordination polymers based on trimesic acid. *Journal Of Structural Chemistry*, *58*(5), 1048-1055. doi:10.1134/S0022476617050274
- Kosumi, K., Fukuda, T., & Sasaki, M. (2012). *U.S. Patent Application No. 13/517,022*.
- Kumar, S., Gupta, S. K., & Sharma, S. K. (1983). Thermal analyses of Mn (RSO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hydrates and pyridine complexes (R= CH<sub>3</sub>, p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). *Thermochimica acta*, *71*(1-2), 193-197.
- Le Bail, A. (2005). Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. *Powder Diffraction*, *20*(4), 316-326.
- Lehn, J. M. (2006). From molecular to supramolecular chemistry. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, 1-9.
- Lehn, J. M. (1987).: Jean-Marie Lehn - Nobel Lecture: Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives: Molecules - Supermolecules - Molecular Devices". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 19 Jan 2018.  
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1987/lehn-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/lehn-lecture.html)

- Mahindaratne, M. P., & Wimalasena, K. (1998). Detailed characterization of p-toluenesulfonic acid monohydrate as a convenient, recoverable, safe, and selective catalyst for alkylation of the aromatic nucleus. *The Journal of Organic Chemistry*, 63(9), 2858-2866
- Martins, F. T., Bonfilio, R., De Araújo, M. B., & Ellena, J. (2012). Lamivudine salts with improved solubilities. *Journal of pharmaceutical sciences*, 101(6), 2143-2154.
- Martins, F. T., Cruz Jr, J. W., Derogis, P. B., Santos, M. H. D., Veloso, M. P., Ellena, J., & Doriguetto, A. C. (2007). Natural polyprenylated benzophenones: keto-enol tautomerism and stereochemistry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18(8), 1515-1523.
- McMurray, J. (2008). Química orgánica. 7ma. Edición. Cengage Learning. 669
- Mighell, A. D.; Hubbard, C. R.; Stalick, J. K. (1981). *NBS\* AIDS80: A FORTRAN Program for Crystallographic Data Evaluation*. NATIONAL STANDARD REFERENCE DATA SYSTEM,. Tomado de: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/GOVPUB-C13-e36ce9bb29fbcf87ce19f69020add257/pdf/GOVPUB-C13-e36ce9bb29fbcf87ce19f69020add257.pdf>
- Mohammad, M. A., Alhalaweh, A., & Velaga, S. P. (2011). Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. *International journal of pharmaceutics*, 407(1-2), 63-71.
- Norwood, S., & Sauls, T. (25 de Marzo de 1958). *EEUU Patente n° US2828333A*.
- Ohki, Y., Suzuki, Y., Takeuchi, T., & Ouchi, A. (1988). The Crystal and Molecular Structure of Scandium (III), Yttrium (III), and Some Lanthanoid (III) p-Toluenesulfonates, [Sc (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>](C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>)· 2H<sub>2</sub>O and [M (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>](C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>)· 3H<sub>2</sub>O (M= Y, Sm, Gd, Dy, Ho, Er, Yb); and Yttrium (III) and Dysprosium (III) 2-

- Naphthalenesulfonates,  $[M(C_{10}H_7SO_3)_2(H_2O)_6](C_{10}H_7SO_3) \cdot 3H_2O$  (M= Y, Dy). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 61(2), 393-405.
- Pan, B., Zhang, Q., Meng, F., Li, X., Zhang, X., Zheng, J., ... & Chen, J. (2005). Sorption enhancement of aromatic sulfonates onto an aminated hyper-cross-linked polymer. *Environmental science & technology*, 39(9), 3308-3313
- Patnala, R. C. M., Khagga, M., Bhavani, R., & Bhavani, V. (2017). Novel Salt of Tinidazole with Improved Solubility and Antibacterial Activity. *ORIENTAL JOURNAL OF CHEMISTRY*, 33(1), 490-499.
- Parker, S. F., & Zhong, L. (2018). Vibrational spectroscopy of metal methanesulfonates: M= Na, Cs, Cu, Ag, Cd. *Royal Society open science*, 5(4), 171574
- Parmar, V. K., & Shah, S. A. (2013). Hydrochloride salt co-crystals: preparation, characterization and physicochemical studies. *Pharmaceutical development and technology*, 18(2), 443-453.
- Perlstein, J. (2001). The Weak Hydrogen Bond In Structural Chemistry and Biology (International Union of Crystallography, Monographs on Crystallography, 9) By Gautam R.
- Rui, G., & Zhang, W. (2018, Enero 9). *China Patent No. CN206858475U*.
- Scheffler, M., Tkatchenko, A., Rinke, P., & Weg, F. (2012). Theoretical material science. *Fritz Haber Institute of the Max Planck Society, Berlin Google Scholar*.
- Shan, H., Shen, Y., Luo, Y., Letellier, P., & Lynch, M. (5 de Febrero de 2015). *Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Patente n° WO2015013903A1*.

- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Nieman, T. A. (2001). *Principios de análisis instrumental* (No. 543.4/. 5). McGraw-Hill Interamericana de España
- Smart, L. E., & Moore, E. A. (2016). *Solid state chemistry: an introduction*. CRC press.
- Soldatov, D. V., & Terekhova, I. S. (2005). Supramolecular chemistry and crystal engineering. *Journal of Structural Chemistry*, 46(1), S1-S8.
- Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular Chemistry*, ; Jhon Wiley & Sons. Inc.: West Sussex, UK.
- Sun, Z. L. (2005). Characteristics of thermal decomposition products of rare earth, alkali earth metal and transition metal p-toluenesulfonates. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 79(3), 731-735.
- Suri, S., Kashyap, T., & Singh, N. (11 de Enero de 2007). *Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Patente n° WO2007004239A1*.
- Suriñach, S., Baró, S., Bordas, S., Clavaguera, N., & Clavaguera-Mora, M. T. (1992). La calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la Ciencia de Materiales. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 1992, vol. 31, num. 1, p. 11-17.
- Swapna, B., Maddileti, D., & Nangia, A. (2014). Cocrystals of the tuberculosis drug isoniazid: polymorphism, isostructurality, and stability. *Crystal Growth & Design*, 14(11), 5991-6005.
- Tiekink, E. R., & Zukerman-Schpector, J. (2012). *The importance of PI-interactions in crystal engineering: Frontiers in crystal engineering*. John Wiley & Sons.

- Torvisco, A., & Ruhlandt-Senge, K. (2013). Heavy alkaline-earth metal organometallic and metal organic chemistry: Synthetic methods and properties. In *Alkaline-Earth Metal Compounds*(pp. 1-27). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Volk, B., Lukács, G., Varga, Z., Márványos, E., Virág, A., Gregor, T., . . . Dancsó, A. (4 de Julio de 2017). *México Patente n° MX2016015420*.
- Wang, L., Zhao, L., Liu, M., Liu, F., Xiao, Q., & Hu, Z. (2012). Three-dimensional supramolecular architecture based on 4, 4'-methylene-bis (benzenamine) and aromatic carboxylic acid guests: Synthons cooperation, robust motifs and structural diversity. *Science China Chemistry*, 55(12), 2523-2531.
- Wang, M., Song, Z., Gong, H., & Jiang, H. (2008). Synthesis of 1, 1-Diacetates using a New Combined Catalytic System: Copper p-Toluenesulfonate/HOAc. *Synthetic Communications*, 38(6), 961-966
- Weyna, D. R., Cheney, M. L., Shan, N., Hanna, M., Zaworotko, M. J., Sava, V., ... & Sanchez-Ramos, J. R. (2012). Improving solubility and pharmacokinetics of meloxicam via multiple-component crystal formation. *Molecular pharmaceutics*, 9(7), 2094-2102.
- Whitesides, G. M., Simanek, E. E., Mathias, J. P., Seto, C. T., Chin, D., Mammen, M., & Gordon, D. M. (1995). Noncovalent synthesis: using physical-organic chemistry to make aggregates. *Accounts of Chemical Research*, 28(1), 37-44.
- Wiles, D. B., & Young, R. A. (1981). A new computer program for Rietveld analysis of X-ray powder diffraction patterns. *Journal of Applied Crystallography*, 14(2), 149-151.
- Wistrand, L. G. (2001). Silver (I) p-Toluenesulfonate. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.

- Wu, J. C., Wang, B. H., Zhang, D. L., Song, G. F., Yuan, J. T., & Liu, B. F. (2001). Production of p-toluenesulfonic acid by sulfonating toluene with gaseous sulfur trioxide. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 76(6), 619-623. 10.1002/jctb.425
- Xiangming, H., Huiqiang, M., & Yulu, W. (2007). p-TsOH catalyzed synthesis of 2-arylsubstituted benzimidazoles. *Arkivoc*, 13, 150-154.
- Xini, Z., Zhigang, X., & Tao, Z. (21 de Julio de 2017). *China Patente n° CN106967061*.
- Yamashita, Y., Tsubogo, T., & Kobayashi, S. (2018). Chiral Alkaline Earth Metal Complexes in Asymmetric Catalysis. *Chiral Lewis Acids*, 121-145.
- Yoder, C. H. (1977). Teaching ion-ion, ion-dipole, and dipole-dipole interactions. *Journal of Chemical Education*, 54(7), 402.10.1021/ed054p402
- Yoldas, B. E. (1977). Preparation of glasses and ceramics from metal-organic compounds. *Journal of Materials Science*, 12(6), 1203-1208.
- Zambrano Arévalo, A. M. *Aproximación conceptual al análisis térmico y sus principales aplicaciones* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá).