

# **UNIVERSIDAD DE SONORA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**

## **Síntesis y Caracterización de Materiales Multi- componentes a Partir de Aminoácidos con Ácidos Carboxílicos.**

**TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA**

**Que para obtener el Título de**

**QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO**

**Presenta:**

**Terán Reprieto Martha Eduwiges**

# Repositorio Institucional UNISON



**“El saber de mis hijos  
hará mi grandeza”**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## APROBACIÓN

Los miembros del jurado designado para revisar la Tesis Profesional de Martha Eduwiges Terán Reprieto la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico.

Javier Hernández P

**Dr. Javier Hernández Paredes**  
**Presidente**

VIVIANA REYES M

**Dra. Viviana Reyes Márquez**  
**Secretario**

Maria Rosa Estela Lerma Maldonado

**M. en C. María Rosa Estela Lerma Maldonado**  
**Vocal**

Oralia Orduño Fragoza

**M. en C. Oralia Orduño Fragoza**  
**Suplente**

## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a mis padres, Emilia Reprieto García y Ramón Terán Moreno que me han dado todo su amor, apoyo y comprensión, así como mis hermanos y demás familiares.

A mis amigos, Berenice Patrón, Kassim Mendoza, Michelle Valencia, Samara Bojórquez, entre otros, que han estado junto a mí todo este tiempo y han sido de gran ayuda durante mi estancia en la universidad y con los que he vivido experiencias grandiosas. Espero seguir teniendo su amistad durante mucho tiempo a pesar todo. Los quiero mucho y saben que tienen mi admiración y cariño.

A José Antonio Breton, que ha tenido mucha fe en mí y nunca se ha cansado de estar junto a mí en todo este tiempo, sabes lo mucho que significas para mí, gracias por todo el apoyo, atención y amor que me has brindado. Espero estar todos los años que siguen junto a ti.

A los profesores del Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad de Sonora, que me enseñaron todo lo que sé.

Al Departamento de Física de la UNISON, por apoyar al proyecto y permitir todas las facilidades. Así como al Coordinador del Posgrado en Nanotecnología, el Dr. Mario Enrique Álvarez Ramos por el acceso a los laboratorios del Posgrado de Nanotecnología, y su ayuda con las mediciones y análisis de las propiedades ópticas no-lineales. Al Dr. Roberto C. Carrillo Torres por su valiosa asistencia técnica. También al Dr. Rogerio R. Sotelo Mundo por permitir el acceso al Difractómetro D8 Quest y colaboración en la discusión de resultados. Dra. Hilda E. Esparza Ponce (Centro de Investigación en Materiales Avanzados) por su valioso apoyo con la difracción de rayos-X de polvos y análisis térmicos DTA-TGA.

En especial agradezco a mi director de tesis Dr. Javier Hernández Paredes, por todo su apoyo y paciencia, así como las facilidades que me ha brindado para realizar esta tesis. A la Dra. Viviana Reyes Márquez por su asesoramiento. Así como a mis sinodales, la M.C. Oralia Orduño Fragoza y la M.C. Rosa Estela Lerma Maldonado por aceptar ser parte de mi jurado.

Por último, agradezco al proyecto de infraestructura CONACYT INFR-2014-01-225455, "Fortalecimiento a la infraestructura para estudio de biomoléculas con potencial de innovación mediante difracción de rayos X de monocristal" por el apoyo para la adquisición del difractómetro Bruker D8 Quest de monocristal y a CIAD por el mantenimiento y operación del equipo. También agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por financiar el proyecto (Apoyo No. 132856).

## CONTENIDO

	<b>Página</b>
Formato de Aprobación	2
Agradecimientos y Dedicatorias.	3
Contenido.	4
Abreviaturas.	6
Lista de Tablas	8
Lista de Figuras.	9
Resumen.	13
Introducción.	14
Objetivos	16
Objetivo General.	16
Objetivos Particulares.	16
Antecedentes.	17
Óptica No Lineal.	17
Aminoácidos.	19
Definición.	19
Características Físicas y Químicas.	20
Clasificación.	22
Quiralidad Molecular y Enantiómeros.	26
Importancia de los Aminoácidos.	27
Materiales Moleculares.	28
Definición.	28
Características.	28
Propiedades Físicas y Químicas.	29
Tipos y Aplicaciones.	30
Enlace de Hidrógeno.	30
Definición, Clasificación y Características.	30
Importancia del Enlace de Hidrógeno.	33
Otros Tipos de Interacciones Débiles.	34
Interacción Cation- $\pi$ .	34
Interacción $\pi$ - $\pi$ .	34
Interacción CH $\cdots\pi$ .	35
Interacciones de van der Waals.	36

Espectro Electromagnético.	36
Espectroscopía Infrarroja.	37
Modos de Vibración.	39
Materiales y Métodos.	43
Equipo.	43
Metodología.	44
Molienda Mecánica.	44
Análisis por Espectroscopía Infrarroja.	44
Pruebas de Solubilidad.	44
Co-cristalización por el Método de Evaporación de Soluciones.	45
Microscopía Óptica.	45
Difracción de Rayos-X.	45
Generación del Segundo Armónico (GSA).	45
Resultados y Discusión.	46
Sistema L-Histidina con Ácido 4-Nitrobenzoico (LH4NB).	49
Análisis por Espectroscopía Infrarroja (IR).	49
Fotografías de Cristales de LH4NBE Obtenidas por Medio de Microscopía Óptica.	52
Análisis por Difracción de Rayos-X.	55
Estructura Cristalina de L-Histidina Forma I (monoclínica).	55
Estructura Cristalina de L-Histidina Forma II (ortorrómbica).	61
Estructura Cristalina del Ácido 4-nitrobenzoico.	67
Estructura Cristalina de L-Histidina con Ácido 4-nitrobenzoico (LH4NBE).	77
Generación del Segundo Armónico (GSA).	85
Conclusiones.	86
Bibliografía.	87
Anexo	91

## ABREVIATURAS

Conceptos	Abreviatura
4-hidroxi-L-prolina-L-acido tartárico	HPTA
Ácido 4-nitrobenzoico	4-ANB
Ácido 4-nitrobenzoico aniónica	4-NBA <sup>-</sup>
Ácido piridina-2,5-dicarboxílico	2,5-PDA
Centímetros	Cm
Constante de Planck	<i>h</i>
Dihidrógeno fosfato de potasio	KDP
Dimetilsulfóxido	DMSO
Espectroscopía infrarroja	IR
Fosfito de L-prolina	(L-ProH) H <sub>2</sub> PO <sub>3</sub>
Generación del segundo armónico	GSA
Glicina-nitrato de sodio	GSN
Hertz	Hz
L-alanina-alaninium	LAAN
L-alanina-nitrato de sodio	LASN
L-arginina-L-ácido-L-tartarico	LALT
L-arginina <i>p</i> -nitrobenzoato monohidratado	LANB
L-histidina catiónica	L-His <sup>+</sup>
L-histidina con ácido 4-nitrobenzoico	LH4NBE
L-histidinium 2-nitrobenzoato	LH2NB
Longitud de onda	$\lambda$
L-prolina-nitrato de sodio	LPSN
Micrómetro	$\mu m$

Óptica no-lineal	ONL
Punto isoeléctrico	PI
Sulfato de L-histidina	L-hist-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Sulfato de L-histidina hidratado	2L-hist-2H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -3H <sub>2</sub> O
Transmitancia	% T
Velocidad de la luz	C

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>		<b>Página</b>
1.	Enlaces D-H...A clasificados por su intensidad.	31
2.	Importantes modos de estiramientos y sus frecuencias en IR.	42
3.	Aminoácidos utilizados para los experimentos	43
4.	Ácidos carboxílicos utilizados en los experimentos	43
5.	Métodos de Preparación de Materiales Multi-componentes y su resultado de cambios en IR.	46
6.	Frecuencias seleccionadas de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) y sus asignaciones para 4-ANB, L-histidina y LH4NBE.	52
7.	Datos cristalográficos de L-histidina forma monoclinica.	55
8.	Datos cristalográficos de L-histidina forma ortorrómbica.	61
9.	Datos cristalográficos del ácido 4-nitrobenzoico.	67
10.	Datos cristalográficos de L-histidina con ácido 4-nitrobenzoico.	77

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Representación esquemática del fenómeno de GSA.	18
2.	Estructura general de un aminoácido.	20
3.	Formas iónicas que adopta un aminoácido.	21
4.	Aminoácidos apolares alifáticos.	23
5.	Aminoácidos aromáticos	23
6.	Aminoácidos polares sin carga	24
7.	Aminoácidos polares cargados positivamente o básicos	25
8.	Aminoácidos polares cargados negativamente o ácidos	25
9.	Enantiómeros de alanina	26
10.	Ejemplo de enlace peptídico	27
11.	Ejemplo de un material molecular.	28
12.	Ejemplos de enlaces de hidrógeno.	30
13.	Ejemplos de enlaces de hidrógeno: a) donador bifurcado, b) aceptor bifurcado, c) trifurcado y d) tres centros bifurcados.	33
14.	Geometrías de las interacciones $\pi$ - $\pi$ : a) cara-cara y b) borde-cara	35
15.	Descripción gráfica del espectro electromagnético	36
16.	Región infrarroja dividida en sus tres regiones: próximo, medio y lejano	38
17.	Ejemplo de un espectro IR tomado en el aminoácido L-valina	38
18.	Vibración de tensión	39
19.	Vibración de tensión simétrica y asimétrica	40
20.	Tipos de vibraciones de flexión.	41
21.	Espectro IR de ácido 4-nitrobenzoico, L-histidina y LH4NBE.	51
22.	Cristal de LH4NBE observadas a. a) 31x y b) 57x	53
23.	Cristal de LH4NBE visto a 31x	53
24.	Cristal de LH4NBE visto a 57x.	54
25.	Cristal de LH4NBE visto a 75x.	54
26.	Celda unitaria de L-histidina ( $P2_1$ ).	55
27.	Unidad asimétrica de L-histidina ( $P2_1$ ).	56

28.	Imagen de la molécula de L-histidina ( $P2_1$ ) mostrando ángulos de rotación de: a) del grupo $-\text{COO}^-$ y b) del grupo $-\text{NH}_3^+$ , con respecto al plano del anillo de imidazol.	56
29.	Ángulos internos del anillo imidazol en L-histidina ( $P2_1$ ).	57
30.	Longitudes de enlace entre los átomos del anillo imidazol L-histidina ( $P2_1$ ).	58
31.	Enlace de hidrógeno intramolecular N-H...N en la molécula de L-histidina ( $P2_1$ ).	58
32.	Cadenas infinitas de L-histidina ( $P2_1$ ) formadas a partir de enlaces de hidrógeno N-H...O a lo largo del eje $c$ en la estructura monoclinica.	59
33.	Cadenas helicoidales de L-histidina ( $P2_1$ ) formadas a lo largo del eje $b$ en la estructura monoclinica	60
34.	Cadenas de L-histidina ( $P2_1$ ) a lo largo de los ejes $a$ y $c$ en la estructura monoclinica.	60
35.	Celda unitaria de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).	61
36.	Unidad de asimétrica de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).	62
37.	Imagen de la molécula de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ) mostrando ángulos de rotación de: a) del grupo $-\text{COO}^-$ y b) del grupo $-\text{NH}_3^+$ , con respecto al plano del anillo de imidazol.	63
38.	Ángulos internos del anillo imidazol de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).	64
39.	Longitudes de enlace entre los átomos del anillo imidazol de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).	64
40.	Enlace de hidrógeno intramolecular N-H...N en la molécula de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).	65
41.	Cadenas infinitas de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ) formadas a partir de enlaces de hidrógeno N-H...O a lo largo del eje $c$ en la estructura ortorrómbica.	65
42.	Cadenas infinitas N-H...O de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ) formadas a lo largo del eje $a$ en la estructura ortorrómbica	66
43.	Cadenas de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ) a lo largo del eje $b$ en la estructura ortorrómbica.	67
44.	Celda unitaria del ácido 4-nitrobenzoico ( $A2/a$ )	68

45.	Unidad asimétrica de ácido 4-nitrobenzoico (A2/a)	68
46.	Ángulos de rotación de los grupos a) $-\text{NO}_2$ y b) $-\text{COOH}$ con respecto al plano del anillo aromático de 4-ANB (A2/a)	69
47.	Ángulos internos del anillo aromático en la molécula de 4-ANB (A2/a).	70
48.	Distancias C-C dentro del anillo aromático de 4-ANB (A2/a).	70
49.	Dímeros de moléculas de 4-ANB (A2/a)	71
50.	a) Distancia del enlace $\text{N1}\cdots\text{O4}$ , b) plano y ángulo de enlace $\text{N1}\cdots\text{O4}$ , ambas entre moléculas casi perpendiculares de 4-ANB.	71
51.	Red escalonada de las moléculas de 4-ANB hecha por la combinación de los enlaces $\text{O1}-\text{H1}\cdots\text{O2}$ y $\text{N1}\cdots\text{O4}$ .	72
52.	Enlace intermolecular de $\text{C2}-\text{H2}\cdots\text{O4}$ en la estructura 4-ANB.	73
53.	Enlace intermolecular de $\text{C3}-\text{H3}\cdots\text{O3}$ en la estructura del ácido 4-nitrobenzoico.	73
54.	Unión de cadenas escalonadas por medio de los enlaces $\text{C2}-\text{H2}\cdots\text{O4}$ y $\text{C3}-\text{H3}\cdots\text{O3}$ en la estructura del 4-ANB.	74
55.	Unión del enlace $\text{C5}-\text{H4}\cdots\text{O1}$ en la estructura de 4-ANB.	74
56.	Enlace intermolecular en 4-ANB de $\text{C6}-\text{H5}\cdots\text{O2}$ vista de manera lateral.	75
57.	Formación de red de moléculas de 4-ANB por medio del enlace $\text{C3}-\text{C7}$ y la interacción $\text{C7}-\text{O1}$ .	76
58.	Formación de red de moléculas de 4-ANB por medio de la interacción $\text{N1}-\text{O4}$ a lo largo del eje b y c de la celda unitaria.	76
59.	Estructura cristalina de 4-ANB vista en a) perpendicular al plano <i>bc</i> ; b) en la dirección [110].	77
60.	Celda unitaria de LH4NBE ( $P2_12_12_1$ ).	78
61.	Unidad asimétrica de LH4NBE.	78
62.	Ángulo entre la molécula de L-Hist <sup>+</sup> y 4-ANB <sup>-</sup> .	79
63.	Ángulos internos de los anillos de a) imidazol y b) fenólico del compuesto LH4NBE	80
64.	Longitudes de enlace de los anillos de a) imidazol y b) fenólico del compuesto LH4NBE.	81

65.	Cadenas helicoidales de L-Hist <sup>+</sup> a lo largo del eje cristalográfico <i>b</i>	82
66.	Cadenas lineales de L-Hist <sup>+</sup> a lo largo del eje cristalográfico <i>a</i> .	82
67.	Moléculas de L-Hist <sup>+</sup> enlazadas a 4-NBE <sup>-</sup> vecinas a través de enlaces N-H...O.	83
68.	Unión de L-Hist <sup>+</sup> con 4-ANB <sup>-</sup> por medio del enlace N3-H3...O3	83
69.	Cadenas en forma de zig-zag debidas a la interacción entre O5...O6 vistas de forma: a) frontal y b) lateral	84
70.	Empaquetamiento molecular de LH4NBE	84
71.	Señal GSA detectada del co-cristal LH4NBE	85

## RESUMEN

Actualmente el desarrollo de tecnología por medio de la óptica no-lineal (ONL) nos permite diseñar materiales moleculares cuya característica principal sea la gran capacidad de interactuar con la luz, esto con el fin de generar mecanismos apropiados que almacenen y transmitan información empleados en las áreas de telecomunicaciones y procesamiento de señal.

Entre los compuestos utilizados para sintetizar este tipo de materiales se encuentran los aminoácidos y compuestos inorgánicos cristalinos que han dado origen a multi-componentes que producen importantes propiedades ONL.

El presente proyecto consistió en obtener diversos sólidos cristalinos, por medio de la combinación de aminoácidos con compuestos que contenían grupo o grupos carboxilo, siendo sintetizados por medio de molienda mecánica asistida y cristalizados utilizando la técnica de evaporación de solventes. Mientras que para su caracterización, las técnicas empleadas fueron: espectroscopia infrarroja (IR), microscopia óptica (MO) y difracción de rayos-X, así como la técnica de Kurtz-Perry para observar la generación del segundo armónico (GSA) del material.

Los resultados nos permitieron obtener un nuevo multi-componente, LH4NBE, el cual fue originado a partir de L-histidina y ácido 4-nitrobenzoico, y presentó una ONL escasa atribuida principalmente al laser incidido sobre la muestra.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el campo de la óptica no lineal (ONL) está demandando el desarrollo de nuevos materiales que presenten fuerte interacción con la luz. Por esta razón, existe una tendencia en diseñar materiales que presenten esta característica. El propósito es lograr la construcción de dispositivos útiles para almacenar y transmitir información con aplicación en las telecomunicaciones y el procesamiento de señal (Wu y col., 2003), la manufactura de interconexiones ópticas, la creación de láseres de estado sólido, así como en la caracterización de materiales mediante espectroscopía de alta resolución láser (Pal y col., 2003).

En lo particular, existe una tendencia en estudiar los materiales moleculares para este propósito, ya que un buen número de ellos poseen como característica general la presencia de nubes electrónicas fácilmente polarizables, propiedad que favorece la respuesta ONL (Bosshard y col., 1995). Por tal motivo, se han sintetizado materiales basados en aminoácidos combinados con compuestos inorgánicos cristalinos. Algunos de estos materiales han presentado buenas propiedades ONL, por ejemplo, el material glicina-nitrato de sodio (GSN) presentó propiedades ONL comparado con el dihidrógeno fosfato de potasio (KDP) (Hernández y col., 2008). Posteriormente se han obtenido otros cristales basados en aminoácidos que también probaron ser potenciales candidatos para aplicaciones en la ONL, tal es el caso de L-prolina-nitrato de sodio (LPSN) el cual presentó una eficiencia pobre para la GSA comparado con GSN y L-alanina-nitrato de sodio (LASN), debido a su estructura cristalina (Hernández y col., 2015). Con este tipo de investigaciones se puede observar que hay un futuro prometedor en esta área de estudio, sin embargo, existe aún un gran número de posibilidades de combinar los aminoácidos con moléculas orgánicas para diseñar estructuras con arreglos cristalinos no-centrosimétricos y que muestren propiedades ONL.

Por otra parte, el polimorfismo es una característica común de un gran número de materiales orgánicos en estado cristalino que influye en las propiedades de los materiales. Este fenómeno no solo es un factor importante que se debe considerar en la industria farmacéutica, sino también en el desarrollo de nuevos materiales orgánicos cristalinos con propiedades ONL.

Es conocido que conforme más materiales son caracterizados estructuralmente, más estructuras polimórficas aparecen con propiedades ópticas únicas que se ve en gran medida afectadas con relación a la distribución de las unidades moleculares dentro de la celda cristalina.

A través de métodos de co-cristalización es posible estabilizar moléculas en distintos arreglos cristalinos, de esta forma es viable obtener materiales con diferente punto de fusión,

solubilidad, etc. de particular interés y que además es el enfoque del presente proyecto; co-cristalizar aminoácidos con moléculas con potenciales propiedades ópticas permitirá modificar y optimizar sus propiedades.

La co-cristalización ha sido ampliamente utilizada con el propósito de desarrollar nuevos materiales moleculares a partir de sistemas orgánicos basados en enlaces de hidrógeno, en los cuales, es posible controlar la posición de los átomos de hidrógeno y de esta forma crear por completo un nuevo material molecular con una distinta estructura.

Por tales motivos y con base en la tendencia mundial de desarrollar y caracterizar nuevos materiales con potenciales propiedades ONL para su aplicación en la optoelectrónica (área que promete desarrollar las telecomunicaciones, procesamiento de señal, medicina, etc), surge este proyecto que sin duda dará como resultado bases para explorar con mayor detalle esta gama de materiales.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Obtener nuevas fases solidas cristalinas de materiales multi-componentes (basados en aminoácidos con ácidos carboxílicos) a través de diferentes rutas de cristalización, así como su posterior caracterización.

### **Objetivos Particulares**

1. Sintetizar los materiales multi-componentes, a partir de aminoácidos con ácidos carboxílicos, por medio de la técnica de molienda mecánica o molienda mecánica asistida y cristalización por evaporación de solventes.
2. Caracterizar las muestras obtenidas mediante las técnicas de espectroscopía infrarroja (IR), difracción de rayos-X, microscopia óptica (MO) y generación del segundo armónico (GSA).
3. Analizar y describir un nuevo multi-componente.

## ANTECEDENTES

### Óptica no-Lineal

En la actualidad, la ONL, está teniendo una importante participación en la ciencia y la tecnología de la fotónica y la optoelectrónica. En estas áreas, los procesos ONL proveen la clave del funcionamiento de conversión de frecuencias e interruptores ópticos. La ONL se enfoca en estudiar los fenómenos que ocurren como consecuencia de la modificación de las propiedades ópticas en los materiales por la interacción luz – materia (Boyd, 2008). Sin embargo, estos fenómenos no son evidentes cuando la fuente de luz es poco intensa o dispersa, por lo que es necesario el uso de fuentes de luz láser para que los fenómenos sean perceptibles.

Los fenómenos ONL ocurren cuando la respuesta de los materiales a un campo óptico aplicado depende de una manera no-lineal a la fuerza del campo óptico, en otras palabras, la ONL es la rama de la óptica que describe el comportamiento de la luz en medios donde la polarización de este responde de una forma no-lineal al campo eléctrico de la luz (Verbiest y col., 2009).

El estudio de la ONL comienza a partir de la observación de la GSA por Peter A. Franken y colaboradores en 1961 (Gibbs y col., 1999), la cual sucedió poco después de la aparición del primer laser (Theodore H. Maiman en 1960) (Twones, 2003). Es precisamente que gracias al desarrollo de los dispositivos láser fue posible obtener fuentes de luz con intensidades suficientemente altas para lograr observar los fenómenos ONL.

Como ya se mencionó anteriormente, dentro de los fenómenos ONL tenemos la GSA. Este fenómeno es un proceso, en el cual, la luz que incide sobre un medio material es afectada por la interacción con el mismo de tal manera que la luz que sale del medio presenta el doble de la frecuencia de la luz incidente. Dicho de otra manera, dos fotones –unidad básica de luz– que poseen una determinada energía  $E_1=h\nu$ , y que actúan en un medio no-lineal, se combinan de manera efectiva dando lugar a “nuevos fotones” con el doble de la energía  $E_2=2h\nu$  (ver Figura 1).

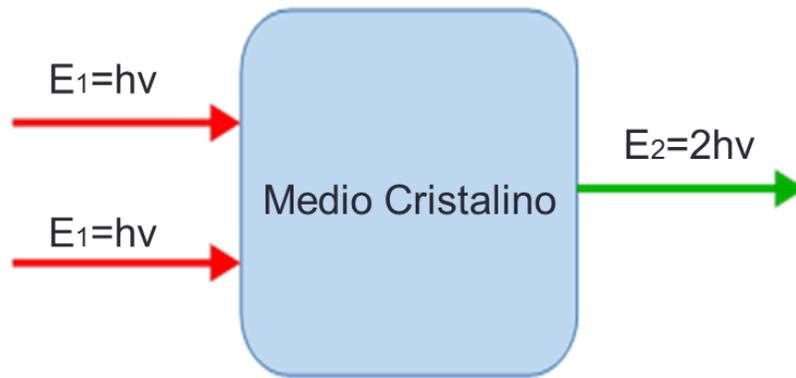


Figura 1. Representación esquemática del fenómeno de GSA.

El fenómeno de GSA, es el proceso ONL más estudiado por la comunidad científica y quizá también sea el que mayor número de aplicaciones científicas y tecnológicas tiene en la actualidad. La razón de esto es porque a través de la GSA se generan fotones del “doble de frecuencia” de la luz incidente lo que permite la fabricación de nuevas fuentes de emisión de luz láser así como el diseño de dispositivos opto-electrónicos (Denev y col., 2011). Por tales motivos, existe una continua búsqueda en volver más eficientes los procesos de GSA ya que se ha convertido en una importante herramienta con aplicaciones no solo en la tecnología de la información sino también en la biología, la física y la química (Prasad y Williams, 1990). Para lograr lo anterior, diversas investigaciones se enfocan en alterar la estructura de los sólidos e incluso más recientemente en el uso de materiales nano-estructurados para alterar la respuesta ONL de un sistema (Brevet, 2010).

En los últimos años han aparecido materiales ONL creados a partir de la combinación de materiales orgánicos, debido a que una de las ventajas de trabajar con ellos es que permiten modificar las estructuras cristalinas y las propiedades ONL deseadas, refinándolas por medio de ingeniería molecular y síntesis químicas, además de poseer una gran diversidad estructural (Kumar y Gokul, 2009). Cabe destacar también que los complejos como son aminoácidos y sales inorgánicas son materiales con un futuro prometedor en la GSA, ya que combinan las ventajas de ambos compuestos (Bhat y Dharmaprakash, 2002).

Algunos ejemplos de los distintos materiales moleculares que han presentado esta característica son los cristales puros de L-alanina-alaninium (LAAN) que mostraron eficiencia en la GSA de 0.57 con respecto a KDP, y al ser dopados con óxido de lantano ( $La_2O_3$ ) la

eficiencia aumentó a 0.78, con cloruro de sodio (NaCl) 0.74, con la urea ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ ) 0.61, con glicina ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ ) 0.82 y con tiourea ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$ ) 0.68, todos ellos comparados con KDP, obteniendo mejores resultados al ser dopados que en su forma pura (Ahlam y col., 2013). Los cristales de L-arginina p-nitrobenzoato monohidratado (LANB), presentaron una buena eficiencia en la GSA, la cual fue cuatro veces superior a la de KDP (Wang y col., 2014), mientras que cristales de L-histidinium 2-nitrobenzoato (LH2NB) tuvieron una eficiencia dos veces mayor al KDP (Moovendaran y col., 2013) y en el caso de fosfito de L-prolina ((L-ProH)  $\text{H}_2\text{PO}_3$ ), este también presentó propiedades ONL fuertes (Fleck y col., 2015). Por otra parte, también se crearon cristales de tartrato de L-prolina cuyo estudio ONL reveló que tenía un 95% de eficiencia en este análisis en comparación con cristales estándar de KDP (Moovendaran y Natarajan., 2014). En otro experimento se utilizó la 4-hidroxi-L-prolina y se enlazó con L-ácido tartárico, para crear cristales de 4-hidroxi-L-prolina-L-ácido tartárico (HPTA). En estos materiales se detectó que por medio del experimento de GSA se obtenía la emisión de radiación verde de dicha muestra, en este caso, se encontró que la eficiencia del HPTA era hasta 0.8 veces mayor que la del KDP (Mohana y col., 2014). De la misma manera, la L-asparagina-L-ácido tartárico (LALT), tuvo una eficiencia de aproximadamente 31% con respecto a los cristales estándar de KDP (Moovendaran y col., 2012). Sin embargo hay casos como los sulfatos de L-histidina ( $2\text{L-hist-}2\text{H}_2\text{SO}_4\text{-}3\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{L-hist-H}_2\text{SO}_4$ ) donde casi hubo una ausencia de actividad ONL en ambos materiales debido a su estructura pseudo-centrosimétrica (Petrosyan y col., 2010).

## **Aminoácidos**

### **Definición**

Los aminoácidos son moléculas simples compuestas de un grupo amino primario ( $-\text{NH}_2$ ) y un grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) unido a un carbono central o también llamado carbono alfa (ver Figura 2).

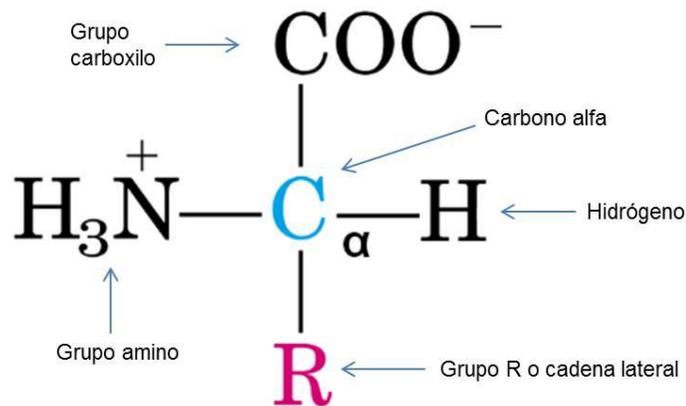


Figura 2. Estructura general de un aminoácido (Cox y Nelson, 2009).

Los aminoácidos son las unidades fundamentales de las proteínas ya que éstas se forman a partir de la unión de varios aminoácidos por medio de enlaces del tipo covalentes llamados enlaces peptídicos. En las proteínas se ha encontrado que solo 20 aminoácidos están codificados directamente en el código genético, otros 2 aminoácidos son incorporados en las proteínas a través de distintos mecanismos de postranscripción bio-sintética. De los 22 aminoácidos, el cuerpo humano sintetiza 11 a través de procesos metabólicos, el resto de los aminoácidos tienen que ser consumidos por lo que son llamados “aminoácidos esenciales” (Cox y Nelson, 2009; McKee y McKee, 2009; Voet y Voet, 2006).

### Características Físicas y Químicas

Cuando los aminoácidos se disuelven en una solución fisiológica a *pH* 7.3 sufren una transformación estructural. Esta transformación se describe de la siguiente manera: el grupo amino (-NH<sub>2</sub>) se protona y se convierte en amino protonado (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), mientras que el grupo carboxilo (-COOH) se desprotona y se transforma en carboxilo disociado (-COO<sup>-</sup>). De esta manera la unidad molecular de un aminoácido se convierte en un ion dipolar neutro llamado “*zwitterion*”. Las moléculas *zwitterion* también son nombradas anfóteras por tener un grupo funcional ácido y uno básico, y estas a su vez son denominadas anfólitos (electrolitos anfóteros) (Cox y Nelson, 2009; McMurry, 2008) (ver Figura 3).

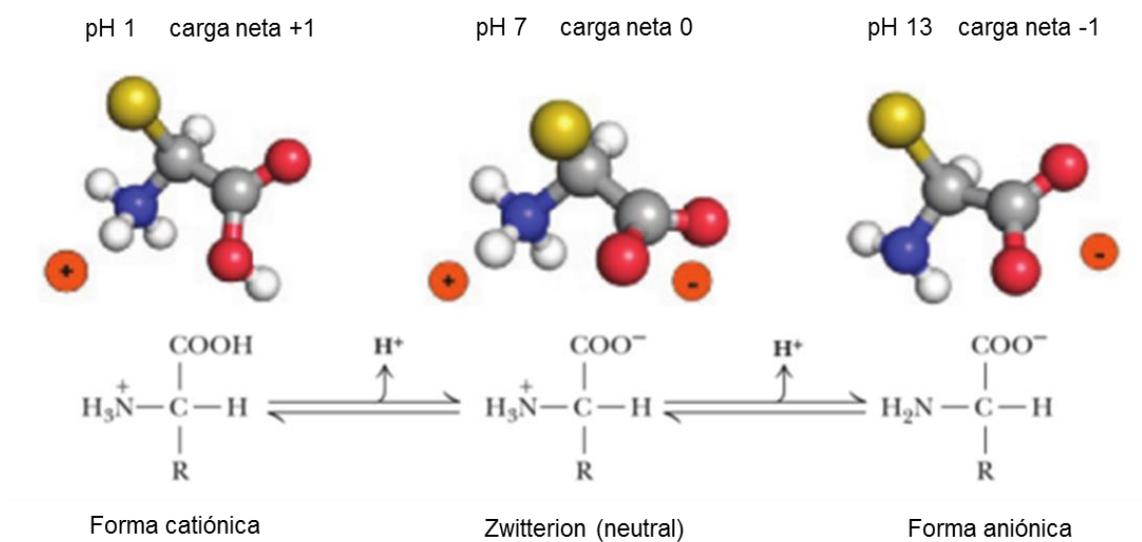


Figura 3. Formas iónicas que adopta un aminoácido (Garret H, Grisham C, 2016).

Por las razones descritas anteriormente, los aminoácidos poseen curvas de titulación características, habiendo dos situaciones distintas:

- a) La primera es cuando el aminoácido presenta un grupo amino, un grupo -COOH y un grupo R no ionizable. En este caso, su curva de titulación será sencilla, ya que estos aminoácidos tienen valores de  $pK_a$  similares. En el caso del grupo -COOH sus valores se encuentran entre 1.8 y 2.4, mientras para el grupo -NH<sub>3</sub> los valores se presentan en el intervalo de 8.8 a 11 (Cox y Nelson, 2009).
- b) En el caso de contar con un grupo R ionizable, su curva de titulación será más compleja, ya que contará con tres valores de  $pK_a$ , esto solo aplica para el glutamato y la histidina (Cox y Nelson, 2009).

En las curvas de titulación de los aminoácidos existe un  $pH$  intermedio, en el cual, las moléculas se encuentran en su forma *zwitterión*. A este punto se le conoce como punto isoeléctrico (PI). El PI de cada aminoácido depende de su estructura, de esta forma, quince aminoácidos son de estructura neutra en su forma *zwitterión* y que tienen su PI cercano a un  $pH$  neutro de 5 a 6.5, mientras que los ácidos aspártico y glutámico tienen PI en  $pH$  más altos, y los tres aminoácidos básicos tienen PI a  $pH$  más bajos (McMurry, 2008).

Debido a lo descrito anteriormente, se puede concluir que la estructura real de los aminoácidos es iónica y dependiente de su  $pH$ , teniendo propiedades poco usuales como:

- Punto de fusión elevado, cercano a 300 °C.

- Ser más solubles en solventes polares como el agua, que en el éter, el diclorometano y otros disolventes orgánicos.
- Tienen momentos dipolares mayores ( $\mu$ ) que las aminas o los ácidos sencillos.
- Su acidez es menor que la mayoría de los ácidos carboxílicos, al igual que su basicidad en la mayoría de las aminas (Voet y Voet, 2006; Wade, 2012).

## **Clasificación**

Además del grupo amino y carboxilo, los aminoácidos tienen una cadena lateral o grupo R, el cual hace que cada uno de ellos sea distinto a otro, así como de proporcionarles diferentes propiedades y características. Por esta razón, los aminoácidos pueden ser clasificados de acuerdo a las propiedades de este grupo, principalmente en la polaridad de cada aminoácido (Cox y Nelson, 2009). Esta clasificación se describe a continuación:

- Grupos R apolares alifáticos: los cuales son hidrofóbicos y apolares. En este grupo se encuentran la valina, alanina, leucina e isoleucina, cuyas cadenas laterales crean interacciones hidrofóbicas que estabilizan proteínas. Por otra parte, se encuentra la glicina que contiene la estructura más simple de todos los aminoácidos. También está la metionina, que tiene el grupo tioéter que le confiere ese carácter apolar, y por último, la prolina que es el único aminoácido (grupo imino secundario) en el cual, el anillo impide el giro sobre ese enlace y, por consecuencia, la organización de la estructura secundaria de las proteínas (Cox y Nelson, 2009; Voet y Voet, 2006). (ver Figura 4).

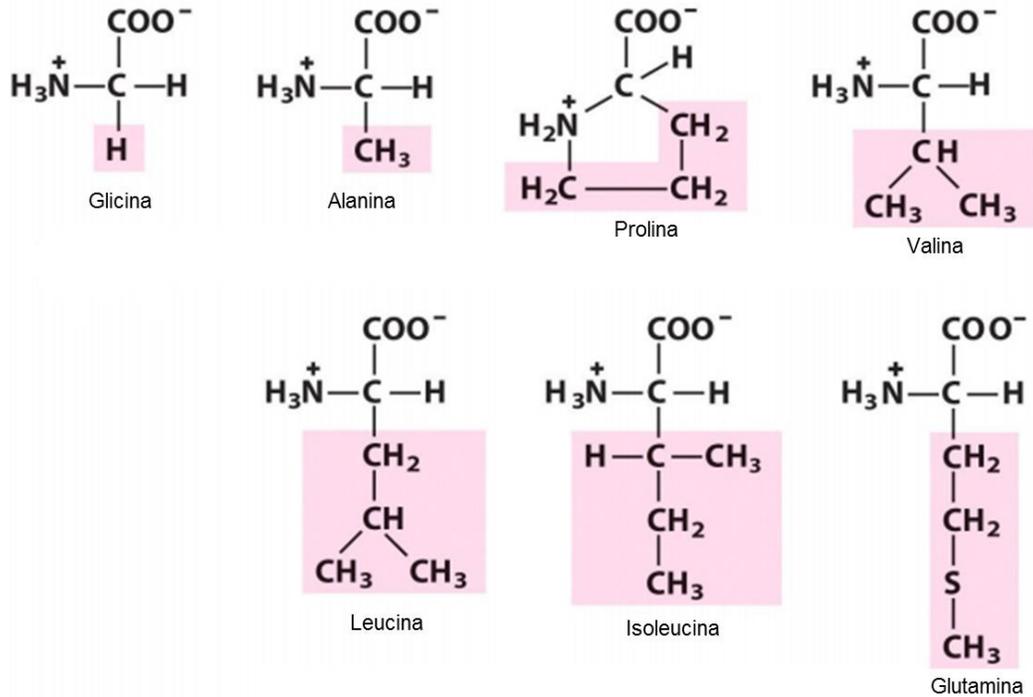


Figura 4. Aminoácidos apolares alifáticos (Cox y Nelson, 2009).

- Grupos R aromáticos: siendo éstas la fenilalanina, la tirosina y el triptófano, pueden participar en interacciones hidrofóbicas. El grupo hidroxilo de la tirosina y el nitrógeno del anillo indólico del triptófano, los hace un poco más polares que la fenilalanina. Los tres pueden absorber luz (Cox y Nelson, 2009; Voet y Voet, 2006). (ver Figura 5).

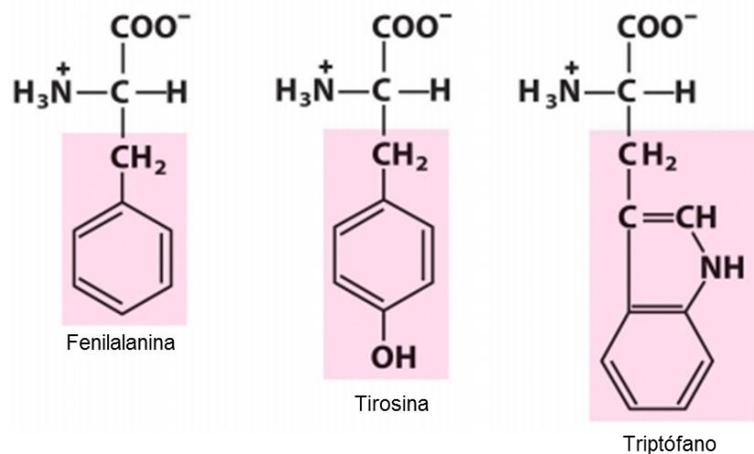


Figura 5. Aminoácidos aromáticos (Cox y Nelson, 2009).

- Grupos R polares sin carga: Son altamente solubles en agua y sus grupos funcionales les permiten crear enlaces de hidrógeno con ella. En este grupo están la treonina y la serina que contienen grupos hidroxilo de diferente tamaño; también, la asparagina y la glutamina ambas tienen grupo amida y provienen de los aminoácidos aspartato y glutamato. Por último tenemos a la cisteína, que posee un grupo tiol que le permite ser el único en formar puentes disulfuro con otro residuo de la cisteína, este tipo de enlace es importante, ya que permite la unión entre partes de una molécula de proteína o entre dos cadenas proteicas distintas (Cox y Nelson, 2009; Voet y Voet, 2006). (ver Figura 6).

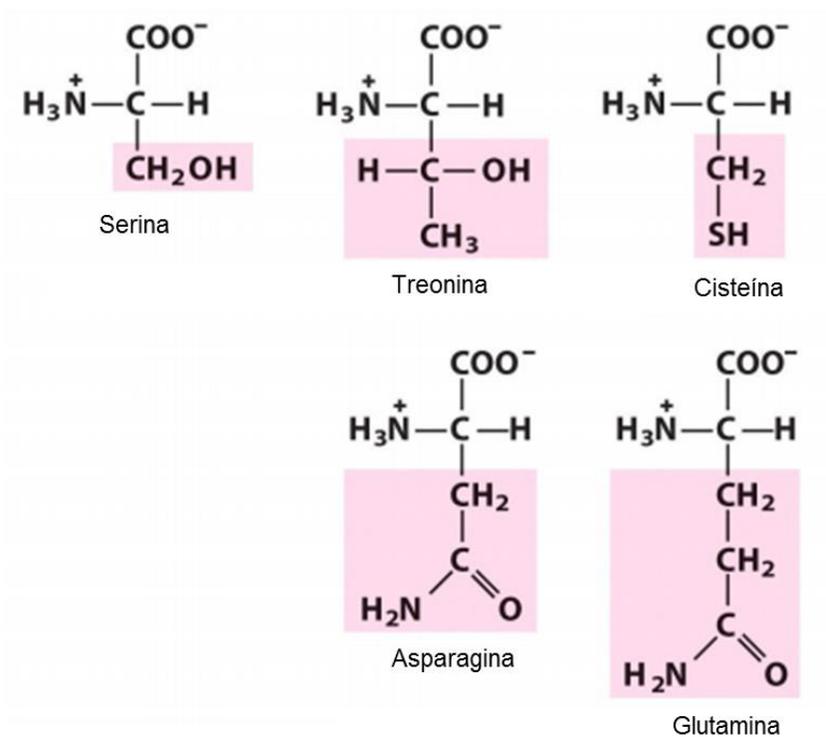


Figura 6. Aminoácidos polares sin carga (Cox y Nelson, 2009).

- Grupos R cargados positivamente o básicos: son los más hidrofílicos y tienen carga neta positiva a  $\text{pH } 7$ . Entre ellos están la histidina, con un grupo amino secundario ionizable y un  $\text{pKa}$  cercano a la neutralidad en  $\text{pH } 7$ , en este caso puede estar cargada positivamente (forma protonada) o no tener carga. También se encuentran la arginina con grupo guanidinio y la lisina con grupo amino primario adicional en su cadena alifática (Cox y Nelson, 2009; Voet y Voet, 2006). (ver Figura 7).

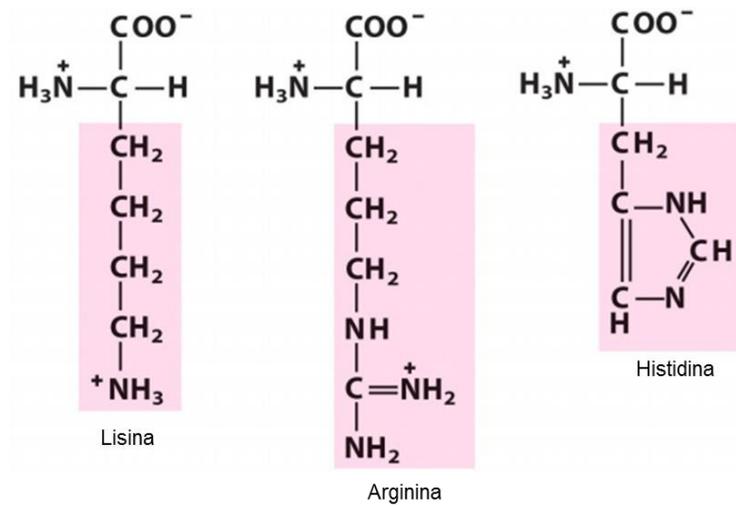


Figura 7. Aminoácidos polares cargados positivamente o básicos (Cox y Nelson, 2009).

- Grupos R cargados negativamente o ácidos: al igual que los anteriores son de los más hidrofílicos y tienen carga neta negativa a pH 7, son el aspartato y glutamato, cada uno con un grupo carboxilato al final de su grupo R (Cox y Nelson, 2009; Voet y Voet, 2006). (ver Figura 8).

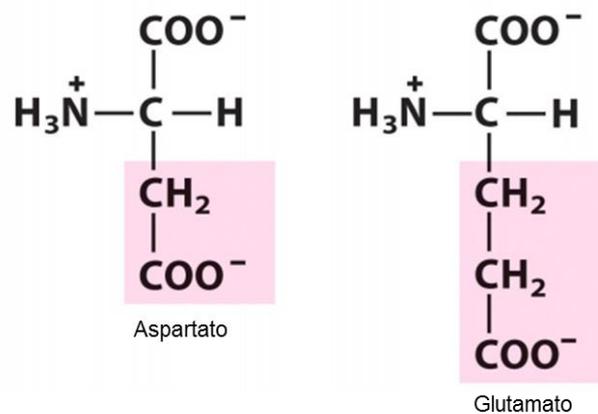


Figura 8. Aminoácidos polares cargados negativamente o ácidos (Cox y Nelson, 2009).

## Quiralidad Molecular y Enantiómeros

Todos los aminoácidos excepto la glicina tienen en su estructura un carbono alfa que es llamado así por la localización que tiene respecto a los grupos funcionales. El carbono alfa también es llamado carbono asimétrico o quiral. Las moléculas con un carbono quiral, en este caso los aminoácidos, tienen dos imágenes de espejo que no son superponibles, por esta razón reciben el nombre de enantiómeros. Cabe señalar que la naturaleza solo utiliza un tipo de estos enantiómeros para construir sus proteínas, los L-aminoácidos (Wade, 2012).

Los enantiómeros son moléculas ópticamente activas ya que estos rotan la luz polarizada. Cada uno de los enantiómeros de una misma molécula rota la luz polarizada en direcciones opuestas uno respecto del otro. Según sea el lado hacia el cual rote la luz, las moléculas se clasificaran en dextrógiras (que gira hacia la derecha o el sentido de las manecillas del reloj) o levógiras (que gira hacia la izquierda o en sentido contrario a las manecillas del reloj). Las moléculas dextrógiras llevan un símbolo positivo “+” y las levógiras uno negativo “-”, además de tener la nomenclatura (configuración relativa) “L” y “D”, para indicar el parecido de la disposición de los átomos alrededor del carbono quiral de una molécula con la de los átomos alrededor del carbono quiral de cualquiera de los isómeros del gliceraldehído, ya que es el compuesto de referencia en este caso (McKee y McKee, 2009) (ver Figura 9).

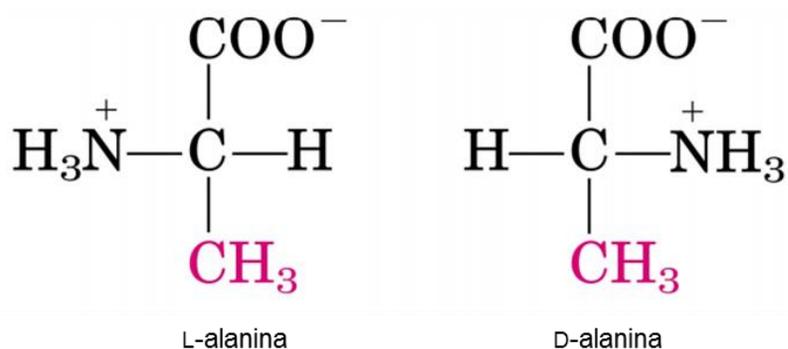


Figura 9. Enantiómeros de alanina (Cox y Nelson, 2009).

## Importancia de los Aminoácidos

La principal importancia de los aminoácidos es su capacidad de formar las proteínas por medio de la unión de enlaces amida entre el grupo amino de un aminoácido y el grupo carboxilo de otro. A esta unión se le conoce como “enlace peptídico” (ver Figura 10). Las cadenas de menos de cincuenta aminoácidos se llaman péptidos, la unión de péptidos es la que crea las proteínas.

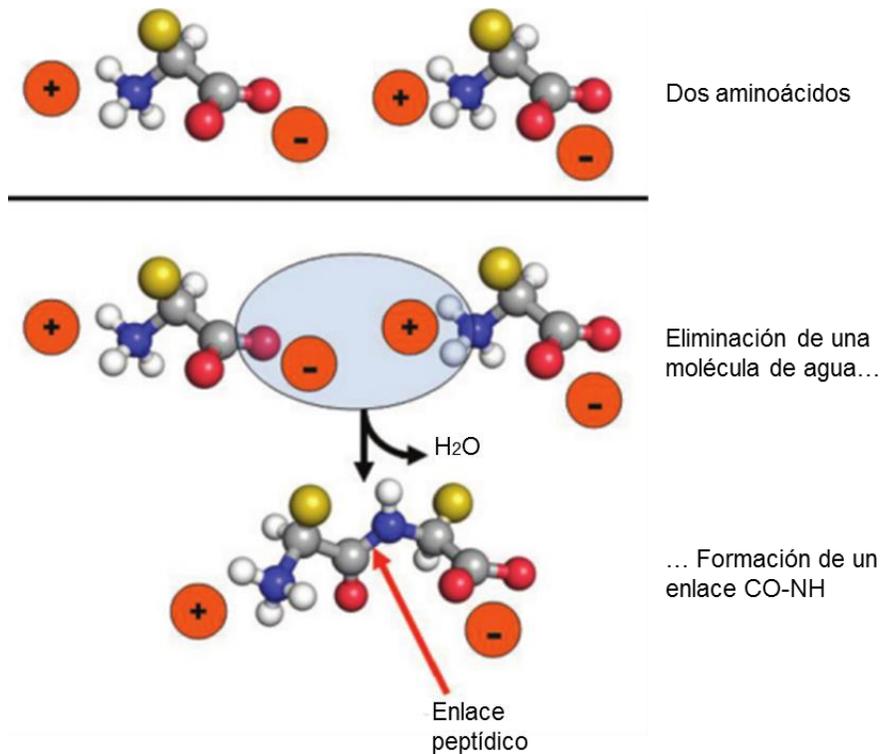


Figura 10. Ejemplo de enlace peptídico (Garret H, Grisham C, 2016).

Entre las distintas actividades biológicas que podemos encontrar están principalmente la de crear proteínas, así como el hecho de ser precursores de moléculas que contienen nitrógeno como los nucleótidos y ácidos nucleídos. También su capacidad para actuar como mensajeros químicos (neurotransmisores y hormonas) y actuar como intermediarios metabólicos (McKee y Mckee, 2009).

Debido a la capacidad de combinación entre aminoácidos con moléculas orgánicas éstos pueden ser utilizados para el diseño de estructuras con arreglos cristalinos no-

centrosimétricos que posean propiedades de ONL, para su aplicación en la optoelectrónica, desarrollando nuevas formas de telecomunicación, medicina, etc.

## Materiales Moleculares

### Definición

Los materiales moleculares son compuestos constituidas por unidades moleculares que fueron sintetizados aisladamente. Estas unidades moleculares son enlazadas y organizadas a través de interacciones débiles, principalmente el enlace de hidrógeno, para formar sólidos. Generalmente, estos compuestos presentan ligeros cambios en la estructura molecular de las moléculas individuales pero son lo suficiente para sus propiedades físicas y químicas (solubilidad, propiedades eléctricas, ópticas o magnéticas) (ver Figura 11) (Bruce y col., 2010; Torres, 2002; Sánchez y col., 2005).

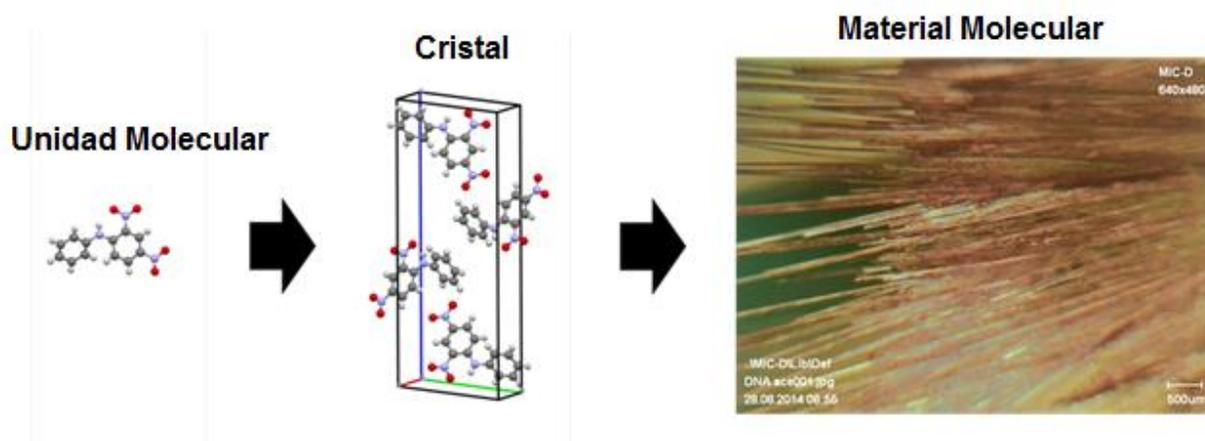


Figura 11. Ejemplo de un material molecular. Las unidades moleculares se organizan para formar cristales.

### Características

Los materiales moleculares están formados por condensación y organización de unidades moleculares que pueden ser especies orgánicas, organometálicas o metal-orgánicas y que

posteriormente; son caracterizadas individualmente en sus propiedades, como son: naturaleza química, potenciales redox, orbitales más altos ocupados y más bajos desocupados (HOMO, LUMO), carácter dipolar o multipolar y polarizabilidad, entre otras. La fase condensada está formada por unidades semejantes, lo cual es de suma importancia para definir las restricciones químicas sobre las unidades moleculares y sobre la organización de la fase condensada, impuestas por las finalidades electrónicas y opto electrónicas (Sánchez y col., 2008)

### **Propiedades Físicas y Químicas**

Las propiedades de los materiales moleculares pueden ser derivadas de las características de las unidades moleculares que los integran. Los materiales moleculares pueden ser conductores, aislantes, semiconductores, superconductores y magnéticos.

Los materiales magnéticos moleculares se pueden dividir en dos grupos:

- a) Imanes de base molecular, que son aquellos que se han sintetizado a partir de moléculas sencillas, que coordinadas con iones metálicos, han dado lugar a estructuras moleculares con distinta dimensionalidad, que puede ser debida a la interacción de las unidades moleculares reconocibles a través de enlace covalente dativo o iónico, o estar construida a base de fuerzas intermoleculares tales como enlace de hidrógeno, interacciones  $\pi-\pi$  o interacciones dipolo-dipolo. Estos materiales presentan histéresis magnética de tipo cooperativo como los imanes clásicos.
- b) Imanes uni-moleculares son moléculas discretas polinucleares en las que los fenómenos magnéticos se producen única y exclusivamente en el interior de cada una de las moléculas y no por interacciones de largo alcance (Sánchez y col., 2005; Ocampo, 2008).

Respecto a las propiedades electrónicas, la presencia de un orbital molecular extendido a través de un arreglo cristalino, provee el mecanismo para la deslocalización de electrones, lo cual, es de suma importancia para la interacción con la luz (polarización). Por otro lado, una banda de conducción ancha, dependiente de las interacciones entre orbitales moleculares de moléculas vecinas, además de una banda de valencia parcialmente llena, son necesarias para una alta conductividad. La planaridad (o casi planaridad), es en general, un requisito para la alta estabilidad química y para la eficiente deslocalización intermolecular de los transportadores de carga. Además, la formación de apilamientos en la red cristalina, con distancias cortas interplanares, significa que la mayoría de los conductores orgánicos son materiales altamente

anisotrópicos, de aquí que sean llamados “metales unidimensionales” y sus propiedades de transporte sean explicadas por modelos físicos de una dimensión (Sánchez y col., 2008).

## Tipos y Aplicaciones

En la actualidad se ha generado un creciente interés por materiales de este tipo, debido a que exhiben propiedades eléctricas diversas, tales como aislantes, semiconductores, conductores y superconductores y pueden además ser utilizados en diodos, transistores, celdas solares e interruptores electrónicos, entre otras cosas (Sánchez y col., 2005).

## Enlace de Hidrógeno

### Definición, Clasificación y Características

Según la nueva definición de la IUPAC: “el enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre el átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X-H en el cual X es más electronegativo que H, y un átomo o un grupo de átomos en la misma o una diferente molécula, en el cual hay evidencia de la formación de un enlace”.

Los criterios más importantes de un enlace de hidrógeno son: a) la H en el grupo X-H es más electropositiva que X. b) las fuerzas físicas involucradas en los enlaces de hidrógeno deben incluir fuerzas electrostáticas atractivas y no ser principalmente fuerzas de dispersión (Arunan, 2007). Algunos ejemplos de enlaces de hidrógeno se muestran en la figura 12.

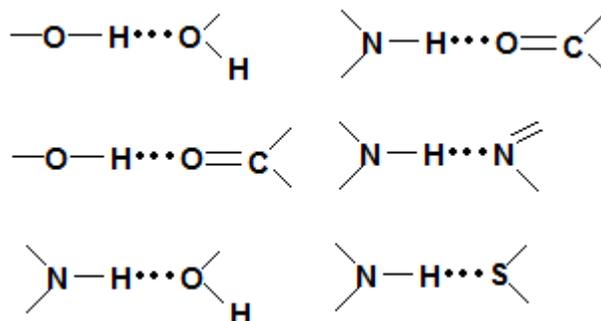


Figura 12. Ejemplos de enlaces de hidrógeno.

En la tabla 1 se observa una manera de clasificar el enlace de hidrógeno que es por medio de la intensidad que es constituida por la energía de enlace ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ), la distancia del hidrógeno al elemento aceptor y la distancia que va del donador hasta el aceptor; y por último, el ángulo de  $\text{D-H}\cdots\text{A}$ .

Tabla 1. Enlaces  $\text{D-H}\cdots\text{A}$  clasificados por su intensidad (López, 2013).

	Fuerte	Moderado	Débil
Naturaleza de la interacción.	Fundamentalmente Covalente	Fundamentalmente Electrostático.	Electrostático.
Energía de enlace ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	60-120	16-60	<12
Distancia $\text{H}\cdots\text{A}$ (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
Distancia $\text{D}\cdots\cdots\text{A}$ (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Angulo $\text{D-H}\cdots\text{A}$ (°)	175-180	130-180	90-150

Entre las características que el enlace de hidrógeno presenta se encuentran:

1. Poseen una energía de enlace de entre 4  $\text{kJ/mol}$  y 60  $\text{kJ/mol}$ , que es superior a la energía de los enlaces tipo dipolo-dipolo y fuerzas de dispersión, pero aun así es más débil que un enlace covalente. Hay casos como el HF (fluoruro de hidrógeno), en el cual la energía de su enlace de hidrógeno se encuentra por encima de 120  $\text{kJ/mol}$ .
2. Su estructura es casi lineal y en la mayoría de los casos, su enlace es asimétrico, ya que la distancia de  $\text{D-H}$  es corta en comparación con la  $\text{H}\cdots\text{Y}$ . Sin embargo, se considera que en ocasiones, conforme un enlace de hidrógeno se hace más corto, se vuelve más fuerte y a su vez, es muy probable que sea simétrico, como en el caso del anión de difluoruro de hidrógeno,  $[\text{HF}_2]^-$ ; teniendo como teoría que los enlaces de hidrógeno fuertes y simétricos son mayormente de carácter covalente y entre átomos similares.
3. El ángulo de enlace es de  $180^\circ$  en el caso de un enlace de hidrógeno fuerte, en un enlace de hidrógeno de tipo moderado los ángulos van de  $130^\circ$  a  $180^\circ$  y en el caso de los débiles son de  $90^\circ$  a  $150^\circ$  (Cotton y Wilkinson, 1993; Housecroft y Sharp, 2006)
4. La longitud de enlace varía desde 2.5 Å hasta 4 Å, está relacionada con la estructura y distribución electrónica de los grupos moleculares que se encuentran en el enlace. La longitud de un enlace de hidrógeno es mayor a las longitudes de los enlaces covalentes

y menor a las calculadas en los radios de van der Waals. En el caso de las moléculasceptoras de peso molecular elevado y baja electronegatividad, su longitud de enlace tiende a ser mayor y su fuerza de enlace débil, pero cada caso depende del entorno en el que se desarrolle.

5. En el caso de las moléculas compuestas por enlaces de hidrógeno estas tienen puntos de ebullición y fusión elevados debido a que se requiere de mayor energía para romperlos.
6. Se puede decir que los enlaces de hidrógeno son interacciones electrostáticas que forman un carácter dipolar, ya que el enlace covalente de D-H debe estar polarizado, así como los orbitales no enlazantes del aceptor.
7. Algunos compuestos orgánicos como el éter dimetílico, piridina y el sulfuro de dimetilo son solubles en agua, esto se debe a que el número de átomos de carbono de una molécula que es soluble en agua depende del número de átomos por molécula capaces de formar enlaces de hidrógeno con el agua. Los azúcares y las sales son altamente solubles también por los fuertes enlaces que se forman con el agua. En el caso de los disolventes no acuosos como el cloroformo, es un buen disolvente para ácidos grasos por su enlace polar C-H que participa en enlaces de hidrógeno, así como los éteres sirven de disolventes para el cloruro de hidrógeno.
8. El enlace de hidrógeno intermolecular es el que ocurre entre las moléculas de agua al unirse, lo que ocasiona que su punto de ebullición sea elevado. Sin embargo, también hay enlaces de hidrógeno intramoleculares (dentro de la molécula), que pueden ocurrir cuando un compuesto aromático, con enlace intermolecular *meta* o *para* cambia a *orto*, ocasionando diferencias como una solubilidad elevada en disolventes orgánicos, pero puntos de ebullición y fusión más bajos en comparación con sus isómeros que tienen enlaces de hidrógeno intermoleculares. Los ejemplos de enlaces intramoleculares que podemos encontrar son su participación en la formación de las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias de las proteínas y en la estabilidad de los ácidos nucleicos (Douglas y col., 1994).
9. Los enlaces de hidrógeno tienen la particularidad que debido a que es una interacción de largo alcance, un hidrógeno puede ser enlazado a más de un aceptor o donador al mismo tiempo, llamándose “bifurcado” si hay dos aceptores, trifurcado si hay tres y así sucesivamente (Steed y col., 2007) (ver Figura 13).

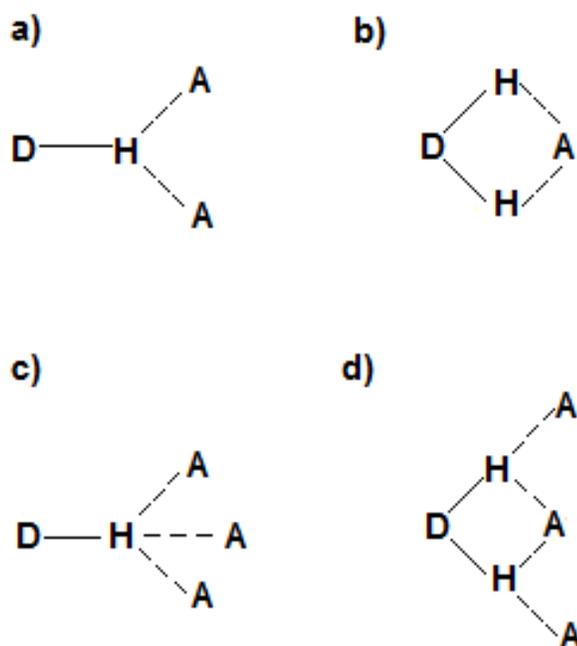


Figura 13. Ejemplos de enlaces de hidrógeno: a) donador bifurcado, b) aceptor bifurcado, c) trifurcado y d) tres centros bifurcados (Steed y col., 2007).

10. En el espectro infrarrojo, los enlaces de hidrógeno de X-H se pueden detectar debido a que se producen cambios en la banda de absorción, esta se hace más amplia, su intensidad es mayor y de igual forma, el modo o los modos de vibración de balance X-H aumentan en frecuencia (Wade, 2012). En el caso de los espectros IR de un hidrato, alcohol o ácido carboxílico muestra una absorción característica alrededor de  $3500\text{cm}^{-1}$  (Housecroft y Sharp, 2006).

### Importancia del Enlace de Hidrógeno

La importancia de los enlaces de hidrógeno radica en su papel determinando propiedades como solubilidad, los puntos de fusión, ebullición y afectando la forma y estabilidad de las estructuras cristalinas. La estructura hexagonal del hielo se debe a la interacción de sus enlaces de hidrógeno que mantiene ordenadas a las moléculas.

También, este enlace tiene capacidad para crear las estructuras de proteínas y ácidos nucleicos. En el primer caso, los enlaces de hidrógeno se presentan entre el  $-NH$  de un péptido y los grupos  $-COO$  de los residuos de aminoácidos, creando la base para las estructuras secundarias de las alfa hélice y la beta plegada y en el DNA, los enlaces de hidrógeno se presentan entre adenina y timina, y la guanina y citosina, para posteriormente formar la estructura de la doble hélice (Housecroft y Sharp, 2006; Atkins y col., 2008).

En la ingeniería de cristales, es de gran utilidad, ya que sirve en las interacciones intermoleculares para la creación de ciertos bloques de construcción de cristales, denominados sintones supramoleculares, cuyos arreglos son favorecidos energéticamente.

Los sintones comunes pueden incluir dímeros y catámeros creados a partir de ácidos carboxílicos debido a que son los más usados por su facilidad de formar enlaces de hidrógeno, aunque a veces también se emplean los aminoácidos y demás compuestos orgánicos que tengan grupos funcionales donadores o aceptores de enlaces de hidrógeno (López, 2013).

## Otros Tipos de Interacciones Débiles

### Interacción Cation- $\pi$

Es la unión de cationes de metales de transición con hidrocarburos olefínicos y aromáticos, formando complejos tales como el ferroceno,  $Fe(C_5H_5)_2$  y la sal de Zeise,  $K[PtCl_3(C_2H_4)]$ , no siendo considerada interacción no covalente, debido a que está relacionada íntimamente los orbitales "d" parcialmente ocupados de los metales.

La interacción entre cationes metálicos alcalinos y alcalinotérreos con enlaces dobles  $C=C$ , es considerada mucho más débil y no covalente, pero es importante en los sistemas biológicos (López, 2013).

### Interacción $\pi-\pi$

Son interacciones entre anillos aromáticos, la mayoría de las veces uno de ellos es relativamente rico de electrones y el otro lo contrario, esta comienza por la atracción entre la carga negativa originada por la nube electrónica del sistema conjugado de uno de los anillos y la carga positiva del esqueleto de enlaces  $\sigma$  de una molécula vecina (Steed y col., 2007).

Hay dos tipos de interacciones  $\pi-\pi$ : a) cara-cara y b) borde-cara (ver Figura 14).

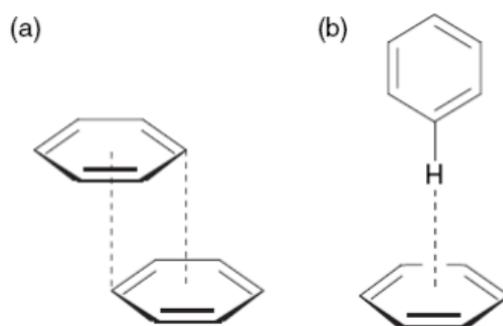


Figura 14. Geometrías de las interacciones  $\pi$ - $\pi$ : a) cara-cara y b) borde-cara (Steed y col., 2007).

- a) La interacción cara-cara, es desfasada y se da entre dos moléculas con anillo aromático, interactuando el centro de una ellas y la esquina de la otra, teniendo una distancia de separación de 3.5 Å. Un ejemplo de ella es la estructura del grafito, la cual le brinda sensación resbaladiza y sus propiedades lubricantes.
- b) La interacción borde-cara, es en la que un átomo de hidrógeno de una de las moléculas con anillos interactúa de manera perpendicular con respecto al centro del otro anillo (Steed y col., 2007).

### Interacción $\text{CH}\cdots\pi$

Son un tipo de interacción débil el cual se cree es “una forma extendida de interacción de enlace de hidrógeno que abarca la química y la biología”, según Motohiro Nishio del instituto CHPI de Tokio y cuyas características es que individualmente son débiles, pero de manera cooperativa su fuerza es significativa, logrando mayores puntos de fusión y fácil cristalización de los compuestos aromáticos, en comparación con los compuestos alifáticos. Si se encuentran varios grupos CH y sistemas  $\pi$  en un punto, aumentan las posibilidades de interacción en un compuesto o cristal y de esta manera hay una alta probabilidad de que estos lo formen. Además, este enlace es insoluble en agua, ya que es fuertemente hidrofóbico porque depende principalmente de las fuerzas de dispersión (López, 2013).

## Interacciones de van der Waals

Este tipo de interacción no direccional, aparece por cambios en la distribución de electrones entre moléculas muy cercanas entre sí. La nube de electrones de una molécula se mueve de manera momentánea dentro de ellas y forma un dipolo instantáneo. Este dipolo alinea a las moléculas, haciendo que la carga parcial positiva de una sea atraída por la carga parcial negativa de otra logrando una interacción de London. Entre más polarizable sea una molécula, mayor será la fuerza de interacción. Entre mayor sea la separación entre moléculas, la energía potencial de las interacciones de London disminuye rápidamente, depende del recíproco de la sexta potencia de la distancia ( $1/r^6$ ).

Las interacciones de van der Waals son importantes en la formación de compuestos de inclusión o encapsulamiento de moléculas orgánicas pequeñas por cavidades moleculares (Steed y col., 2007).

## Espectro Electromagnético

Espectro electromagnético se refiere a la apariencia diversa de la energía radiante, desde las ondas de radio hasta los rayos gamma, cada uno de los cuales se pueden considerar como una onda o partícula que viaja a la velocidad de la luz. Estas ondas difieren uno de otro en la longitud y la frecuencia. En la Figura 15 se puede observar una representación gráfica descriptiva del espectro electromagnético (CU Boulder, 2002).

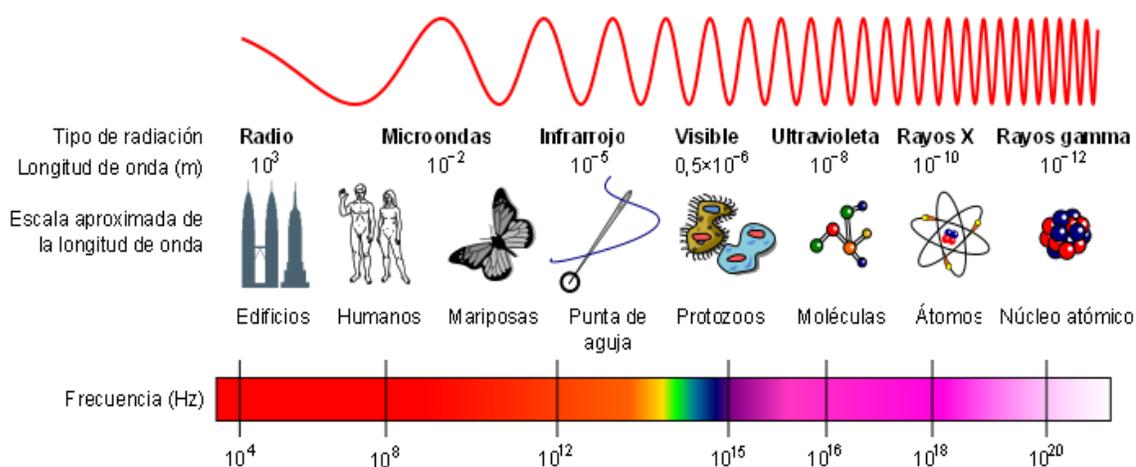


Figura 15. Descripción gráfica del espectro electromagnético (Fernández, 2015).

La frecuencia ( $\nu$ ), es el número de ciclos de onda que pasan por un punto en un segundo, se mide en Hertz (Hz), donde 1 Hz = 1 ciclo/segundo. La longitud de onda o lambda ( $\lambda$ ), es la longitud de un ciclo de onda completa. A menudo se mide en centímetros (cm). Longitud de onda y la frecuencia son inversamente relacionadas:

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \text{ y } \lambda = \frac{c}{\nu}$$

Donde  $c$  es la velocidad de la luz,  $3 \times 10^{10}$  cm/sec.

La energía está relacionada con la longitud de onda y la frecuencia por las siguientes fórmulas:

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

donde  $h$  = constante de Planck,  $6.6 \times 10^{-34}$  joules-seg.

Teniendo en cuenta que la energía es directamente proporcional a la frecuencia e inversamente proporcional a la longitud de onda.

Un número de onda es la inversa de la longitud de onda en cm:

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda}$$

donde  $\nu$  es en unidades de  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\lambda$  es en unidades de cm y ahora:

$$E = hc \tilde{\nu}$$

## Espectroscopía Infrarroja

La región infrarroja (IR) (ver Figura 16) se refiere a la parte del espectro electromagnético sobre la región visible ( $7.8 \times 10^{-7}$ ) a aproximadamente  $10^{-4}$  m; y se divide en tres regiones: el próximo, medio y lejano. La región media de IR es la que se utiliza mayormente en la química orgánica y esta va desde el  $2.5 \times 10^{-6}$  m a  $2.5 \times 10^{-5}$  m. Comúnmente las longitudes de onda en la región IR se dan en micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) y las frecuencias en números de onda. El número de onda es lo mismo que la longitud de onda pero se expresa en unidades de  $\text{cm}^{-1}$ , siendo su región útil desde 4000 a  $400 \text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a las energías de 48 kJ/mol a 4.8 kJ/mol (Schrader, 1995; CU Boulder, 2002; ).

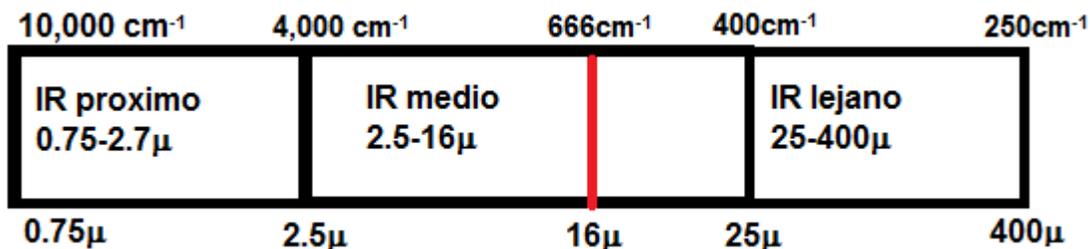


Figura 16. Región infrarroja dividida en sus tres regiones: próximo, medio y lejano.

En la espectroscopía IR, una molécula se expone a la radiación infrarroja, que es absorbida por las moléculas y convertida en energía de vibración molecular. Cuando la energía radiante coincide con la energía de una vibración molecular específica, se produce la absorción (CU Boulder, 2002).

En un espectro IR el número de onda ( $\tilde{\nu}$ ), que es proporcional a la energía, se representa en el eje X, por lo que las vibraciones de energía más altas están a la izquierda. El porcentaje de transmitancia (% T) que es el porcentaje de la radiación transmitida, se representa en el eje Y. En la Figura 17, se puede observar la representación del espectro IR de valina.

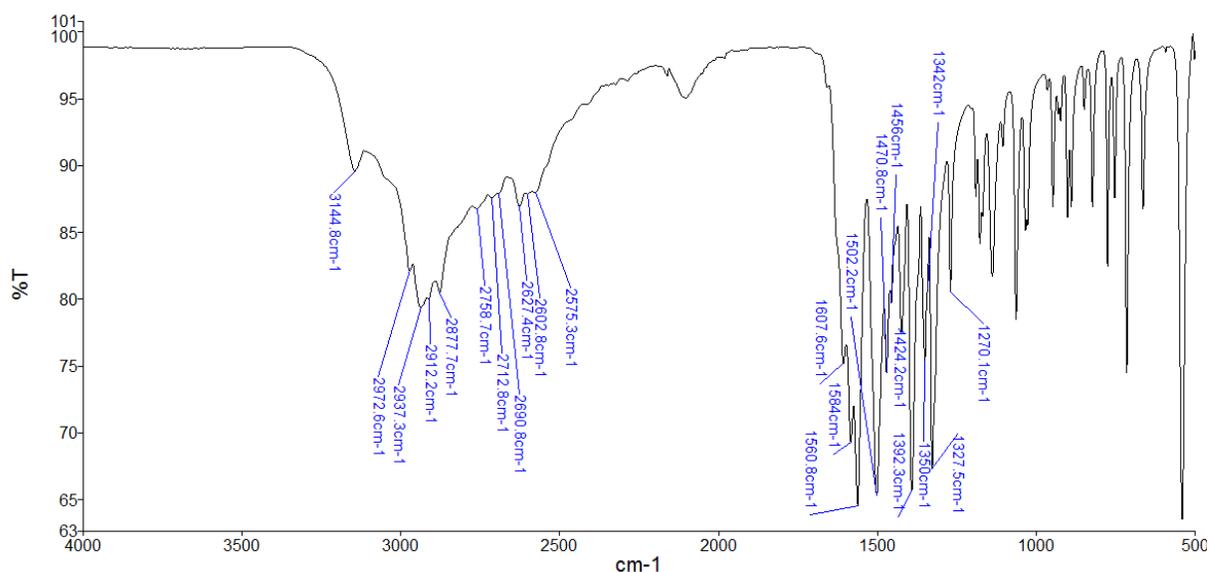


Figura 17. Ejemplo de un espectro IR tomado en el aminoácido L-valina.

Los números de onda a la que una molécula absorbe la radiación dan información sobre los grupos funcionales presentes en la molécula, ya que estos grupos absorben la energía y la emiten en forma de las bandas en el espectro IR (CU Boulder, 2002).

**Modos de Vibración.** Los átomos que constituyen a una molécula están unidos entre sí por fuerzas de origen electrostático, que semejan uniones elásticas y, en consecuencia, sus movimientos son periódicos o cuasiperiódicos. Todos los movimientos relativos de los átomos en una molécula son en realidad la superposición de los llamados modos normales de vibración, en los cuales todos los átomos se encuentran vibrando con la misma fase y frecuencia normal. El número de modos normales de vibración define el espectro vibracional de cada molécula. Estos espectros también dependen de las masas de los átomos involucrados, su arreglo geométrico dentro de la molécula, y la “elasticidad” de los enlaces químicos (CU Boulder, 2002).

Para que una molécula absorba radiación infrarroja esta debe de tener enlaces en las que su vibración provoque un cambio en su momento dipolar, por lo que las moléculas apolares no absorben y las moléculas poco polares tienen absorciones muy débiles. De esta forma, cuanto mayor sea la variación del momento dipolar durante la vibración, más intensa es la banda de absorción en el espectro. Los enlaces que tienen las bandas más intensas por las vibraciones de sus enlaces son: C=O, O-H, N-H y no son observables vibraciones de tensión de enlaces triples en alquinos simétricos o alquenos trans con cadenas iguales.

Hay dos tipos de vibraciones, uno de ellos es la vibración de tensión o “stretching” (ver Figura 18) que es cuando una molécula con enlaces sencillos, dobles o triples se contraen y se estiran en base a la dirección del enlace (Fernandez, 2015).

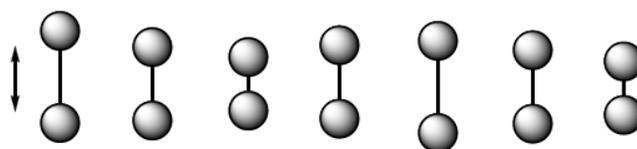


Figura 18. Vibración de tensión (Fernández, 2015).

Este tipo de tensión puede ser simétrico y asimétrico (ver Figura 19).

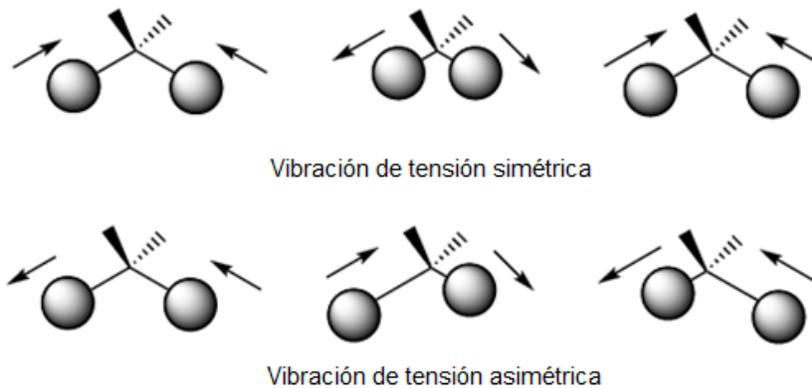
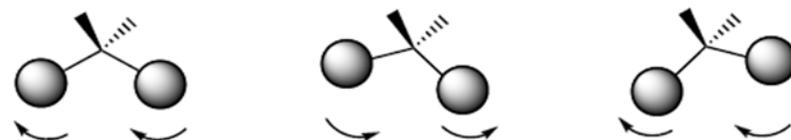


Figura 19. Vibración de tensión simétrica y asimétrica (Fernández, 2015).

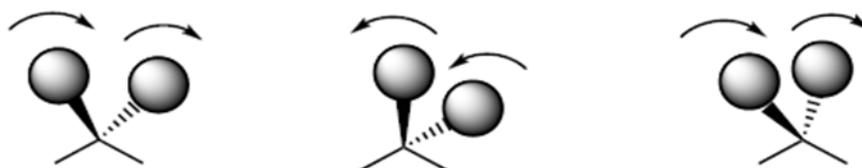
El otro tipo de vibración es el de flexión o “bending” en el cual los átomos vibran de la forma en que cambian los ángulos, pero no las longitudes de enlace. Se tienen cuatro modos de vibraciones de flexión: tijera, balanceo, cabeceo y torsión. En el caso de la tijera y el balanceo sus modos de vibración son en el plano que tiene los tres átomos que se involucran en la vibración, mientras que para el cabeceo y la torsión, estos se presentan fuera del plano (Fernández, 2015) (ver Figura 20).



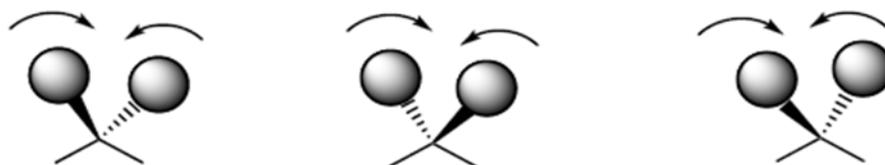
Vibración de flexión de tijera.



Vibración de flexión de balanceo



Vibración de flexión, cabeceo



Vibración de flexión, torsión

Figura 20. Tipos de vibraciones de flexión (Fernández, 2015).

En la literatura acerca de la espectroscopia IR se presentan registros de tipo de enlaces, rangos e intensidades de absorción para la interpretación de sus espectros de emisión, lo que es de gran ayuda al momento de analizarlos, como se muestra a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Modos de estiramientos importantes y frecuencias en IR.		
Tipo de enlace	Numero de onda (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad
C≡N	2260-2220	Medio
C≡C	2260-2100	Medio a débil
C=C	1680-1600	Medio
C=N	1650-1550	Medio
Benceno	~1600 y ~1500-1430	Fuerte a débil
C=O	1780-1650	Fuerte
C-O	1250-1050	Fuerte
C-N	1230-1020	Medio
O-H (alcohol)	3650-3200	Fuerte, ancho
O-H (ácido carboxílico)	3300-2500	Fuerte, muy ancho
N-H	3500-3300	Medio, ancho
C-H	3300-2700	Medio, medio ancho

## MATERIALES Y MÉTODOS

En la Tabla 3 y 4 se muestran respectivamente, los aminoácidos y ácidos carboxílicos utilizados en los experimentos, así como la marca y el nivel de pureza que presentaron.

Reactivos	Marca	Pureza
D-alanina	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 98%
L-arginina	Sigma-Aldrich Chemie	-
Glicina	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 99%
L-histidina	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 99%
L-isoleucina	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 98%
L-prolina	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 99%
L-treonina	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 98%
L-valina	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 98%

Reactivos	Marca	Pureza
Ácido piridina-2,5-dicarboxílico (2,5-PDA)	Sigma-Aldrich Chemie	98%
Ácido 4-nitrobenzoico (4-ANB).	Sigma-Aldrich Chemie	98%
Ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propenoico (Ácido cafeico).	Sigma-Aldrich Chemie	≥ 98%
Ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (Ácido trimesico).	Sigma-Aldrich Chemie	95%
Ácido benceno-1,4-dicarboxílico (Ácido tereftálico).	Sigma-Aldrich Chemie	98%
Ácido benceno-1,2-dicarboxílico (Ácido naftálico)	Sigma-Aldrich Chemie	99%

### Equipo

Las muestras que se obtuvieron fueron analizadas en los equipos que se presentan a continuación:

- Espectrómetro de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR), marca Perkin Elmer, modelo UATR Spectrum Two”.

- Microscopio Óptico marca Olympus, modelo "MIC-D".
- Difractómetro marca Bruker modelo D8 QUEST, equipado con monocromador con multicapas de espejos y una fuente de radiación de cobre de 1.54178 Å. (Facilitado por CIAD)
- Haz de rayo láser Nd: YAG (1064 nm), marca Quanta ray INDI series. Monocromador de Jobin-Yvon Triax 320. HORIBA-Jobin Yvon-i-Spectrum Two ICCD. (Facilitado por el Departamento de Física Unison).

## **Metodología**

### **Molienda Mecánica**

1. En una balanza analítica se pesaron en centigramos aminoácidos y ácidos carboxílicos en proporción 1:1, 2:1 o 3:1 molar, dependiendo del ácido carboxílico que se utilizó.
2. Después se depositó cada una de las mezclas en un mortero. A las mezclas se les agregó de 10 hasta 50 $\mu$ L de agua dependiendo del material y luego se procedió con la molienda manual durante 10 minutos.
3. Por último, se depositaron las mezclas obtenidas en recipientes, para posteriormente analizarlos mediante IR.

### **Análisis por Espectroscopía Infrarroja**

1. Se depositó la muestra de cada uno de los aminoácidos, ácidos carboxílicos y los compuestos obtenidos en el plato de medición, realizando el escaneo de los espectros de cada uno de ellos en una escala de medición de 550 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .
2. Se compararon los espectros obtenidos de cada uno de los componentes y las mezclas, buscando cambios principalmente en las bandas que involucran los enlaces de hidrógeno.

### **Pruebas de Solubilidad**

Los compuestos nuevos que mostraron cambios en los espectros se sometieron a pruebas de solubilidad, la cual consiste en:

1. Tomar un poco de muestra y depositarla en un portaobjetos.
2. Agregar una gota de solvente (agua, etanol, acetona, cloroformo y ácido dimetilsulfóxido) y observar cual disuelve mejor al compuesto para co-cristalizar.

### **Co-cristalización por el Método de Evaporación de Solventes**

1. De los experimentos que mostraron la formación de compuestos nuevos, se tomaron las mezclas y se les agregó solvente hasta que estos se disolvieron.
2. Posteriormente se dejaron evaporar hasta que cristalizaron.

### **Microscopía Óptica**

Utilizando el microscopio óptico "MIC-D" y su software, se seleccionaron cristales para lograr su observación y tomar fotografías, para así identificar su morfología.

### **Difracción de Rayos-X**

Esta parte del análisis se realizó en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), utilizando el difractor Bruker D8 QUEST, equipado con monocromador con multicapas de espejos y una fuente de radiación de cobre de 1.54178 Å.

El análisis de la estructura cristalina se realizó usando los programas Platon y Mercury 3.1.

### **Generación del Segundo Armónico GSA**

Se realizó por medio de la técnica Kurtz-Perry. La muestra se introdujo entre dos láminas de vidrio transparente. La señal de GSA se obtuvo mediante la irradiación de la muestra por medio de un haz de rayo láser Nd: YAG (1064 nm), marca Quanta ray INDI series. La longitud de los pulsos fue de 8 ns a 56 mJ/pulso y 10 Hz. La señal de emisión de GSA se analizó con un monocromador de Jobin-Yvon Triax 320 y se detectó con un HORIBA-Jobin Yvon-i-Spectrum Two ICCD.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 5 que se muestra a continuación brinda los resultados obtenidos por cada aminoácido en conjunto con las co-moléculas utilizadas y su relación molar, así como los métodos de preparación y el uso o no del solvente indicado en cada experimento (en algunos casos al agregar el solvente a la mezcla y molerlo, esta se consumió, por lo que en esos casos se optó por no añadirlo), por último, se puede observar si se obtuvo un cambio en el espectro IR de cada muestra en la sección del anexo.

Tabla 5. Métodos de Preparación de Materiales Multi-componentes y su resultado de cambios en IR.					
Aminoácido	Co-moléculas (Ácido carboxílico)	Relación Molar	Método de preparación	Solvente	Cambios en IR
D-alanina	2,5 PDA	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	2,5 PDA	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	2,5 PDA	1:1	Solución	Etanol DMSO	No
Aminoácido	Co-moléculas (Ácido Carboxílico)	Relación Molar	Método de Preparación	Solvente	Cambios en IR
L-arginina	2,5 PDA	1:1	*Molienda		Si
	2,5 PDA	2:1	*Molienda		No
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	Ácido Cafeico	1:1	*Molienda		No
	Ácido Tereftálico	2:1	*Molienda		Si
	Ácido Trimesico	3:1	*Molienda		No
	Ácido Naftálico	2:1	Molienda asistida		Si
	2,5 PDA	1:1	Solución		No
	4-ANB	1:1	Solución		No
	Ácido Tereftálico	2:1	Solución		No
Ácido	2:1	Solución		No	

Naftálico					
Aminoácido	Co-moléculas (Ácido Carboxílico)	Relación Molar	Método de Preparación	Solvente	Cambios en IR
Glicina	2,5 PDA	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	2,5 PDA	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	Ácido Cafeico	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	2,5 PDA	2:1	Solución	Etanol, DMSO, H <sub>2</sub> O	No
Aminoácido	Co-moléculas (Ácido Carboxílico)	Relación Molar	Método de Preparación	Solvente	Cambios en IR
L-histidina	2,5 PDA	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	2,5 PDA	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	Ácido Tereftálico	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	Ácido Trimesico	3:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	Ácido Naftálico	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	2,5 PDA	2:1	Solución	H <sub>2</sub> O	No
	4-ANB	1:1	Solución	H <sub>2</sub> O	No
	Ácido Trimesico	2:1	Solución	DMSO	No
Ácido Naftálico	2:1	Solución	DMSO	No	
Aminoácido	Co-moléculas (Ácido Carboxílico)	Relación Molar	Método de Preparación	Solvente	Cambios en IR
L-isoleucina	2,5 PDA	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	2,5 PDA	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No

Aminoácido	Co-moléculas (Ácido Carboxílico)	Relación Molar	Método de Preparación	Solvente	Cambios en IR
L-prolina	2,5 PDA	1:1	*Molienda		No
	2,5 PDA	2:1	*Molienda		Si
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	Ácido Cafeico	1:1	*Molienda		Si
	Ácido Tereftálico	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	Ácido Trimesico	3:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	Ácido Naftálico	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	Si
	2,5 PDA	2:1	Solución	H <sub>2</sub> O	No
	4-ANB	1:1	Solución	Acetona etanol	No
	Ácido Tereftálico	2:1	Solución	DMSO	No
	Ácido Trimesico	2:1	Solución	DMSO	No
	Ácido Naftálico	2:1	Solución	DMSO	No
Aminoácido	Co-moléculas (Ácido Carboxílico)	Relación Molar	Método de Preparación	Solvente	Cambios en IR
L-treonina	2,5 PDA	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	2,5 PDA	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
Aminoácido	Co-moléculas (Ácido Carboxílico)	Relación Molar	Método de Preparación	Solvente	Cambios en IR
L-valina	2,5 PDA	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	2,5 PDA	2:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No
	4-ANB	1:1	Molienda asistida	H <sub>2</sub> O	No

\* En estos casos las muestras presentaron evaporación al agregar el solvente por lo que se optó por no añadirlo.

Los resultados obtenidos revelaron que se generaron 15 multi-componentes, sin embargo de este grupo se seleccionó uno de ellos, el sistema L-histidina con 4-ANB (1:1) (LH4NBE) debido a que presentó buena solubilidad en agua y en DMSO, siendo exitosamente cristalizado en agua y desarrollando una completa caracterización estructural mediante rayos-X, FTIR y MO.

### **Sistema L-Histidina con Ácido 4-Nitrobenzoico (LH4NBE)**

#### **Análisis por Espectroscopía Infrarroja (IR)**

Los espectros infrarrojos de ácido 4-nitrobenzoico, L-histidina y el complejo LH4NBE, se muestran en la Figura 21 y en la tabla 6 se presentan las principales frecuencias seleccionadas de cada uno de ellos, así como sus asignaciones. El espectro IR de 4-NBA muestra una banda de absorción débil alrededor de  $3116\text{ cm}^{-1}$  atribuidos al modo de estiramiento  $\text{-OH}$ . La frecuencia observable de este modo sugiere que se formó un enlace de hidrógeno fuerte  $\text{OH}\cdots\text{A}$ , que también fue apoyado por la formación de dímeros  $\text{-COOH}$  en el compuesto. A partir de  $3000$  a  $2500\text{ cm}^{-1}$  aparecieron múltiples bandas y fueron producidas por modos estiramiento  $\text{C-H}$  del anillo. El grupo  $\text{-COOH}$  fue confirmado por la banda de absorción fuerte a  $1686\text{ cm}^{-1}$  que es debido al modo de estiramiento  $\text{C=O}$ . Este grupo también produjo una banda de mediana intensidad a  $1424\text{ cm}^{-1}$  la cual fue atribuida al modo de flexión en el plano de  $\text{-OH}$ . En  $1276\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda muy intensa debido al modo de estiramiento  $\text{-CO}$  del grupo  $\text{-COOH}$ . La banda fuerte en  $926\text{ cm}^{-1}$  también confirmó la formación de dímeros entre los grupos  $\text{-COOH}$ . El grupo  $\text{-NO}_2$  fue confirmado por los modos asimétricos y simétricos en  $1536$  y  $1348\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. La banda fuerte en  $714\text{ cm}^{-1}$  fue producida por la combinación de  $\text{-NO}_2$  fuera del plano de flexión,  $\text{CH}$  en movimiento y el anillo en modos planos de flexión. El modo de estiramiento del anillo produjo una banda intensa en  $1600\text{ cm}^{-1}$ . El patrón de sustitución fue confirmado por el modo de flexión fuera del plano de dos hidrógenos adyacentes en  $855$  y  $798\text{ cm}^{-1}$  frecuencias.

El espectro IR de L-histidina sugirió que el compuesto existe como un zwitterión en estado sólido. Los modos simétricos y asimétricos del grupo  $\text{-NH}_3^+$  fueron observados alrededor de  $3000\text{ cm}^{-1}$ . Además, se observaron deformaciones simétricas y asimétricas en  $1571$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. El grupo  $\text{-COO}^-$  fue confirmado por los modos vibracionales simétrico y asimétrico ( $\text{C=O}$ ) observados a  $1630$  y  $1410\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

Las características de unión del anillo de imidazol fueron relacionadas con las bandas de absorción IR en 1582 y 1448 $\text{cm}^{-1}$ , sugiriendo la presencia de los dobles enlaces C=C y C=N. Los enlaces simples C–N son responsables de las bandas de absorción en 1246 y 1108  $\text{cm}^{-1}$ . Los modos de flexión en el plano y fuera del plano de N–H fueron observados en 1141 y 795  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. En 3148  $\text{cm}^{-1}$  está una banda atribuida al modo de estiramiento del grupo N–H.

El espectro IR de LH4NBE muestra una nueva banda de absorción alrededor de 3194 $\text{cm}^{-1}$ , esta característica está asociada con el modo de estiramiento de N–H. La banda apareció a frecuencias inferiores a lo esperado, lo que sugiere la formación de un enlace de hidrógeno N–H...A. La banda de absorción a 3166  $\text{cm}^{-1}$  también se asignó a otro modo de estiramiento N–H. No se detectó la banda fuerte, que apareció en 1386  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro 4NBA. Esto sugeriría que el grupo –COOH transformó a un grupo –COO debido a la pérdida de protón. La pérdida de protones del grupo -COOH también fue confirmada por la ausencia de las bandas de absorción a 1424, 1276 y 926  $\text{cm}^{-1}$ , que se observaron en el espectro IR de 4NBA.

Además, hubo una nueva banda de absorción a 1642  $\text{cm}^{-1}$  atribuida al modo de estiramiento del grupo –COO $^-$ . El grupo –COO $^-$  de L-histidina produce una banda de absorción en 1630  $\text{cm}^{-1}$ , así que la existencia de dos bandas de absorción asociados con este grupo en el espectro, indican que 4-NBA cambió a su forma aniónica, 4-nitrobenzoato. Además, los modos de vibración del grupo –COO $^-$  producen una banda en 1404  $\text{cm}^{-1}$ . La protonación del anillo de imidazol fue confirmada con dos modos de estiramiento N–H en 1520 y 1516  $\text{cm}^{-1}$  (Hernández y col., 2015)

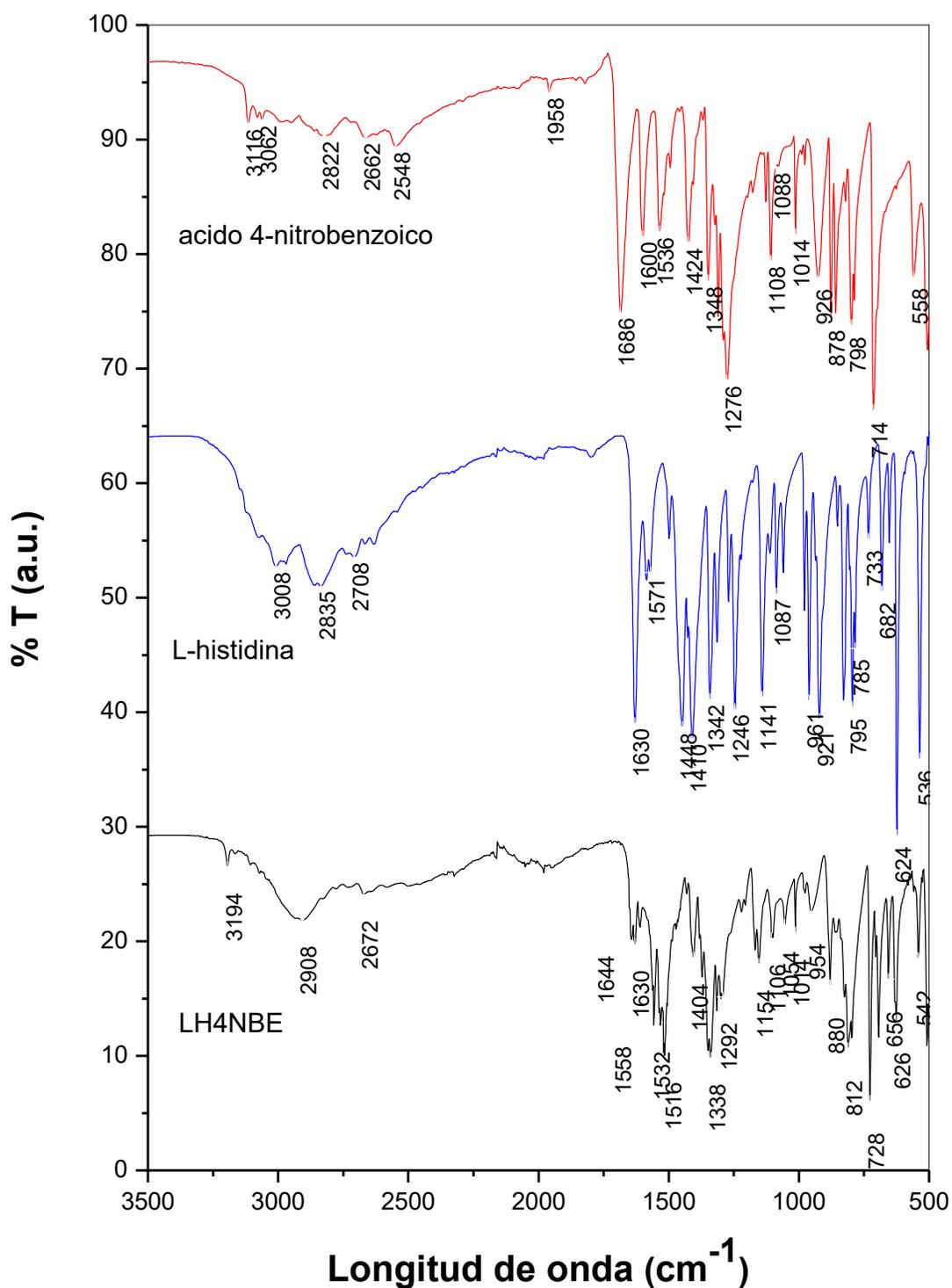


Figura 21. Espectro IR de Ácido 4-nitrobenzoico (rojo), L-histidina (azul) y LH4NBE (negro) (Hernández y col., 2015).

Tabla 6. Frecuencias Seleccionadas de IR (cm <sup>-1</sup> ) y sus asignaciones para 4-ANB, L-histidina y LH4NBE.			
4-ANB	L-histidina	LH4NBE	Asignación
		3194md	$\nu$ NH
	3148d	3166md	$\nu$ NH
3116d			$\nu$ OH
		3112md	$\nu_a$ NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
3083d			$\nu$ CH
	3018m		$\nu_a$ NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
	3008m		$\nu_s$ NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1686f			$\nu$ C-O (COOH)
		1644m	$\nu_s$ COO <sup>-</sup>
	1630f	1630m	$\nu_s$ COO <sup>-</sup>
1600m		1610f	$\nu$ Anillo
	1571m	1562f	$\delta$ NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1536m		1532m	$\nu_a$ NO <sub>2</sub>
		1520, 1516mf	$\beta$ NH
	1500w		$\beta$ NH, $\delta$ NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1424m			$\beta$ OH, $\nu$ CN, $\rho$ NH <sub>2</sub>
	1410f	1404m	$\nu$ COO <sup>-</sup>
1348m		1363mf	$\nu_s$ NO <sub>2</sub>
1276f			$\nu$ C-O (COOH)
926f			$\nu$ C-O (COOH) dímico
855f		860m	$\omega$ CH, (2 <i>adj.</i> H)
798f		798f	$\omega$ CH, (2 <i>adj.</i> H)
		728f	$\beta$ anillo, $\omega$ CH
714f		694f	$\beta$ anillo, $\nu$ C-NO <sub>2</sub>
	624f	626f	$\beta$ anillo, $\omega$ CH
	536f	542m	$\omega$ anillo

Abreviaciones:  $\beta$  flexión en el plano;  $\omega$  flexión fuera del plano;  $\rho$  balanceo;  $\delta$  tijeras;  $\nu$  estiramiento;  $\nu_a$  estiramiento asimétrico;  $\nu_s$  estiramiento simétrico. d débil; m intensidad media; i intensa; mi muy intensa.

### Fotografías de Cristales de LH4NBE Obtenidas por Medio de Microscopía Óptica

A continuación se presenta una serie de fotografías tomadas en el microscopio óptico "MIC-D" donde se puede observar la morfología irregular de los cristales de L-histidina con ácido 4-nitrobenzoico (ver Figuras 22, 23, 24, 25).

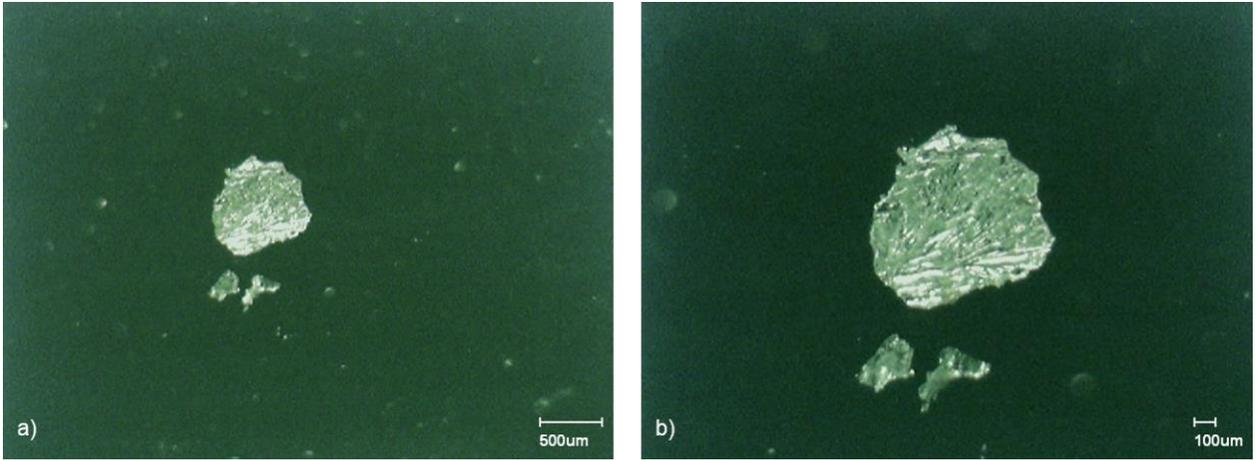


Figura 22. Cristal de LH4NBE observadas a: a) 31x y b) 57x.

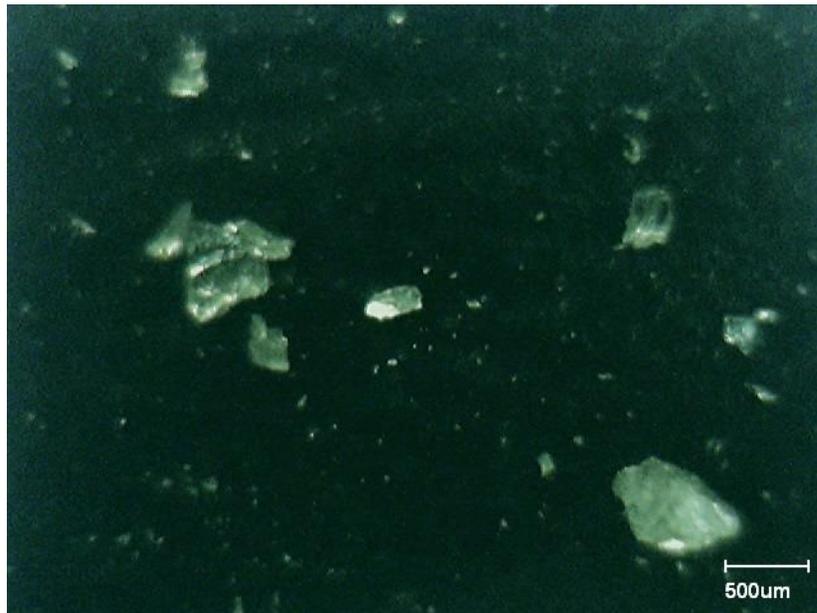


Figura 23. Cristal de LH4NBE visto a 31x.

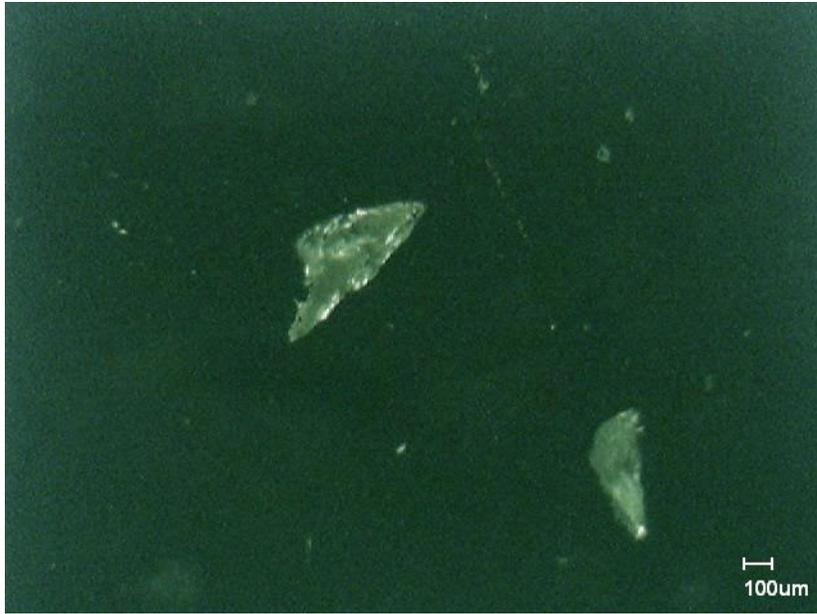


Figura 24. Cristal de LH4NBE visto a 57x.



Figura 25. Cristal de LH4NBE visto a 75x.

## Análisis por Difracción de Rayos-X

**Estructura Cristalina de L-Histidina Forma I (Monoclínica).** La tabla 7 contiene los datos cristalográficos de L-histidina (LHISTD04), la cual cristaliza en el sistema cristalino monoclínico y su grupo espacial es el  $P2_1$ . Sus parámetros de red son:  $a=5.166(6)$  Å,  $b=7.385(5)$  Å y  $c=9.465(4)$  Å. Los ángulos de su celda son:  $\alpha=90^\circ$   $\beta=98.16^\circ$  (5) y  $\gamma=90^\circ$ . El volumen de la celda es igual a  $357.442$  Å<sup>3</sup>, con  $Z=2$ . (ver Figura 26).

Tabla 7. Datos cristalográficos de L-histidina forma monoclínica.	
L-histidina	
Código CCDC	LHISTD04
Literatura de Referencia	M. T. Averbuch-Pouchot, <i>Z. Kristallogr.</i> (1993), 207, 111
Fórmula	$C_6 H_9 N_3 O_2$
Grupo Espacial	$P2_1$
Longitudes de la celda (Å)	$a= 5.166(6)$ $b= 7.385(5)$ $c= 9.465(4)$
Ángulos de la celda (°)	$\alpha= 90$ $\beta= 98.16$ (5) $\gamma= 90$
Volumen de la celda (Å <sup>3</sup> )	357.442
Z	2

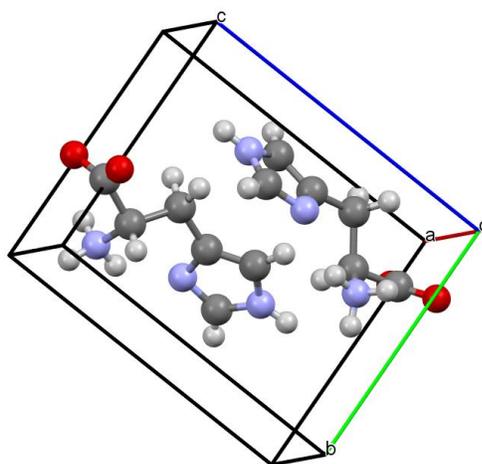


Figura 26. Celda unitaria de L-histidina  $P2_1$  (los átomos grises son C; los átomos rojos son O; los átomos azules son N; los átomos blancos son H).

La unidad asimétrica consiste de una molécula de L-histidina en su forma *zwitterion* que está conformada por un grupo carboxilo disociado ( $-\text{COO}^-$ ) y un grupo amino protonado ( $-\text{NH}_3^+$ ) que están unidos al carbono alfa (C2). Además, la molécula contiene un anillo imidazol, con el átomo de nitrógeno (N2) no protonado y el átomo de nitrógeno (N3) protonado (ver Figura 27).

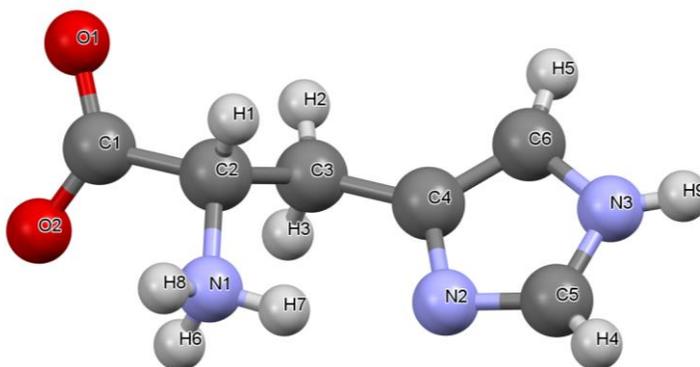


Figura 27. Unidad asimétrica de L-histidina ( $P2_1$ ).

El grupo  $-\text{COO}^-$  se encuentra rotado  $32.33^\circ$  respecto al plano que forma el anillo imidazol, mientras que el grupo  $-\text{NH}_3^+$  está rotado,  $86.62^\circ$ , respecto al plano del anillo aromático (ver Figura 28).

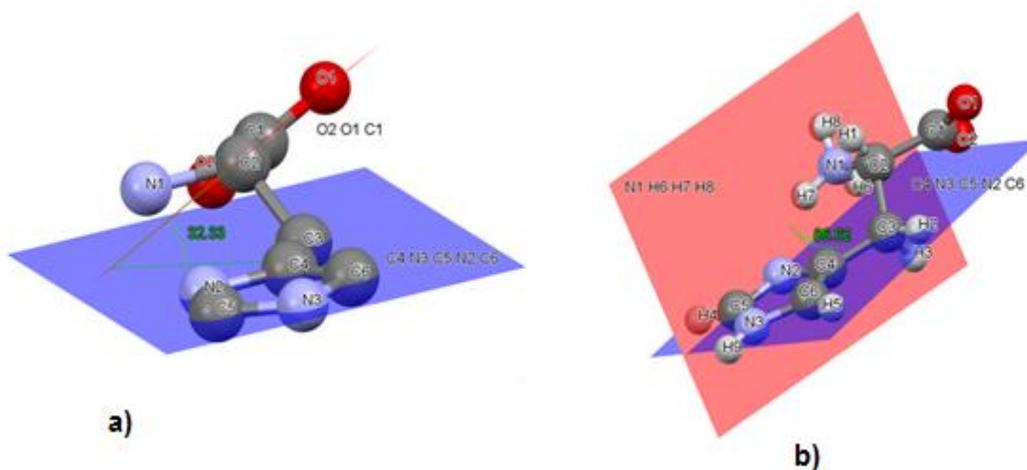


Figura 28. Imagen de la molécula de L-histidina ( $P2_1$ ) mostrando ángulos de rotación de: a) del grupo  $-\text{COO}^-$  y b) del grupo  $-\text{NH}_3^+$ , con respecto al plano del anillo de imidazol.

El anillo imidazol presenta distorsión debida a los sustituyentes que se encuentran unidos a él, ya que sus ángulos internos se desvían de  $108^\circ$ . Por ejemplo, el heteroátomo N2 presenta un carácter donante de electrones, debido a que cierra el ángulo *ipso* C4-N2=C5 ( $104.62^\circ$ ), también el grupo -NH reduce el ángulo *ipso* C5-N3-C6 hasta  $107.23^\circ$ ; y el ángulo C4=C6-N3 es menor a  $108^\circ$  debido al efecto de los átomos de nitrógeno presentes en el anillo. La conjugación de la cadena -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>3</sub>)-COO<sup>-</sup> unida C4 abre solo un poco el ángulo ipso (C6=C4-N2;  $110.13^\circ$ ) (ver Figura 29).

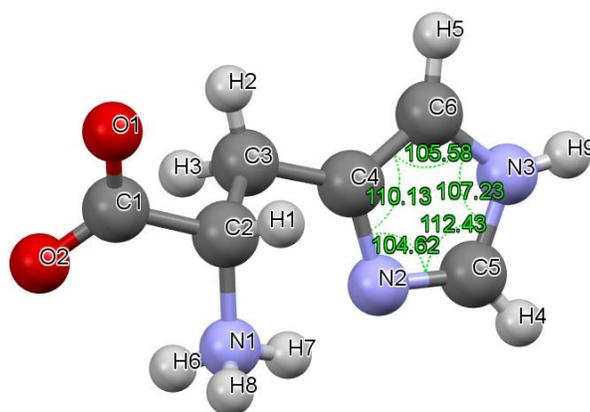


Figura 29. Ángulos internos del anillo imidazol L-histidina ( $P2_1$ ).

En relación con el enlace C4=C6 del anillo de imidazol su distancia es de  $1.355 \text{ \AA}$ , lo cual sugiere que es de mayor carácter doble. N3-C5, N2=C5, N3-C6 y N2-C4 son de característica resonante (ver Figura 30).

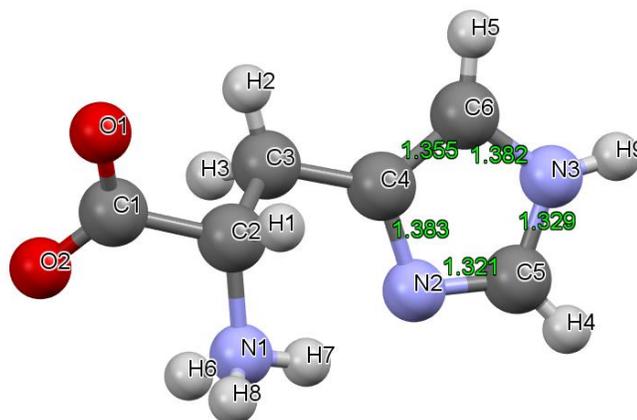


Figura 30. Longitudes de enlace entre los átomos del anillo imidazol L-histidina ( $P2_1$ )

Además, la molécula presenta un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo  $\text{-NH}_3^+$  y el átomo de nitrógeno no protonado (N2) del anillo imidazol ( $2.773(3) \text{ \AA}$ ). El enlace es de carácter fuerte y el ángulo  $\text{D-H}\cdots\text{A}$  es igual a  $146(3)^\circ$ . El enlace intramolecular estabiliza la molécula en la conformación de su estructura cristalina (ver Figura 31).

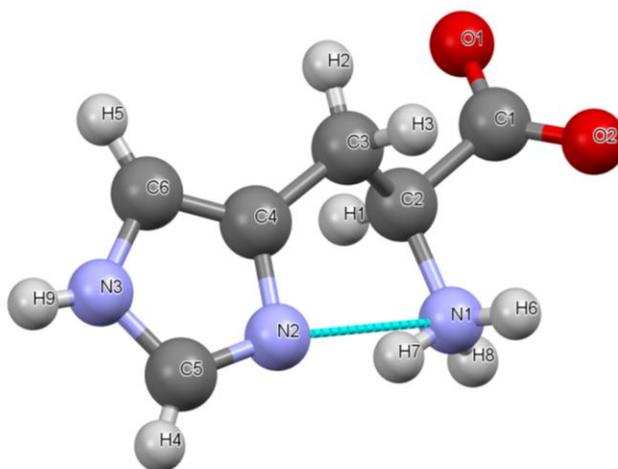


Figura 31. Enlace de hidrógeno intramolecular  $\text{N-H}\cdots\text{N}$  en la molécula de L-histidina ( $P2_1$ ).

A nivel intermolecular, las moléculas de L-histidina se enlazan unas con otras principalmente con enlaces de hidrógeno. El compuesto presenta una interacción fuerte entre el N3 del imidazol de una molécula de L-histidina y el O2 del grupo  $-\text{COO}^-$  de otra molécula de L-histidina adyacente (D–H...A distancia 2.755(2) Å; ángulo 166(3)°). Las moléculas de L-histidina forman cadenas infinitas mediante esta interacción a lo largo del eje cristalográfico *c* (ver Figura 32).

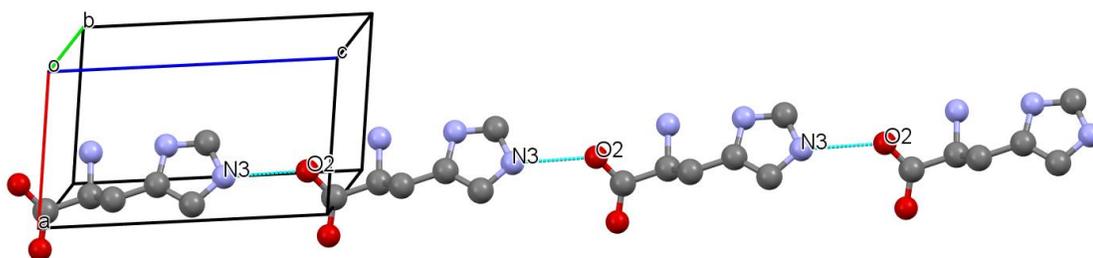


Figura 32. Cadenas infinitas de L-histidina formadas a partir de enlaces de hidrógeno N–H...O a lo largo del eje *c* en la estructura monoclinica (hidrógenos se omiten por claridad).

Además, el grupo  $-\text{NH}_3^+$  presenta tres interacciones del tipo N–H...O. Un enlace de hidrógeno N1–H6...O1 (D–H...A distancia 2.829(2) Å; ángulo 165(3)°), se da entre el N1 del grupo  $-\text{NH}_3^+$  y el O1 del  $-\text{COO}^-$  de la molécula de L-histidina que están relacionados por un eje tornillo  $2_1$  de simetría, formando hélices paralelas en el eje cristalográfico *b* (ver Figura 33).

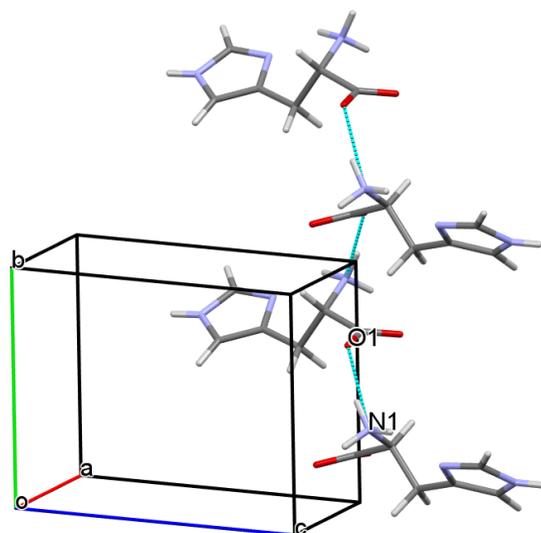


Figura 33. Cadenas helicoidales de L-histidina ( $P2_1$ ) formadas a lo largo del eje  $b$  en la estructura monoclinica.

También si analizamos la estructura a lo largo de las direcciones “ $a$ ” y “ $c$ ”, observamos la formación de filas de L-histidina desarrolladas a partir de enlaces de hidrógeno N3–H9...O2 que generan cadenas polares a lo largo de “ $c$ ” y enlaces de hidrógeno N1–H6...O1 que generan columnas de L-histidina a lo largo del eje “ $a$ ” (ver Figura 34).

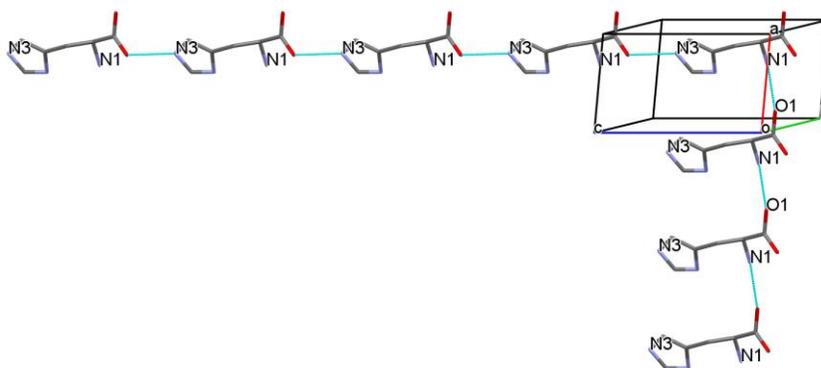


Figura 34. Cadenas de L-histidina ( $P2_1$ ) a lo largo de los ejes  $a$  y  $c$  en la estructura monoclinica.

**Estructura Cristalina de L-Histidina Forma II (Ortorrónica).** La tabla 8 contiene los datos cristalográficos de L-histidina (LHISTD13), la cual cristaliza en el sistema cristalino ortorrónico y su grupo espacial es el  $P2_1 2_1 2_1$ . Sus parámetros de red son:  $a=5.175(6)$  Å,  $b=7.315(8)$  Å y  $c=18.75(2)$  Å. Los ángulos de celda son:  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ . El volumen de la celda es igual a  $709.784$  Å<sup>3</sup>, con  $Z=4$  (ver Figura 35).

Tabla 8. Datos cristalográficos de L-histidina forma ortorrónica.	
L-histidina	
Código CCDC	LHISTD13
Literatura de Referencia	M.S. Lehmann, T.F. Koetzle, W.C.Hamilton, Int.J.Pept.Protein Res. (1972), 4, 229
Fórmula	$C_6 H_9 N_3 O_2$
Grupo Espacial	$P2_1 2_1 2_1$
Longitudes de la celda (Å)	$a= 5.175(6)$ $b= 7.315(5)$ $c= 18.75(2)$
Ángulos de la celda (°)	$\alpha= 90$ $\beta= 90(5)$ $\gamma= 90$
Volumen de la celda (Å <sup>3</sup> )	709,784
Z	4

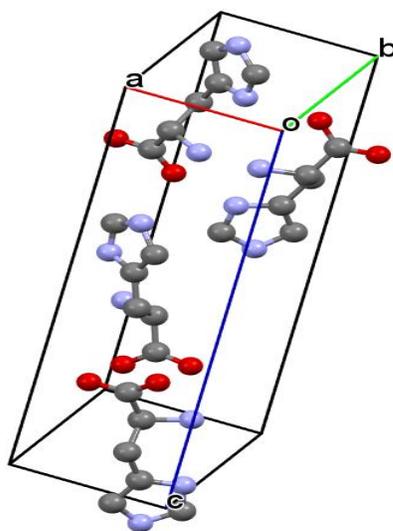


Figura 35. Celda unitaria de L-histidina ( $P2_1 2_1 2_1$ ) (los átomos grises son C; los átomos rojos son O; los átomos azules son N). Los átomos de H se omiten por claridad de la imagen.

La unidad asimétrica consiste de una molécula de L-histidina en su forma zwitterión que está conformada por un grupo carboxilo disociado ( $-\text{COO}^-$ ) y el grupo amino protonado ( $-\text{NH}_3^+$ ) que están unidos al carbono alfa (C2). Además, la molécula contiene un anillo imidazol, con el átomo de nitrógeno (N2) no protonado y el átomo de nitrógeno (N3) protonado (ver Figura 36).

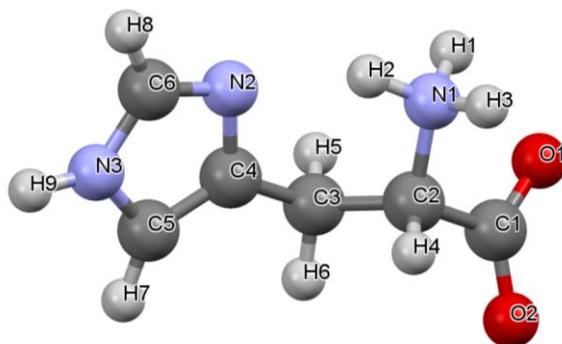


Figura 36. Unidad asimétrica de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).

El grupo  $-\text{COO}^-$  se encuentra rotado  $27.49^\circ$  respecto al plano que forma el anillo imidazol, mientras que el grupo  $-\text{NH}_3^+$  está rotado,  $89.48^\circ$ , respecto al plano del anillo aromático (ver Figura 37)

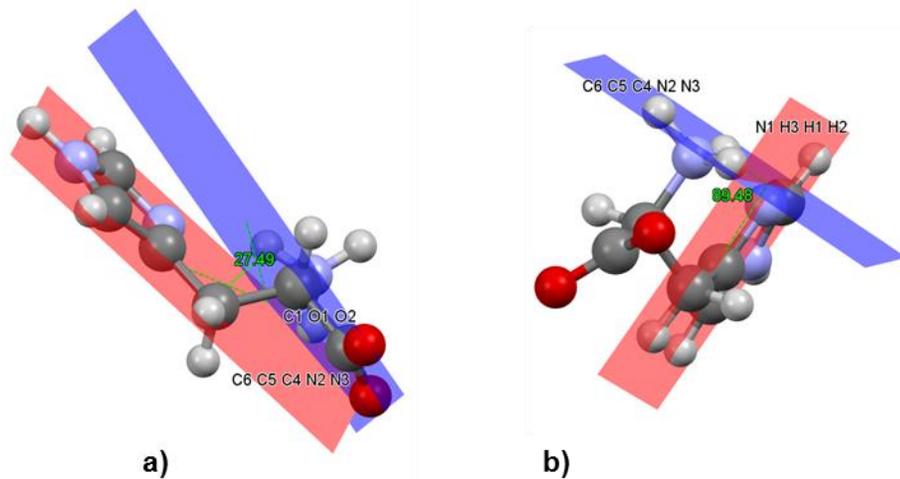


Figura 37. Imagen de la molécula de L-histidina ( $P2_1 2_1 2_1$ ) mostrando ángulos de rotación de: a) del grupo  $-\text{COO}^-$  y b) del grupo  $-\text{NH}_3^+$ , con respecto al plano del anillo de imidazol.

El anillo imidazol presenta distorsión debida a los sustituyentes que se encuentran unidos a él, ya que sus ángulos internos se desvían de  $108^\circ$ . Por ejemplo, el heteroátomo  $\text{N}_2$  presenta un carácter donante de electrones, debido a que cierra el ángulo *ipso*  $\text{C4-N2=C6}$  ( $105.36^\circ$ ), también el grupo  $-\text{NH}$  reduce el ángulo *ipso*  $\text{C6-N3-C5}$  hasta  $106.76^\circ$ ; y el ángulo  $\text{C4=C5-N3}$  es menor a  $108^\circ$  debido al efecto de los átomos de nitrógeno presentes en el anillo. La conjugación de la cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_3)-\text{COO}^-$  unida a  $\text{C4}$  abre solo un poco el ángulo *ipso* ( $\text{C5=C4-N2}$ ;  $109.76^\circ$ ) (ver Figura 38).

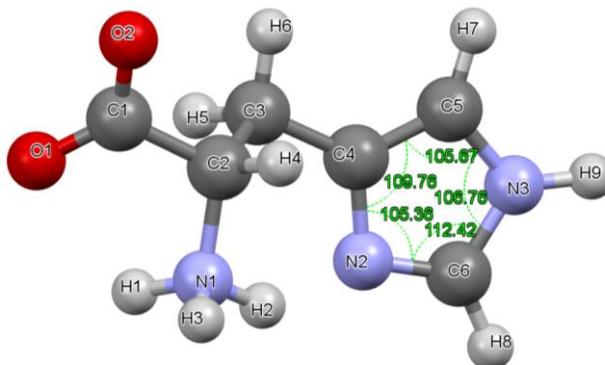


Figura 38. Ángulos internos del anillo imidazol de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).

En relación con el enlace C4=C5 del anillo de imidazol su distancia es de 1.372 Å, lo cual sugiere que es de mayor carácter doble. N3-C6, N2=C6, N3-C5 y N2-C4 son de característica resonante (ver Figura 39).

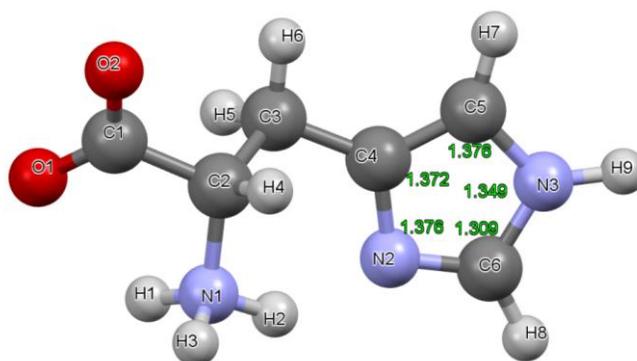


Figura 39. Longitudes de enlace entre los átomos del anillo imidazol de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).

Además, la molécula de L-histidina presenta un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo  $\text{-NH}_3^+$  y el átomo de nitrógeno no protonado (N2) del anillo imidazol (2.779(3) Å). El enlace es de carácter fuerte y el ángulo D-H...A es igual a 142.84°. El enlace intramolecular estabiliza la molécula en la conformación de su estructura cristalina (ver Figura 40).

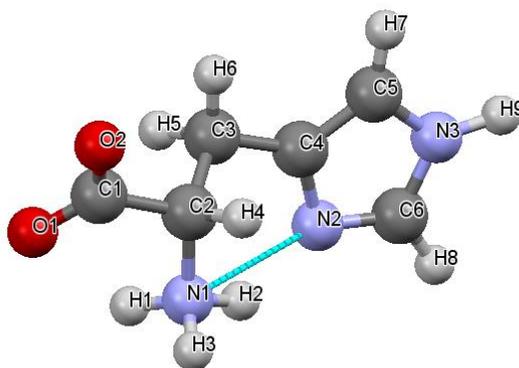


Figura 40. Enlace de hidrógeno intramolecular N-H...N en la molécula de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ).

A nivel intermolecular, las moléculas de L-histidina se enlazan unas con otras principalmente con enlaces de hidrógeno. El compuesto presenta una interacción fuerte entre el N3 del imidazol de una molécula de L-histidina y el O1 del grupo  $\text{-COO}^-$  de otra molécula de L-histidina adyacente (D-H...A distancia 2.752(3) Å; ángulo 172.07°). Las moléculas de L-histidina forman cadenas infinitas mediante esta interacción a lo largo del eje cristalográfico  $c$  (ver Figura 41).

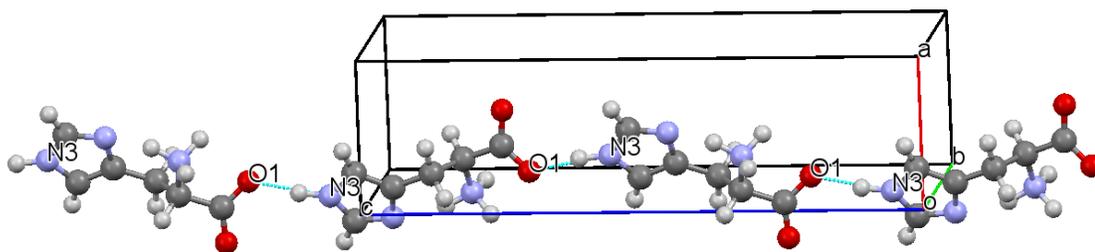


Figura 41. Cadenas infinitas de L-histidina ( $P2_12_12_1$ ) formadas a partir de enlaces de hidrógeno N-H...O a lo largo del eje  $c$  en la estructura ortorrómbica.

Además, el grupo  $\text{-NH}_3^+$  presenta tres interacciones del tipo N-H...O. Un enlace de hidrógeno N1-H1...O2 (D-H...A distancia 2.836(2) Å; ángulo 159.78°), se da entre el N1 del

grupo  $\text{-NH}_3^+$  y el O2 del  $\text{-COO}^-$  de la molécula de L-histidina que están unidas en forma de cadena a lo largo del eje cristalográfico  $a$  (ver Figura 42).

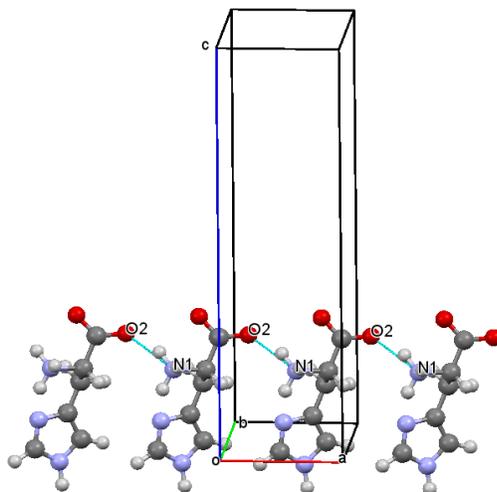


Figura 42. Cadenas infinitas  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  de L-histidina ( $P2_1 2_1 2_1$ ) formadas a lo largo del eje  $a$  en la estructura ortorrómbica.

Otra unión intermolecular es la  $\text{N1-H3}\cdots\text{O2}$  ( $\text{D-H}\cdots\text{A}$  distancia  $2.769(2)$  Å; ángulo  $157.99^\circ$ ), que se presenta en el N1 del grupo  $\text{-NH}_3^+$  y el O1 del  $\text{-COO}^-$  de la molécula de L-histidina. En este caso se forman cadenas helicoidales a lo largo del eje cristalográfico  $b$  (ver Figura 43).

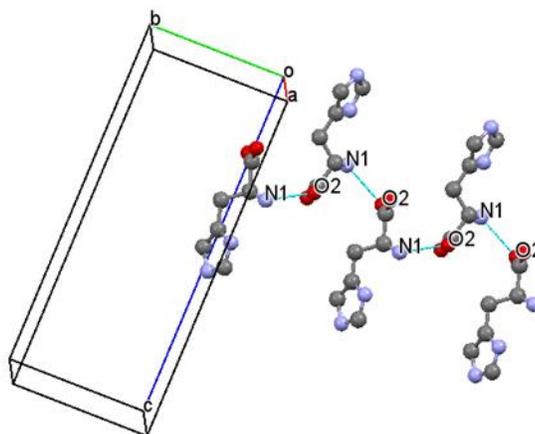


Figura 43. Cadenas de L-histidina helicoidales a lo largo del eje *b* en la estructura ortorrómbica.

**Estructura Cristalina del Ácido 4-nitrobenzoico.** La tabla 9 contiene los datos cristalográficos del ácido 4-nitrobenzoico (NBZOAC05), el cual cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial *A2/a*. Sus parámetros de red son:  $a=12.918(2)$  Å,  $b=5.004(2)$  Å y  $c=21.298(6)$  Å. Los ángulos de su celda unitaria son:  $\alpha=90^\circ$   $\beta=96.66^\circ$  (2) y  $\gamma=90^\circ$ . El volumen de la celda es igual a  $1367.5$  Å<sup>3</sup>, con  $Z=8$  (ver Figura 44).

Tabla 9. Datos cristalográficos del ácido 4-nitrobenzoico.	
Acido 4-nitrobenzoico.	
Código CCDC	NBZOAC05
Literatura de Referencia	M.Tonogaki, T.Kawata, S.Ohba, Y.Iwata, I.Shibuya, Acta Crystallogr., Sect.B: Struct.Sci. (1993), 49, 1031
Fórmula	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
Grupo Espacial	<i>A2/a</i>
Longitudes de la celda (Å)	$a= 12.918(2)$ $b= 5.004(2)$ $c= 21.298(6)$
Ángulos de la celda (°)	$\alpha= 90$ $\beta= 96.66(2)$ $\gamma= 90$
Volumen de la celda (Å <sup>3</sup> )	1367,5
Z	8

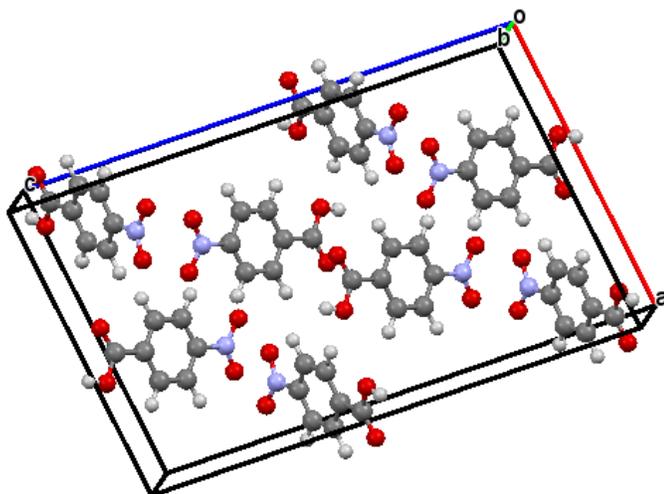


Figura 44. Celda unitaria del ácido 4-nitrobenzoico ( $A2/a$ ) (los átomos grises son C; los átomos rojos son O; los átomos azules son N; los átomos blancos son H).

La unidad asimétrica consiste de una molécula de ácido 4-nitrobenzoico. La molécula contiene un grupo nitro ( $-\text{NO}_2$ ) y un carboxilo ( $-\text{COOH}$ ). Ambos grupos se encuentran enlazados en posición “*para*” uno respecto al otro en el anillo aromático (ver Figura 45)

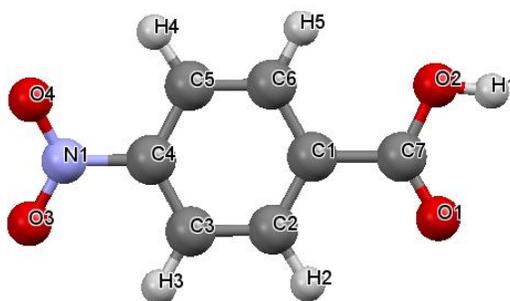


Figura 45. Unidad asimétrica de ácido 4-nitrobenzoico ( $A2/a$ ).

El grupo  $\text{-NO}_2$  se encuentra rotado  $14.21^\circ$  respecto al plano que forma el anillo aromático, mientras que el grupo  $\text{-COOH}$  está ligeramente rotado ( $2.29^\circ$ ), respecto al mismo plano del anillo aromático (ver Figura 46).

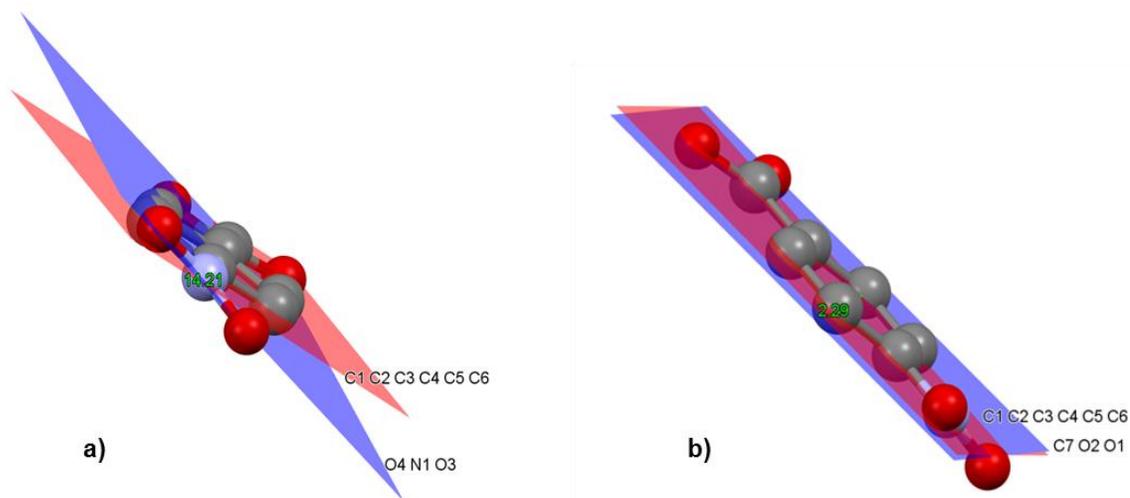


Figura 46. Ángulos de rotación de los grupos a)  $\text{-NO}_2$  y b)  $\text{-COOH}$  con respecto al plano del anillo aromático de 4-ANB (A2/a).

El anillo aromático presenta distorsión debida a los sustituyentes que se encuentran unidos a él, ya que sus ángulos internos se desvían de  $120^\circ$ . Por ejemplo, el grupo  $\text{-NO}_2$  abre su ángulo *ipso* ( $123.40^\circ$ ) debido a su carácter atrayente de electrones, lo mismo pasa con el ángulo *ipso* del grupo  $\text{-COOH}$  ( $122.2^\circ$ ). Lo anterior produce una disminución del resto de los ángulos del anillo aromático (ver Figura 47).

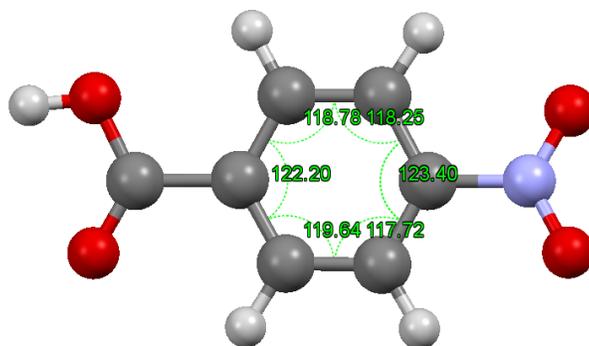


Figura 47. Ángulos internos del anillo aromático en la molécula de ácido 4-nitrobenzoico (A2/a).

En relación con los enlaces C-C, sus distancias varían en el intervalo de 1.386 Å hasta 1.416 Å. Los enlaces C3-C4 con longitud de 1.386 Å y C5-C6 con distancia de 1.389 Å tienen un mayor carácter doble y el resto son de característica resonante (ver Figura 48).

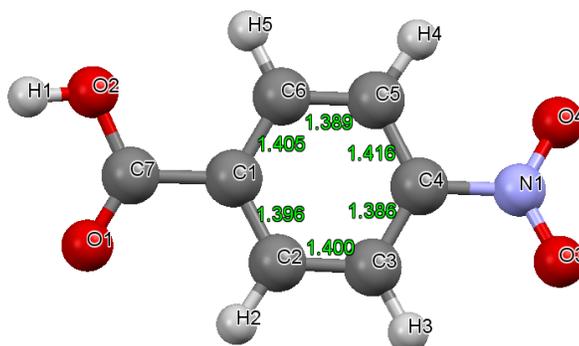


Figura 48. Distancias C-C dentro del anillo aromático de 4-ANB (A2/a).

Las moléculas de 4-ANB forman dímeros unidos por enlaces de hidrógeno fuertes O1–H1...O2 con una distancia 2.628(1) Å entre los grupos carboxilo de cada una (ver Figura 49).

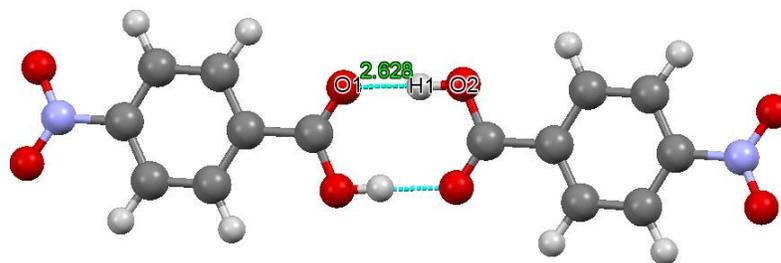


Figura 49. Dímeros de moléculas de 4-ANB (A2/a).

La molécula de 4-ANB tiene distintas interacciones intermoleculares, divididas en interacciones del dímero: O1–H1...O2, interacciones laterales del anillo que son débiles: C2–H2...O4, C3–H3...O3, C5–H4...O1 y C6–H5...O2, y una interacción débil del grupo nitro N1...O4. Todas ellas serán descritas más adelante.

Las moléculas de 4-ANB se unen entre sí de forma casi perpendicular uno respecto al otro por medio de una interacción débil N1...O4 con una distancia de 2.961(1) Å, formando un ángulo de 84.83° (ver Figura 50).

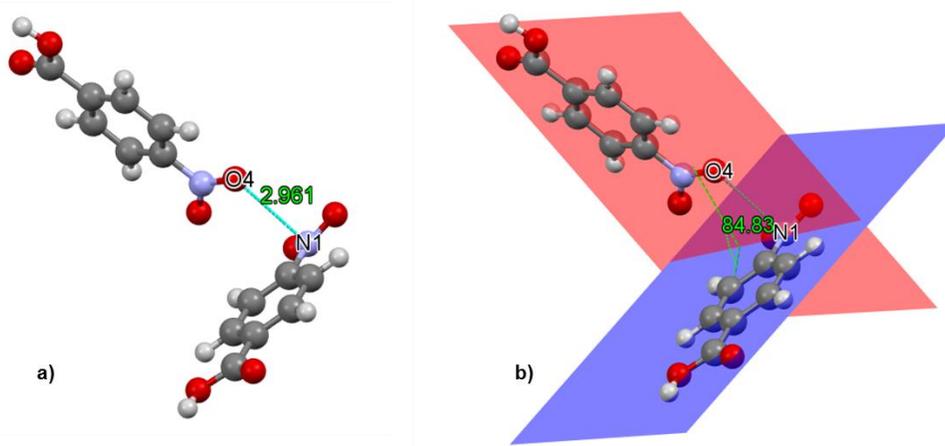


Figura 50. a) Distancia del enlace N1...O4, b) plano y ángulo de enlace N1...O4, ambas entre moléculas casi perpendiculares de 4-ANB.

Se puede observar que con la combinación del enlace de hidrógeno O1–H1...O2 y la interacción débil N1...O4 se forma una red escalonada de moléculas de 4-ANB, formando un ángulo de 82.97° (ver Figura 51).

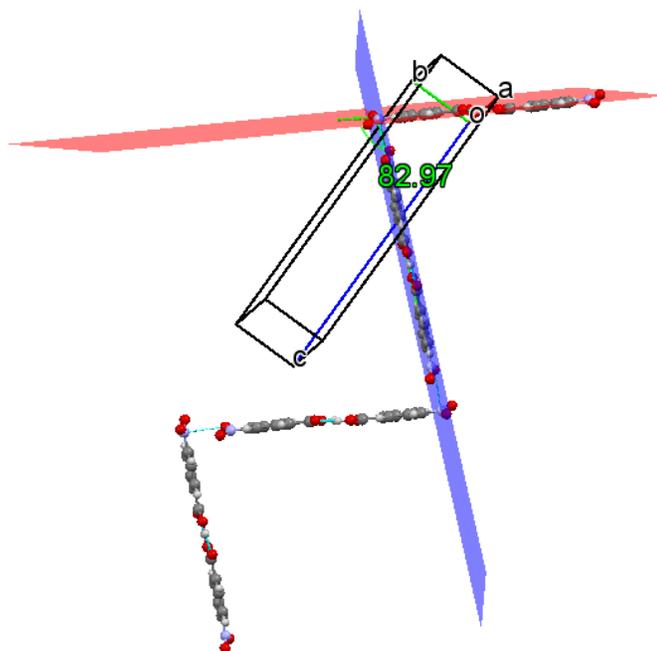


Figura 51. Red escalonada de las moléculas de 4-ANB hecha por la combinación de los enlaces O1–H1...O2 y N1...O4.

Las moléculas de 4-ANB presentan diversas interacciones laterales C–H...O, una de ellas es la de C2–H2...O4 con una distancia de 3.366(7) Å. Esta interacción sirve para enlazar una molécula de 4-ANB con otra lateral que está casi perpendicular con la anterior, mientras que el enlace C3–H3...O3 con distancia 3.404 Å une una molécula con otra lateral, pero paralela a esta (ver Figuras 52 y 53).

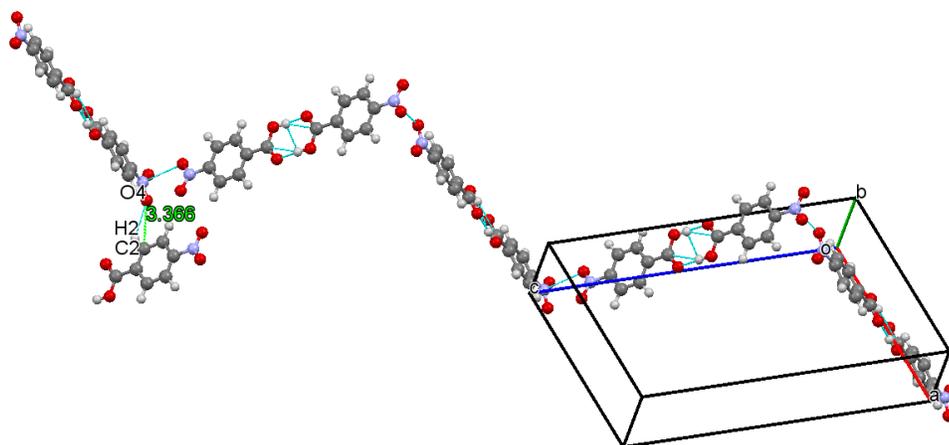


Figura 52. Enlace intermolecular de C2–H2...O4 en la estructura 4-ANB.

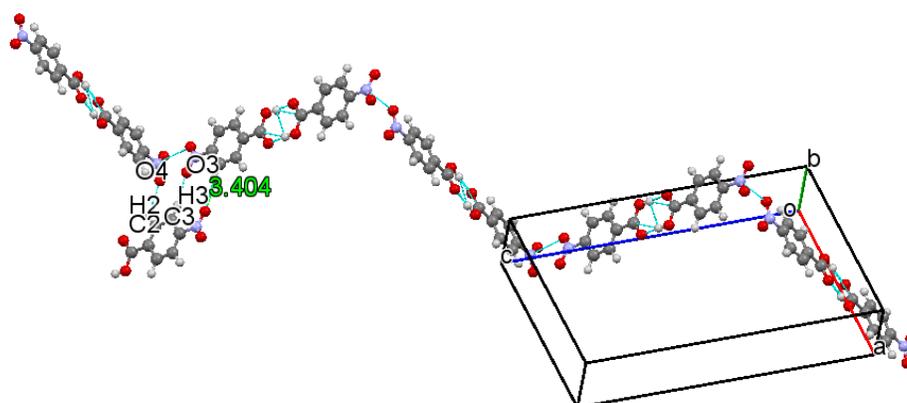


Figura 53. Enlace intermolecular de C3 – H3 ... O3 en la estructura 4-ANB.

Con estas dos interacciones una cadena escalonada de ácido 4-nitrobenzoico se une a otra desfasada para dar origen a su estructura tipo “zig-zag”. (ver Figura 54).

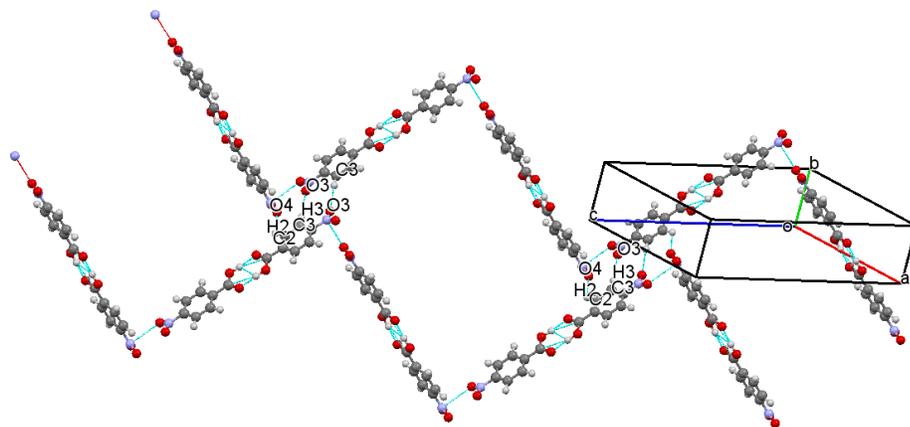


Figura 54. Unión de cadenas escalonadas por medio de los enlaces C2–H2...O4 y C3–H3...O3 en la estructura del 4-ANB.

Por otra parte, el enlace C5–H4...O1, con distancia 3.275(6) Å, enlaza una molécula a otra adyacente que es casi perpendicular, formando redes entrecruzadas (ver Figura 55).

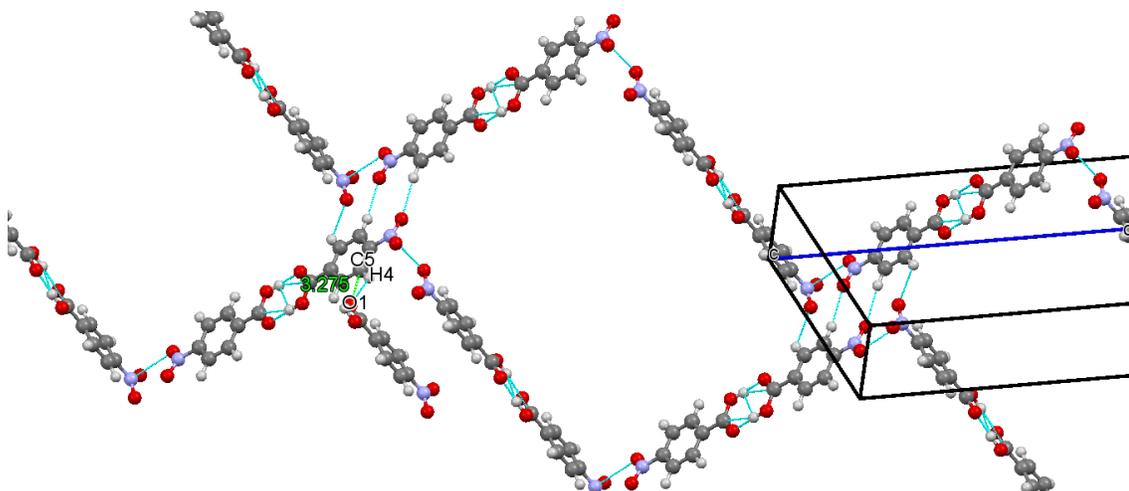


Figura 55. Unión del enlace C5–H4...O1 en la estructura de 4-ANB.

Mientras que el C6–H5...O2, con distancia 3.665(9) Å se ubica de lados de la cadena en forma de “zig-zag”, para que de la misma manera que con la interacción C5–H4...O1 se forme la red para darle paso a la estructura cristalina (ver Figura 56).

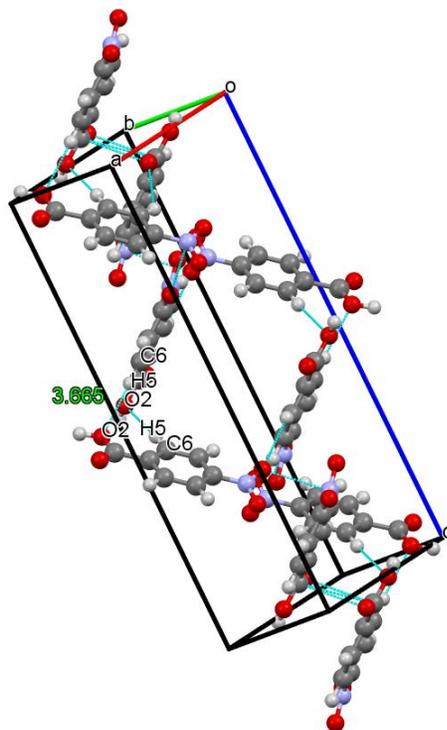


Figura 56. Enlace intermolecular en 4-ANB de C6–H5...O2 vista de manera lateral.

Finalmente, existen interacciones C...C como: C3–C7, con distancia 3.381(8) Å y la interacción C7–O1 con distancia 3.111(7) Å, la cuales, permiten crear la red de moléculas de 4-ANB que se muestra en la Figura 57.

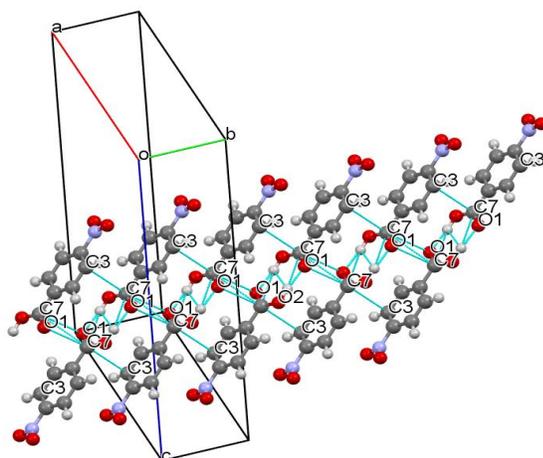


Figura 57. Formación de red de moléculas de 4-ANB por medio del enlace C3–C7 y la interacción C7–O1.

Por otra parte, la interacción N1–O4, cuya distancia es de 2.961(1) Å, crea una red a lo largo de los ejes *b* y *c* de la celda unitaria, la cual, le da mayor estabilización a la estructura cristalina (ver Figura 58).

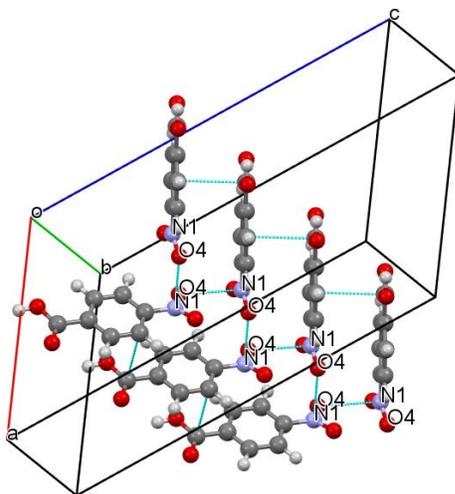


Figura 58. Formación de red de moléculas de 4-ANB por medio de la interacción N1–O4 a lo largo del eje *b* y *c* de la celda unitaria.

De las interacciones descritas anteriormente se genera la estructura cristalina mostrada en la figura 59.

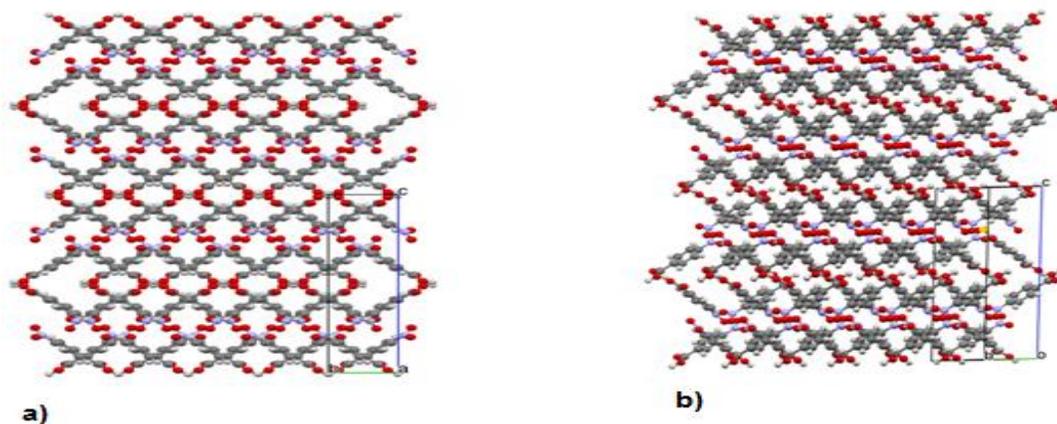


Figura 59. Estructura cristalina de 4-ANB vista en a) perpendicular al plano  $bc$ ; b) en la dirección  $[110]$ .

**Estructura Cristalina de L-Histidina con Ácido 4-Nitrobenzoico (LH4NBE).** La tabla 10 muestra los datos cristalográficos de LH4NBE, el cual cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico con grupo espacial  $P2_12_12_1$ . Sus parámetros de red son:  $a=6.8466(4)$  Å,  $b=9.3657(5)$  Å y  $c=22.0057(11)$  Å. Los ángulos de celda son:  $\alpha=90^\circ$   $\beta=90^\circ$  y  $\gamma=90^\circ$ . El volumen de la celda es igual a  $1411.08(13)$  Å<sup>3</sup> (ver tabla 10), con  $Z=4$  (ver Figura 60).

Tabla 10. Datos cristalográficos de L-histidina con ácido 4-nitrobenzoico.	
LH4NBE	
Fórmula	$C_{13} H_{14} N_4 O_6$
Grupo Espacial	$P2_12_12_1$
Longitudes de la celda (Å)	$a=6.8466(4)$ $b=9.3657(5)$ $c=22.0057(11)$
Ángulos de la celda (°)	$\alpha=90$ $\beta=90$ $\gamma=90$
Volumen de la celda (Å <sup>3</sup> )	1411.08 (13)
Z	4

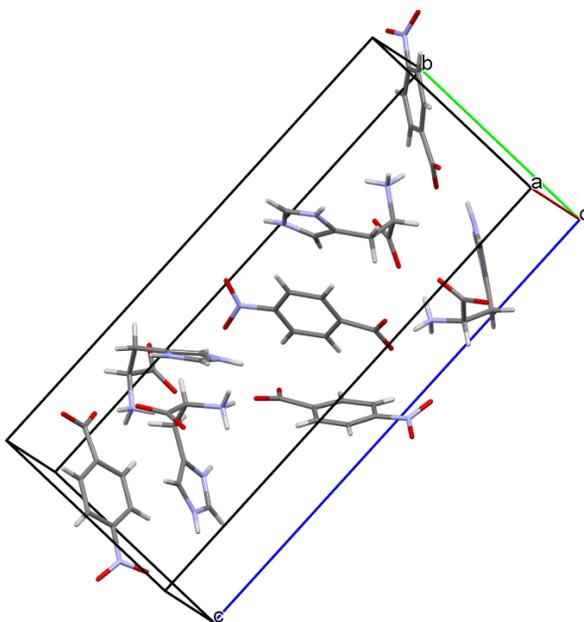


Figura 60. Celda unitaria de LH4NBE  $P2_12_12_1$  (los átomos grises son C; los átomos rojos son O; los átomos azules son N; los átomos blancos son H).

La unidad asimétrica consiste de una molécula de forma aniónica en el grupo carboxilato de ácido 4-nitrobenzoico (4-ANB<sup>-</sup>) y una molécula de forma catiónica en el grupo amino protonado de L-histidina (L-Hist<sup>+</sup>) (ver Figura 61).

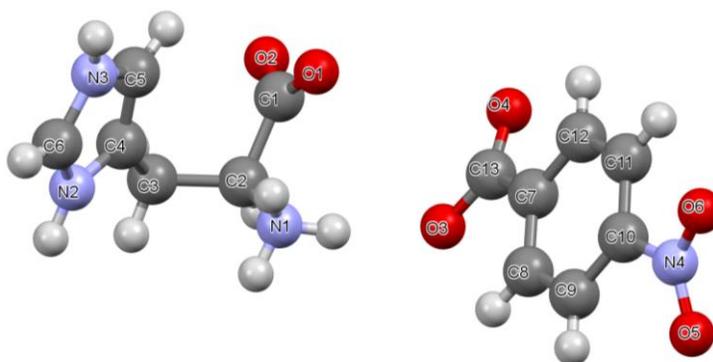


Figura 61. Unidad asimétrica de LH4NBE.

El ángulo que hay entre el anillo de la molécula de L-Hist<sup>+</sup> y el anillo del 4-ANB<sup>-</sup> es de 85.10° (ver Figura 62).

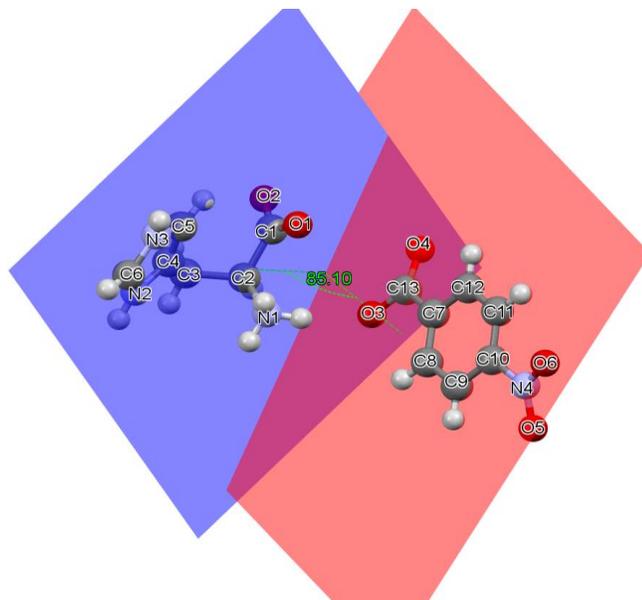


Figura 62. Ángulo entre la molécula de L-Hist<sup>+</sup> y 4-ANB<sup>-</sup>.

Los ángulos internos de los anillos de imidazol por parte de la L-Hist<sup>+</sup> y el fenólico del 4-ANB<sup>-</sup> presentan distorsión debido a los sustituyentes que se encuentran unidos a ellos (ver Figura 63).

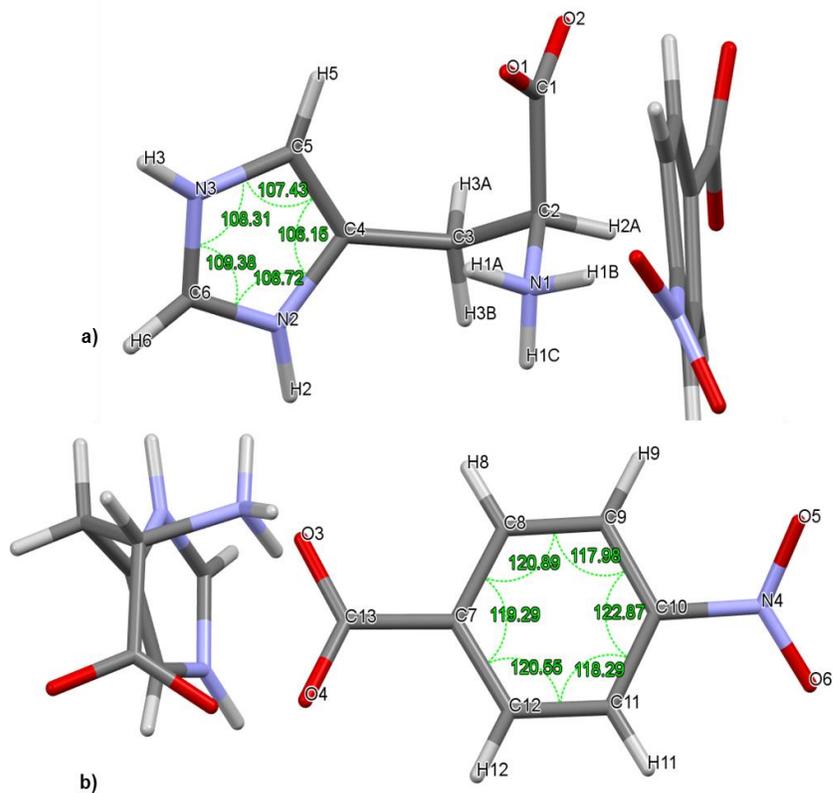


Figura 63. Ángulos internos de los anillos de a) imidazol y b) fenólico del compuesto LH4NBE.

La longitud interna de los enlaces C4=C5 (1.359 Å), C4-N2 (1.377 Å) y C5-N3 (1.371 Å) del anillo de imidazol tienen mayor característica doble, mientras que los enlaces N3-C6 y N2=C6 son más resonantes. Por otra parte, las longitudes internas de los enlaces de C-C del anillo fenólico del 4-NBA sugieren que estos son mayormente de carácter doble (ver Figura 64).

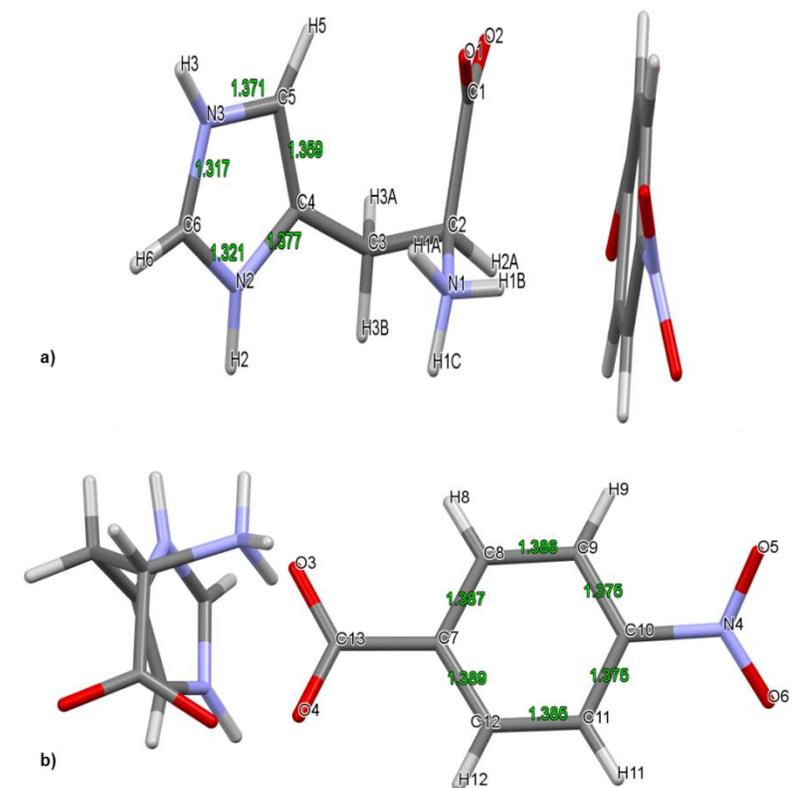


Figura 64. Longitudes de enlace de los anillos de a) imidazol y b) fenólico.

La molécula de en LH4NBE presenta cinco enlaces de hidrógeno intermoleculares y llama la atención que ya no aparece el enlace intramolecular que es visible en L-histidina pura (ver Figura 31 de L-histidina ( $P2_1$ ) y Figura 40 de L-histidina ( $P2_12_12_1$ )).

Las moléculas de L-Hist<sup>+</sup> se enlazan entre si a través de un enlace de hidrógeno moderado N1-H1A...O2 (2.786(2) Å; 150.2°) formando cadenas helicoidales a lo largo del eje cristalográfico *b* (ver Figura 65).

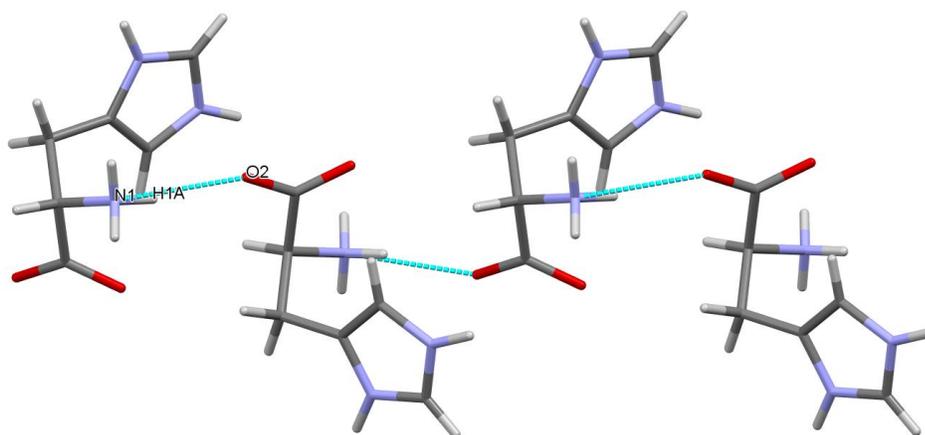


Figura 65. Cadenas helicoidales de L-Hist<sup>+</sup> a lo largo del eje cristalográfico *b*.

Además, existe un enlace de hidrógeno moderado N2-H2...O1 (2.628(2) Å; 165°(3)) que enlaza a las moléculas de L-Hist<sup>+</sup> entre si, formando cadenas lineales a lo largo del eje cristalográfico *a* (ver Figura 66).

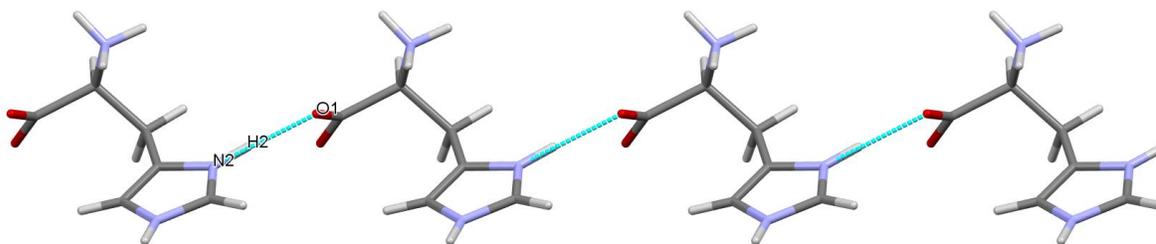


Figura 66. Cadenas lineales de L-Hist<sup>+</sup> a lo largo del eje cristalográfico *a*.

Las moléculas de L-Hist<sup>+</sup> se enlazan a las moléculas de 4-NBE<sup>-</sup> vecinas a través de enlaces de hidrógeno N-H...O. Estas interacciones son: enlace moderado N1-H1B...O3 (2.854(2) Å; 165.7°) y un enlace moderado N1-H1C...O4 (2.779(2) Å; 175.4°) las cuales generan la red que se visualiza en la Figura 67.

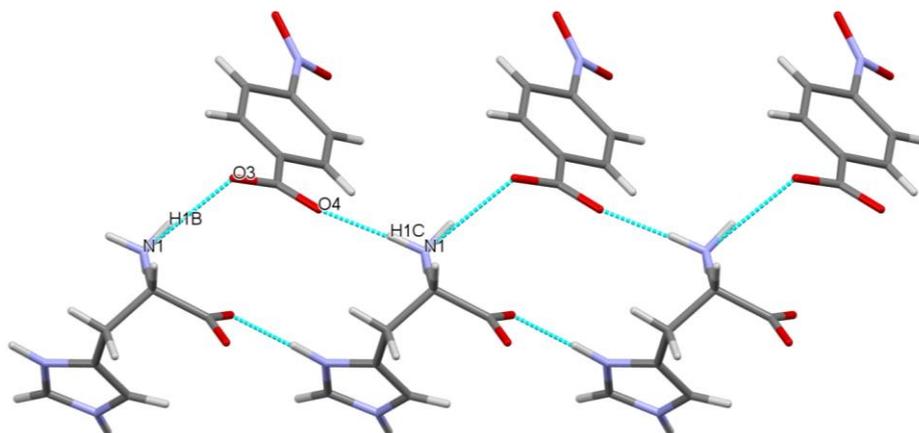


Figura 67. Moléculas de L-Hist<sup>+</sup> enlazadas a 4-NBA<sup>-</sup> vecinas a través de enlaces N-H...O.

También, la molécula de L-Hist<sup>+</sup> se une a una molécula de 4-ANB<sup>-</sup> contiguo por medio de un enlace de hidrógeno moderado N3-H3...O3 (2.742(2) Å; 158°) como se muestra en la Figura 68.

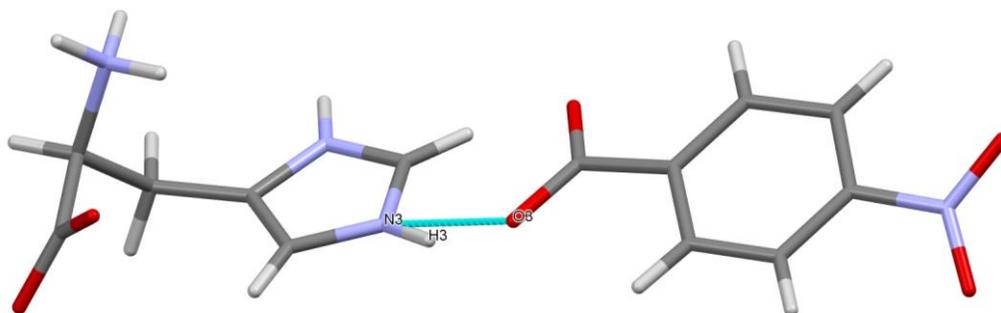


Figura 68. Unión de L-Hist<sup>+</sup> con 4-ANB<sup>-</sup> por medio del enlace N3-H3...O3.

Por otra parte, las moléculas de 4-ANB<sup>-</sup> crean cadenas en forma de zig-zag a lo largo del eje tornillo  $2_1$  (distancia 3.031 Å, radio de van der Waals del O: 1.52 Å).

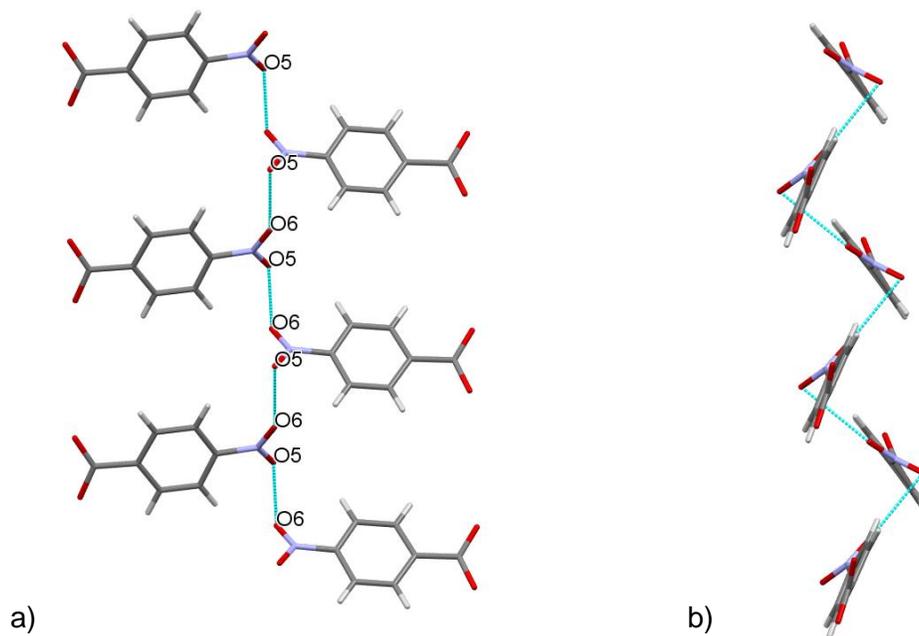


Figura 69. Cadenas en forma de zig-zag debidas a la interacción entre O5...O6 vistas de forma: a) frontal y b) lateral.

Por último, la figura 70, muestra el empaquetamiento molecular de LH4NBE que se deriva de las interacciones intermoleculares descritas anteriormente.

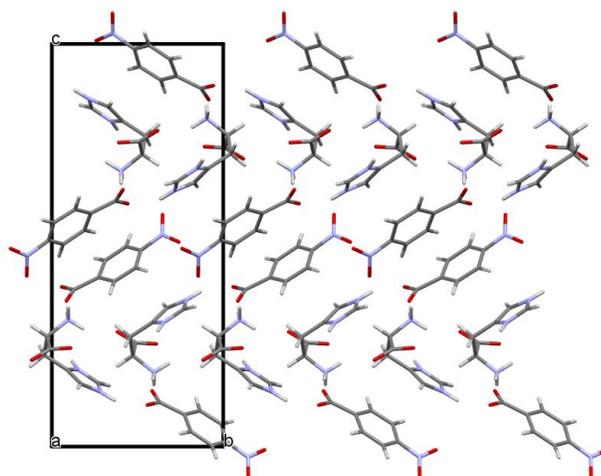


Figura 70. Empaquetamiento molecular de LH4NBE.

## Generación del Segundo Armónico (GSA)

Es importante señalar que el experimento de medición de GSA por medio de la técnica de Kurtz-Perry es cualitativo. LH4NBE mostró una débil señal en la GSA para LH4NBE, lo que significa una baja eficiencia. También el material mostró daños estructurales que fueron detectados por inspección visual de la muestra después de ser expuesta a la fuente láser. La baja eficiencia se atribuyó a las características de empaquetamiento del cristal de LH4NBE y el daño producido por el rayo láser. Otra explicación podría ser que la transferencia de protones produjo un complejo menos estable (ver Figura 71).

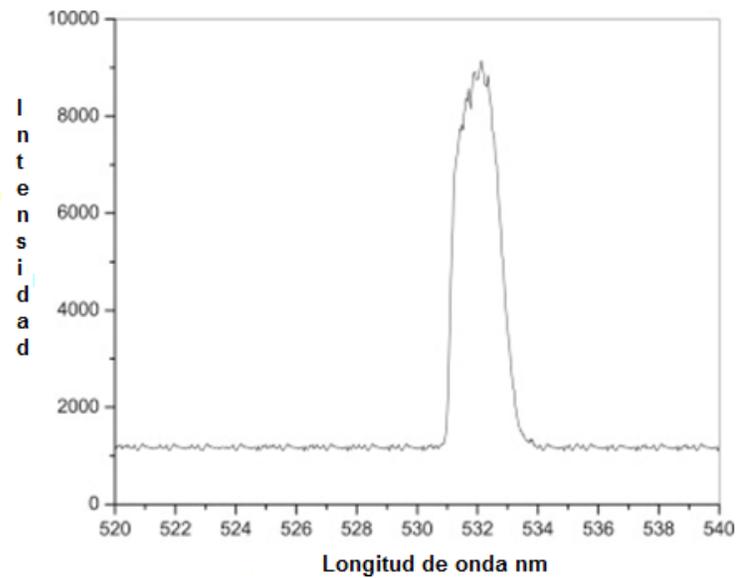


Figura 71. Señal GSA detectada del co-cristal LH4NBE (Hernández y col., 2015).

## CONCLUSIONES.

1. A partir de la molienda mecánica se generaron 15 complejos multi-componentes, lo que nos permite darnos cuenta de la importancia de una técnica sencilla, rápida y económica a la hora de realizar este tipo de experimentos.
2. El sistema L-histidina con 4-ANB (1:1) (LH4NBE) se seleccionó debido a que presentó buena solubilidad y cristalización en agua.
3. La técnica de difracción de rayos-X comprobó la existencia de un complejo nuevo llamado LH4NBE, que contiene las formas aniónicas de 4NBA y catiónicas de L-histidina.
4. La espectroscopia IR describió con bastante precisión las características moleculares del compuesto LH4NBE, lo que demostró que se creó este nuevo multi-componente.
5. La estructura cristalina de LH4NBA mostró que las moléculas se unen y se empaquetan a través de fuerzas direccionales como lo son los enlaces de hidrógeno N-H...O y contactos O...O.
6. La MO nos permitió observar el tipo de cristales que se crearon a partir de L-histidina y 4-NBA, obteniendo imágenes de cristales irregulares.
7. En el caso de GSA, el LH4NBE mostró una pobre eficiencia debido a que la señal que se observó no fue intensa, sin embargo, ya existía reporte en la literatura de dos compuestos similares: L-arginina *p*-nitrobenzoato monohidratado (LANB) (Wang y col., 2014) y L-histidinium 2-nitrobenzoato (LH2NB) (Moovendaran y col., 2013), en cuyos casos se reportó muy buena eficiencia de GSA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wu W, Ye C, Wang D. 2003. Design and Syntheses of Efficient and Thermally Stable Diamino Chromophores for NLO Application. *Arkivoc Part (ii)*, 59-69.
2. Pal T, Kar T, Bocelli G, Rigi L. 2003. Synthesis, Growth, and Characterization of L-Arginine Acetate crystal: A potential NLO material. *Crystal Growth and Design*. 3(1):13-16.
3. Bosshard Ch, Sutter K, Prete Ph, Hulliger J, Flörsheimer M, Kaatz P, Gunter P. 1995. *Organic Nonlinear Optical Materials*. Vol 1, *Advances in Nonlinear Optics*. Basil (Swi): Gordon & Breach Publishers. 1-2p.
4. Hernández J, Glossman D, Esparza H, Álvarez M, Duarte JA. 2008. Band Structure, Optical Properties and Infrared Spectrum of Glycine–Sodium Nitrate Crystal. *Journal of Molecular Structure*. 875(1-3):295–301.
5. Hernández J, Carrillo FJ, Esparza H, Hernández O, Álvarez ME. 2015. L-Proline-Sodium Nitrate Obtained from Solvent Drop Grinding. *Polyhedron* 91:84-88.
6. Boyd R. 2008. *Nonlinear Optics*. 3rd ed. San Diego (CA): Academic Press. pp: 640.
7. Verbiest T, Clyas K, Rodriguez V. 2009. *Second-order Nonlinear Optical Characterization Techniques: an Introduction*. Boca Raton (FL): CRC Press. 192 p.
8. Gibbs H, Meystre P, Wright E. 1999. Obituary: Peter Alden Franken. *Physics Today*: 52 (10):105-106.
9. Townes C. 2003. "The First Laser", in *A Century of Nature: Twenty-One Discoveries that Changed Science and the World*. Chicago (IL): University of Chicago Press. 107-112 p.
10. Denev S, Lummen T, Barnes E, Kumar A, Gopalan V. 2011. Probing Ferroelectrics Using Optical Second Harmonic Generation. *Journal of the American Ceramic Society* 94(9):2699-2727.
11. Prasad P, Williams D. 1990. *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers*. Buffalo (NY): John Wiley & Sons. 320 p.
12. Brevet P. 2010. Chap. 3: Second Harmonic Generation in Nanostructures, In *Handbook of Nanoscale Optics and Electronics*. Amsterdam (NL): Elsevier B. V. 75 p.
13. Kumar G, Gokul S. 2009. Growth and Physiochemical Properties of Second Order Nonlinear Optical L-Theronine Single Crystals. *Advances in Materials Science and Engineering* 2009:1-40.
14. Bhat M, Dharmaprakash SM. 2002. New Nonlinear Optical Material: Glycine Sodium Nitrate. *Journal of Crystal Growth* 235(1-4):511-516.

15. Ahlam MA, Hemaraju BC, Gnana Prakash AP. 2013. Growth and Characterization of Pure and Doped Organic Nonlinear Optical Single Crystal: L-Alanine Alaninium Nitrate (LAAN). *Optik - International Journal for Light and Electron Optics* 124(23):5898–5905.
16. Wang L, Zhang GH, Liu XT, Wang LN, Wang XQ, Zhu LZ, Xu D. 2014. A Novel L-Arginine Salt Nonlinear Optical Crystal: L-Arginine *p*-Nitrobenzoate Monohydrate (LANB). *Journal of Molecular Structure* 1058:155–162.
17. Moovendaran K, Britto Dhas SA, Natarajan S. 2013. Growth and Characterization of L-Histidinium 2-Nitrobenzoate Single Crystals: A New NLO Material. *Optik - International Journal for Light and Electron Optics* 124(17):3117-3119.
18. Fleck M, Ghazaryan VV, Petrosyan AM. 2015. Growth and Characterization of L-Prolinium Phosphite. *Journal of Molecular Structure* 1079:460-464.
19. Moovendaran K, Natarajan S. 2014. Spectral Characterization of Some Second Harmonic Generation Materials from the Amino Acid Family: L-Threonine and L-Prolinium Tartrate". *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 129:303-306.
20. Mohana K, Chandramohan A, Anandha G, Ramasamy P. 2014. Synthesis, Crystal Growth, Structural, Spectral, Optical, Thermal and Dielectric Studies of a New Nonlinear Optical Material: 4-Hydroxy-L-Proline-L-Tartaric Acid (1:1). *Solid State Sciences*, 28:95-102.
21. Moovendaran K, Bikshandarkoil R, Kalyana J, Britto Dhas SA, Natarajan S. 2012. Structural, Vibrational and Thermal Studies of a New Nonlinear Optical Material: L-Asparagine-L-Tartaric Acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 92:388-391.
22. Petrosyan HA, Karapetyan HA, Antipin MY, Petrosyan AM. 2010. L-Histidine Sulfates. *Journal of Molecular Structure*. 963(2-3):168-174.
23. Cox MM, Nelson LD. 2009. *Lehninger: Principios de Bioquímica*. 5ta ed. Barcelona (ES): Ediciones Omega, S.A. 71-81p.
24. McKee T, McKee JR. 2009. *Bioquímica: Las Bases Moleculares De La Vida*. 4ta ed. México DF (MX): McGraw-Hill Interamericana editores S.A. de C.V. 125-135p.
25. Voet D, Voet JG. 2006. *Bioquímica*. 3ra ed. Buenos Aires (AR): Editorial Médica Panamericana. 71-87 p.
26. Garret H, Grisham C. 2016. *Biochemistry*. 6th ed. (USA): Cengage Learning. 80,86 p.
27. McMurry J. 2008. *Química Orgánica*. 7ed. Edo. De México (MX): Cengage Learning Latin America.1016-1030 p.

28. Wade LG. 2012. Química Orgánica, Vol.2. 7ed. México: Pearson Educación.1153-1199 p.
29. Bruce DW, O'Hare D, Walton RI. 2010. Molecular Materials. (UK): John Wiley & Sons, Ltd. 374 p.
30. Torres CT. 2002. Nanoquímica y Nanotecnología: Nuevos Materiales, Polímeros y Maquinas Moleculares. Encuentros Multidisciplinarios 4(12):20-25.
31. Sánchez VME, Rivera M, Álvarez TC. 2008. Electrosíntesis y Caracterización de Materiales Moleculares a partir de Derivados n-Trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos. Ingeniería Mecánica 11(1): 25-29.
32. Sánchez VME, Ruíz FMA, Ortiz A, Rivera M, Álvarez TC. 2005. Síntesis y Caracterización de Materiales Moleculares de Ftalocianinas Metálicas en el Módulo Electroquímico del Microscopio de Fuerza Atómica. Revista Mexicana de Física 51(5)535–541.
33. Ocampo PN. 2008. Estudios Sobre el Comportamiento de Complejos Metálicos con Bases de Schiff compartimentales en la Obtención de Compuestos Polinucleares. Tesis de Doctorado de la Universidad de Santiago de Compostela. Lugo (ES). 20-28p.
34. Arunan E. 2007. Hydrogen Bonding and Other Molecular Interactions. Current Science. 90(1):17-18.
35. Cotton FA, Wilkinson G. 1993. Química Inorgánica Avanzada. México DF (MX): Editorial Limusa.1670 p.
36. Housecroft CE, Sharpe AG. 2006. Química Inorgánica. 2da ed. Madrid(ES): Pearson Educación. 960 p.
37. Douglas BE, McDaniel DH, Alexander JJ. 1994. Conceptos y Modelos de Química Inorgánica. 2da ed. Barcelona (ES): Editorial Reverté. 790 p.
38. Atkins P, Overton T, Rourke J, Weller M, Armstrong F. 2008. Shriver & Atkins, Química Inorganica. México, DF (MX): McGraw-Hill Interamericana.
39. López P. 2013. Estudio de las Interacciones Supramoleculares Mediante el Programa Mercury y la Base de Datos Cristalográfica de Cambridge. Universidad Politécnica de Cartagena (ES). Disponible en: <http://repositorio.bib.upct.es/dspace/bitstream/10317/3196/1/pfc5085.pdf>. (Fecha de acceso: 05 de octubre de 2015).
40. Steed JW, Turner DR, Wallace KJ. 2007. Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry. Great Britain: Wiley ed. 30 17-26p.

41. CU, Boulder, Dept. of Chemis and Biochem. (2002). Chapter 15 Infrared Spectroscopy: Theory in Online Edition for Students of Organic Chemistry Laboratory Courses at the University of Colorado, Boulder, Departament of Chemistry and Biochemistry, 2002. 155-163 p. Disponible en: <http://orgchem.colorado.edu/Spectroscopy/irtutor/IRtheory.pdf>. (Fecha de acceso: 12 de noviembre de 2015).
42. Fernández G (2015). Química Orgánica: Espectroscopía de Infrarrojo. Academia Minas de Oviedo. España, 2015. Disponible en: <http://www.quimicaorganica.org/espectroscopia-infrarroja/774-vibraciones-moleculares-y-enlaces.html>. (Fecha de acceso: 11 de noviembre de 2015).
43. Schrader B. 1995. Chap 3: General Survey of Vibrational Spectroscopy in Infrared and Raman Spectroscopy. New York (EUA): VCH. 7 p.
44. Hernández J, Terán ME, Esparza HE, Sotelo RR, Hernández O, Reyes V. Álvarez ME. 2015. Growth and Characterization of L-Histidinium–4-Nitrobenzoate (1:1) Multi-component Molecular Complex. Journal of Crystal Growth 1102:323-330.

## ANEXO

### Espectros de los aminoácidos empleados para la experimentación.

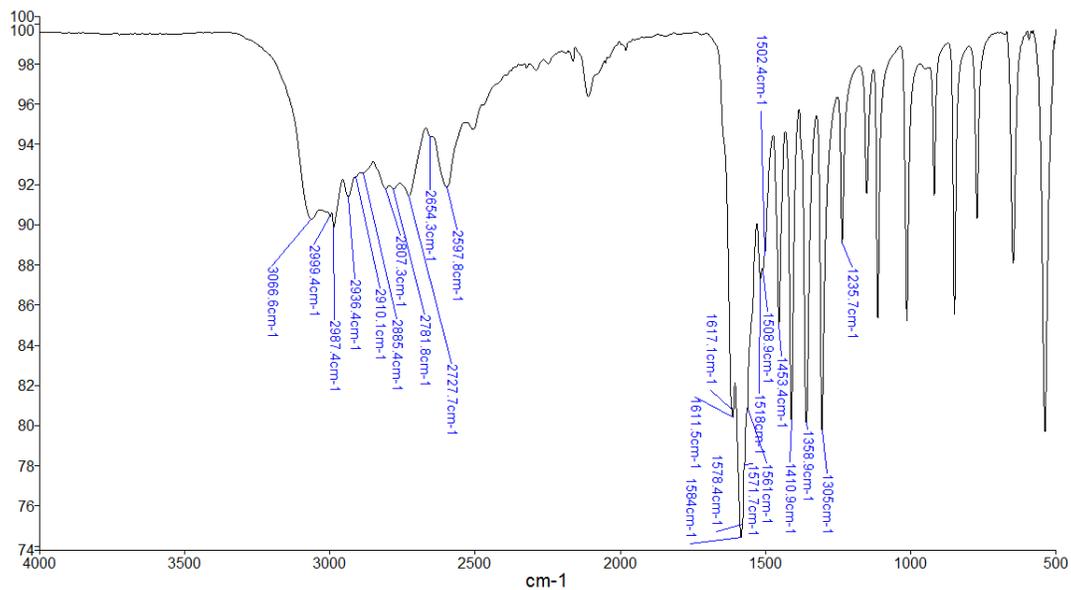


Figura A1. Espectro IR de la muestra D-alanina.

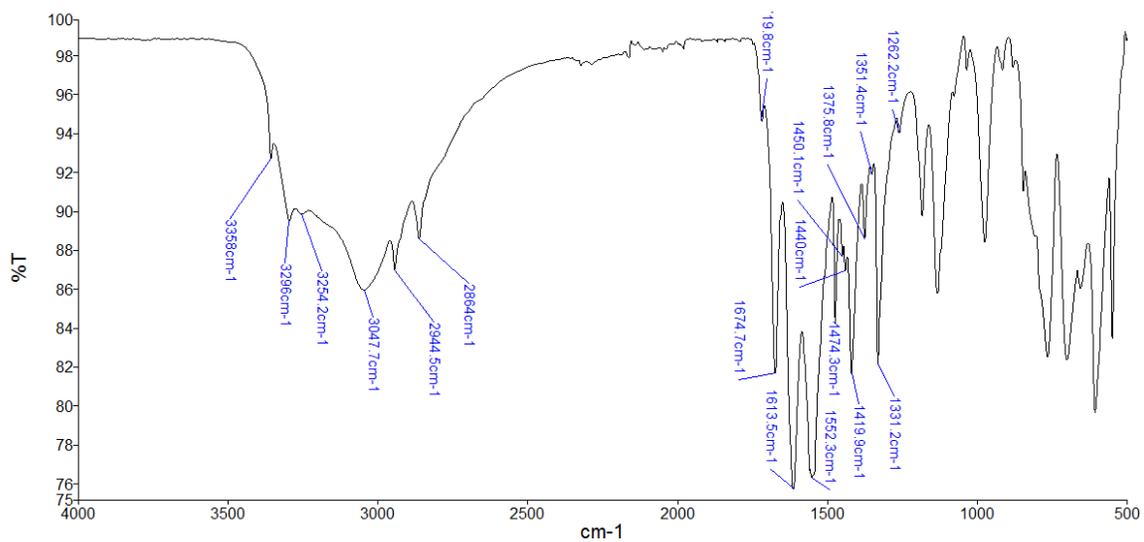


Figura A2. Espectro IR de la muestra L-arginina.

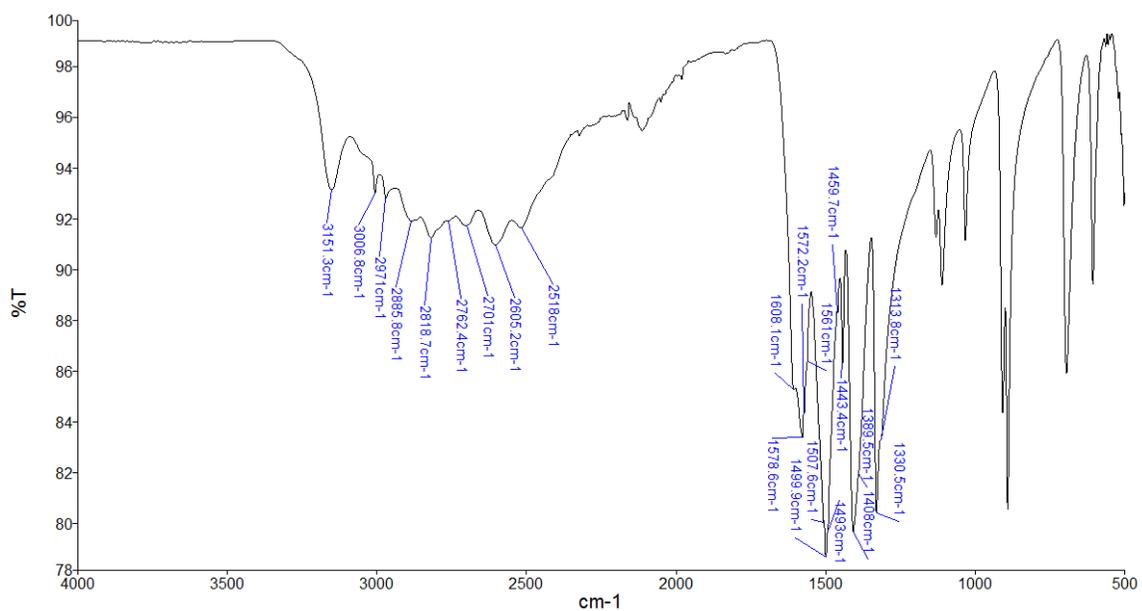


Figura A3. Espectro IR de la muestra glicina.

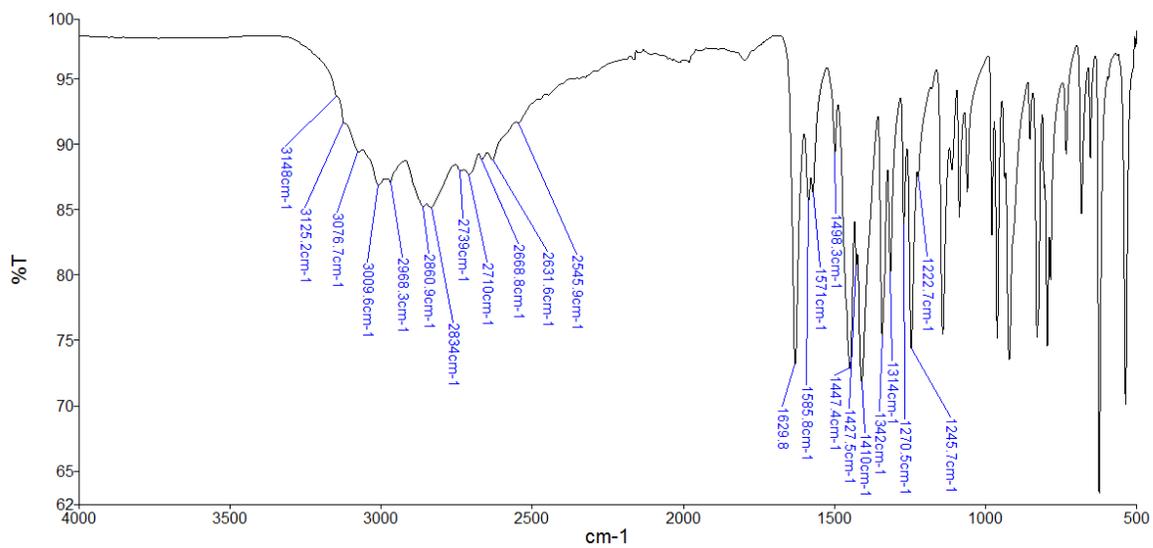


Figura A4. Espectro IR de la muestra L-histidina.

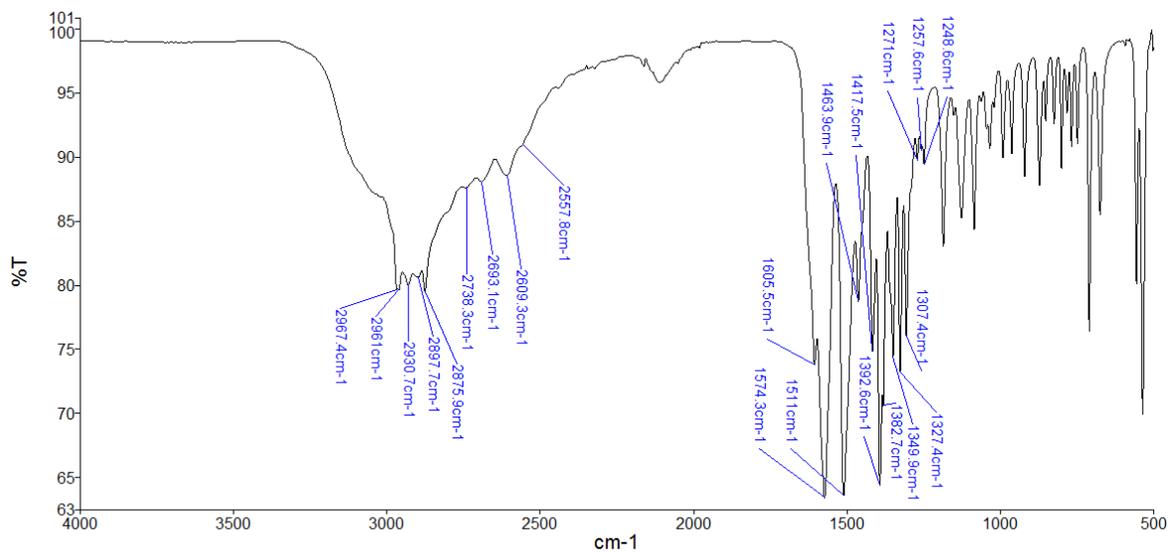


Figura A5. Espectro IR de la muestra L -isoleucina.

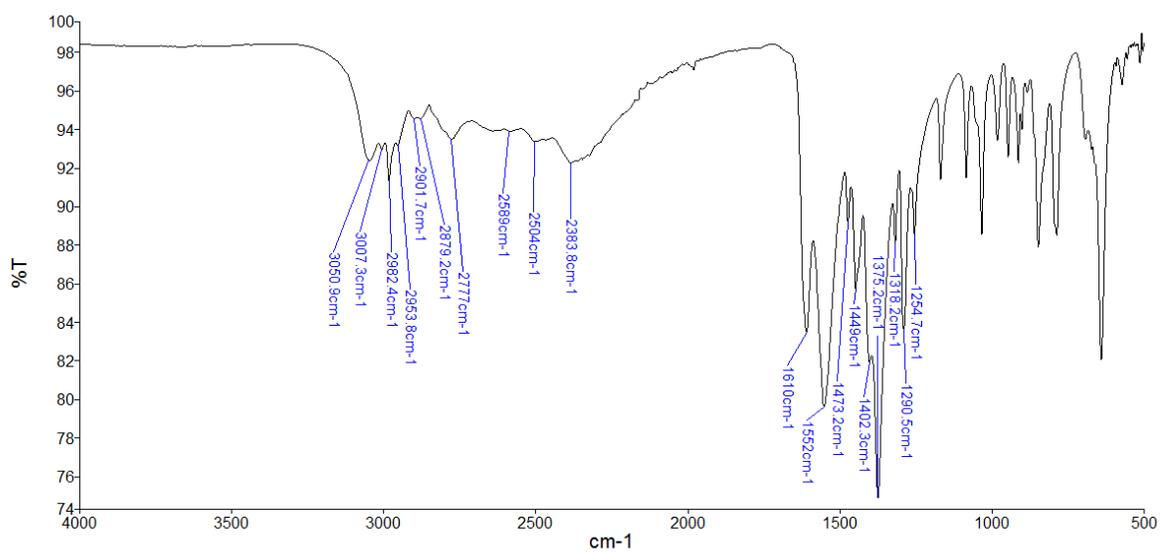


Figura A6. Espectro IR de la muestra L-prolina.

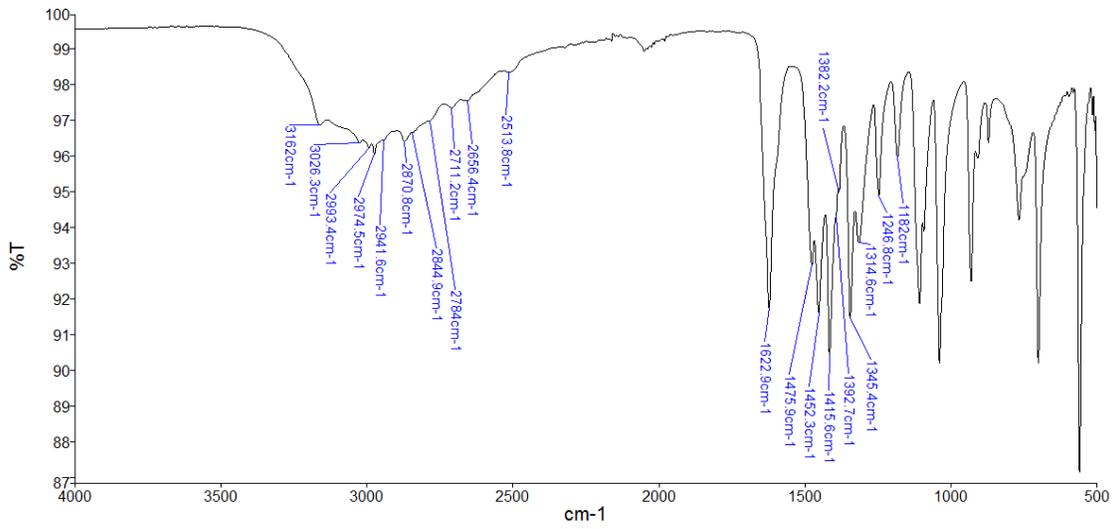


Figura A7. Espectro IR de la muestra L-treonina.

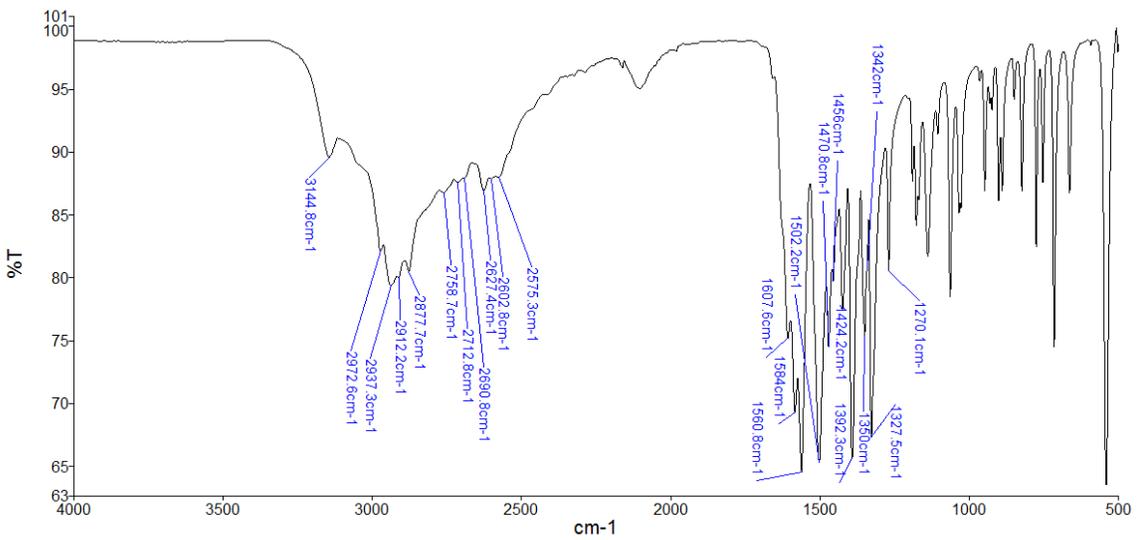


Figura A8. Espectro IR de la muestra L-valina.

### Espectros de los ácidos carboxílicos empleados para la experimentación.

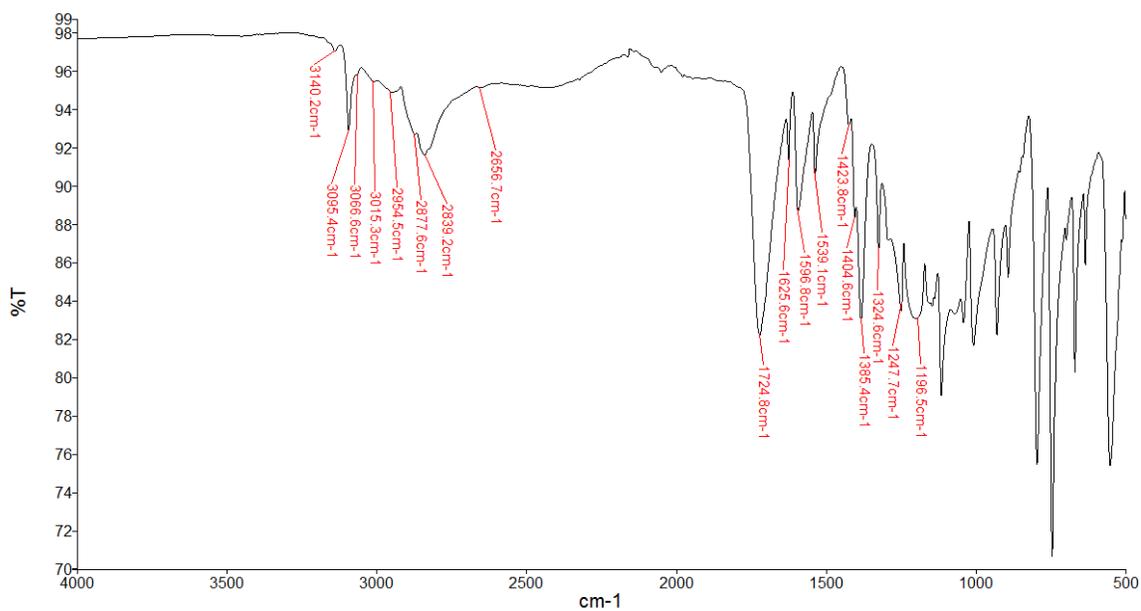


Figura A9. Espectro IR de la muestra de ácido piridina-2,5-dicarboxílico (2,5-PDA).

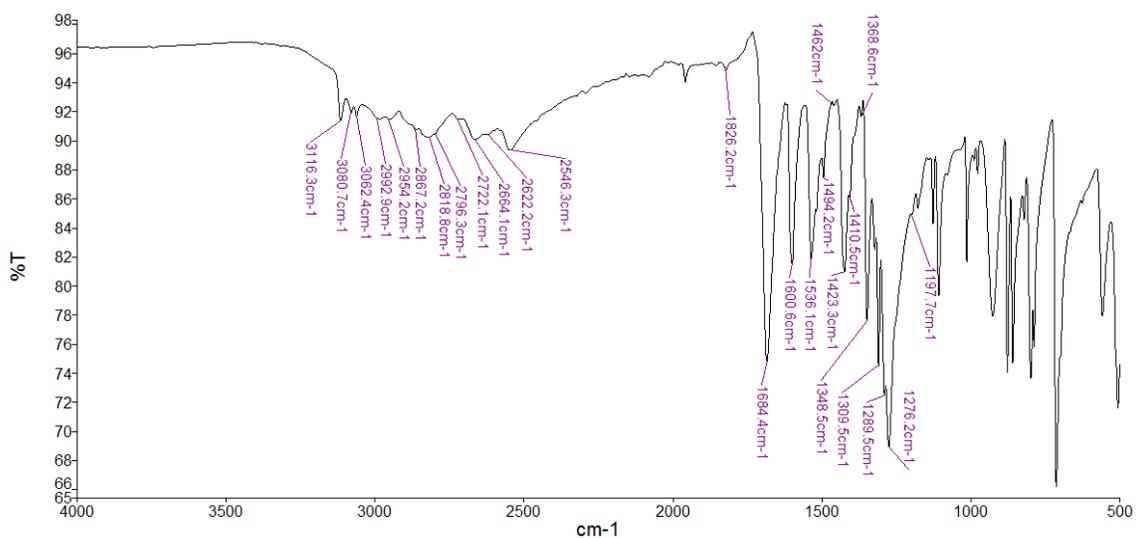


Figura A10. Espectro IR de la muestra de ácido 4-nitrobenzoico (4-ANB)

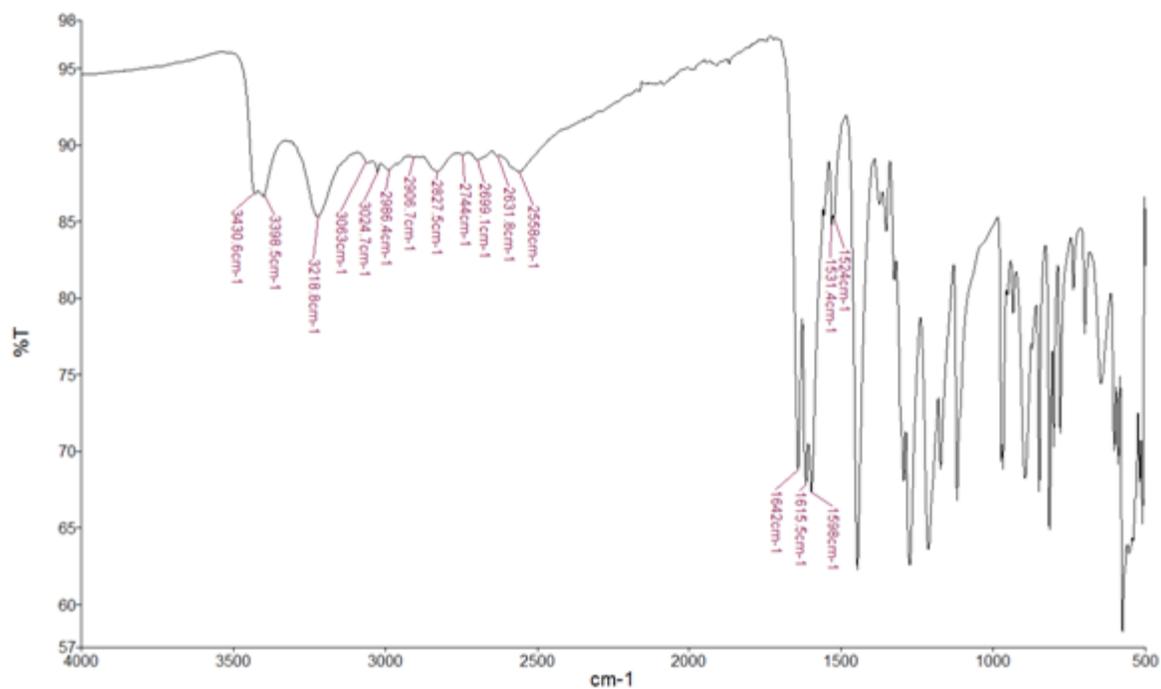


Figura A11. Espectro IR de la muestra de ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propenoico (Ácido cafeico).

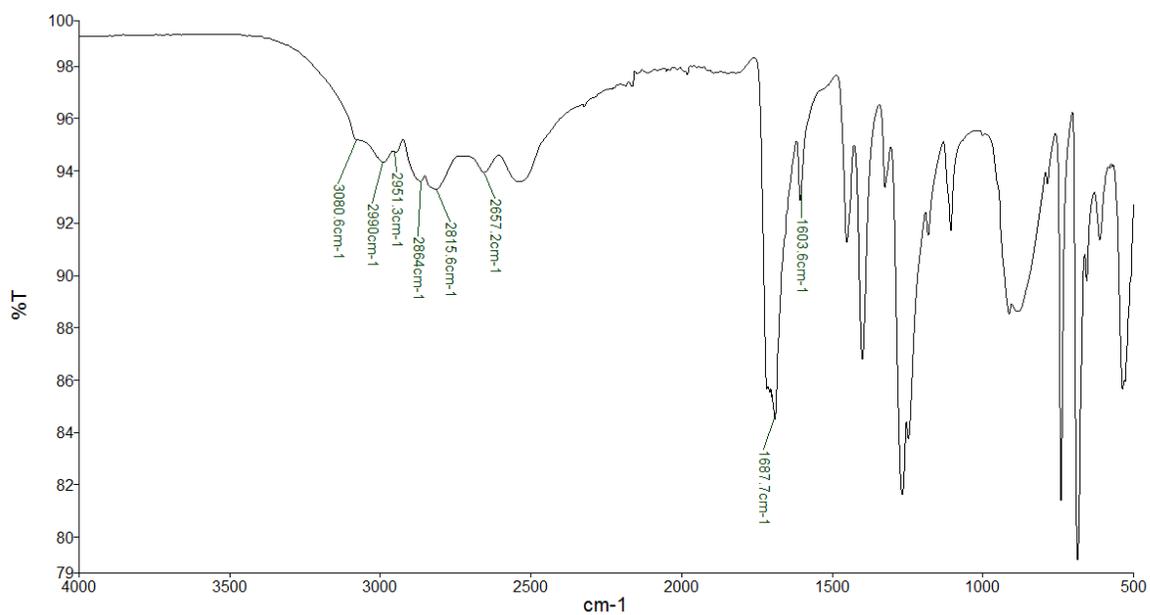


Figura A12. Espectro IR de la muestra de ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (ácido trimesico)

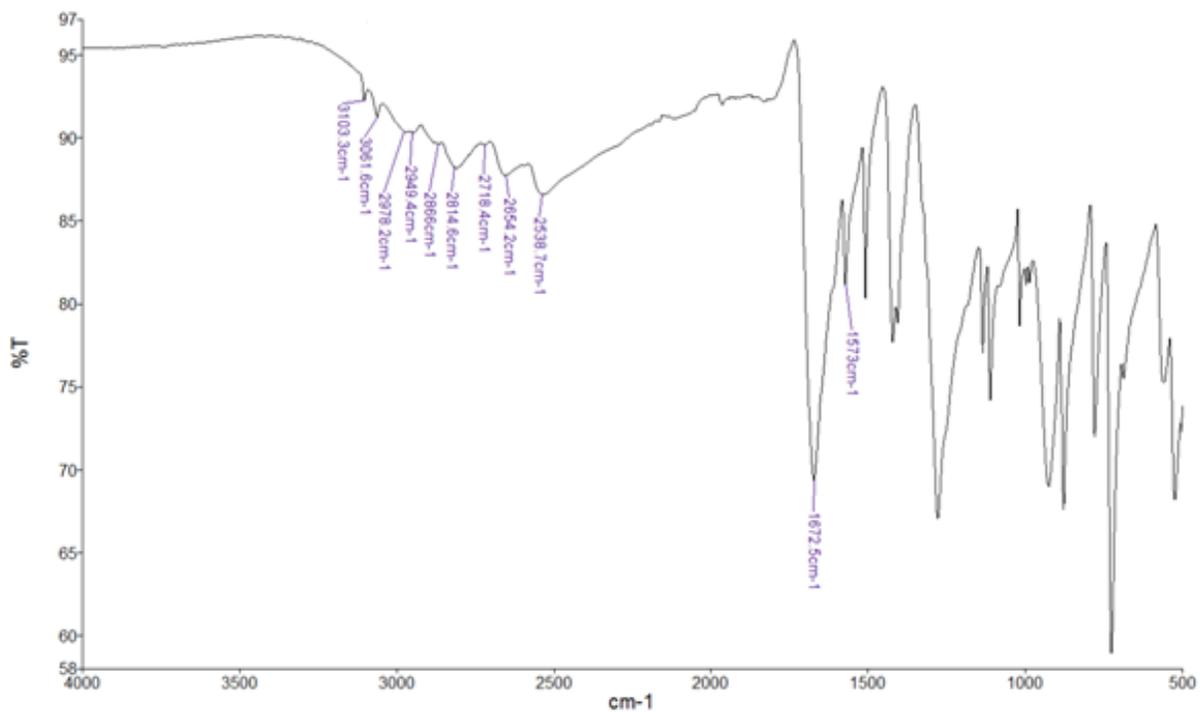


Figura A13. Espectro IR de la muestra de ácido benceno-1,4-dicarboxílico (ácido tereftálico).

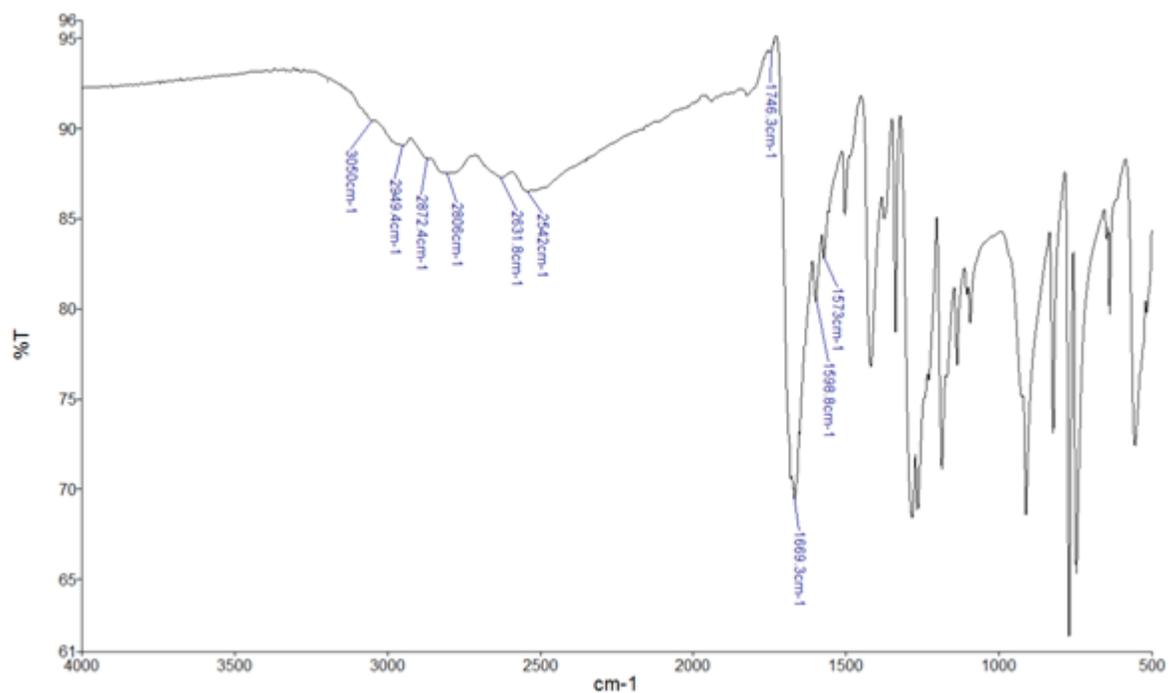


Figura A14. Espectro IR de la muestra de ácido benceno-1,2-dicarboxílico (ácido naftálico).

### Espectros de posibles materiales moleculares nuevos.

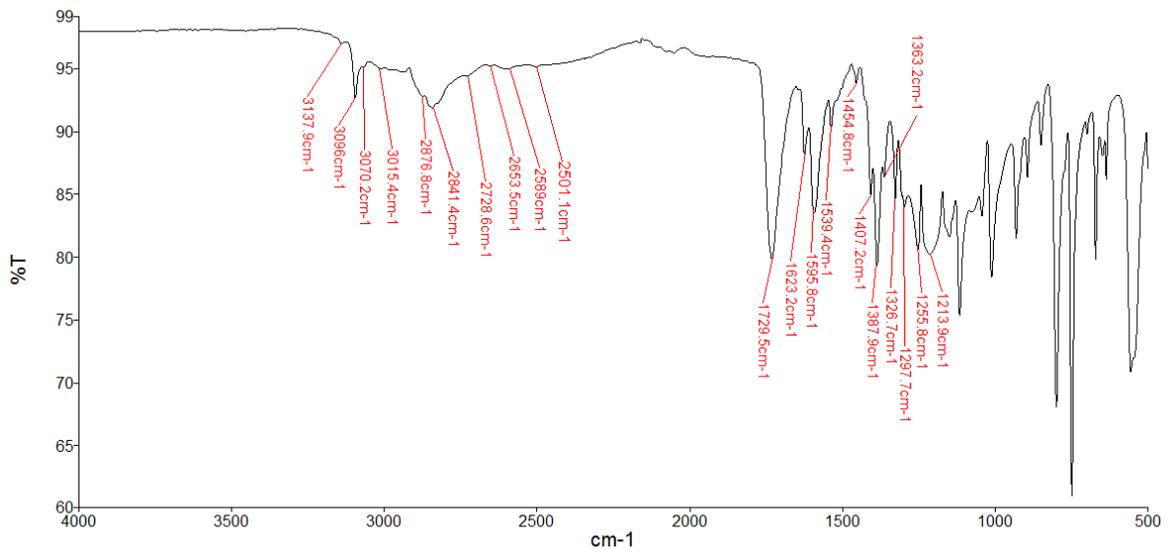


Figura A15. Espectro IR de la mezcla de 2,5-PDA con D-alanina (1:1) M.

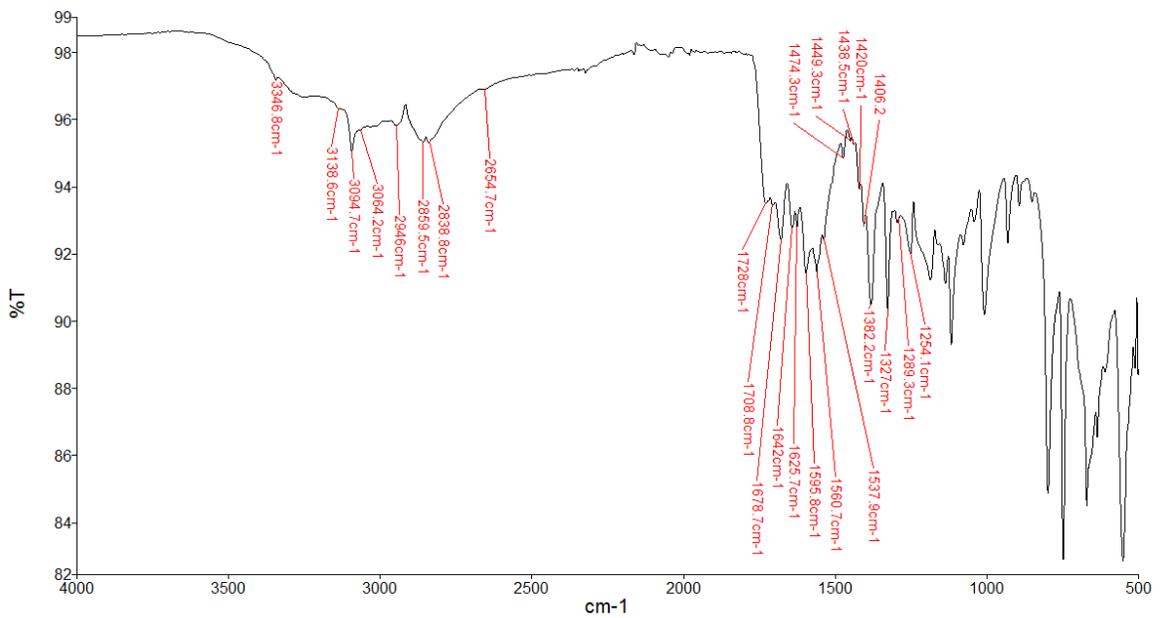


Figura A16. Espectro IR de la mezcla de 2,5-PDA con L-arginina (1:1) M.



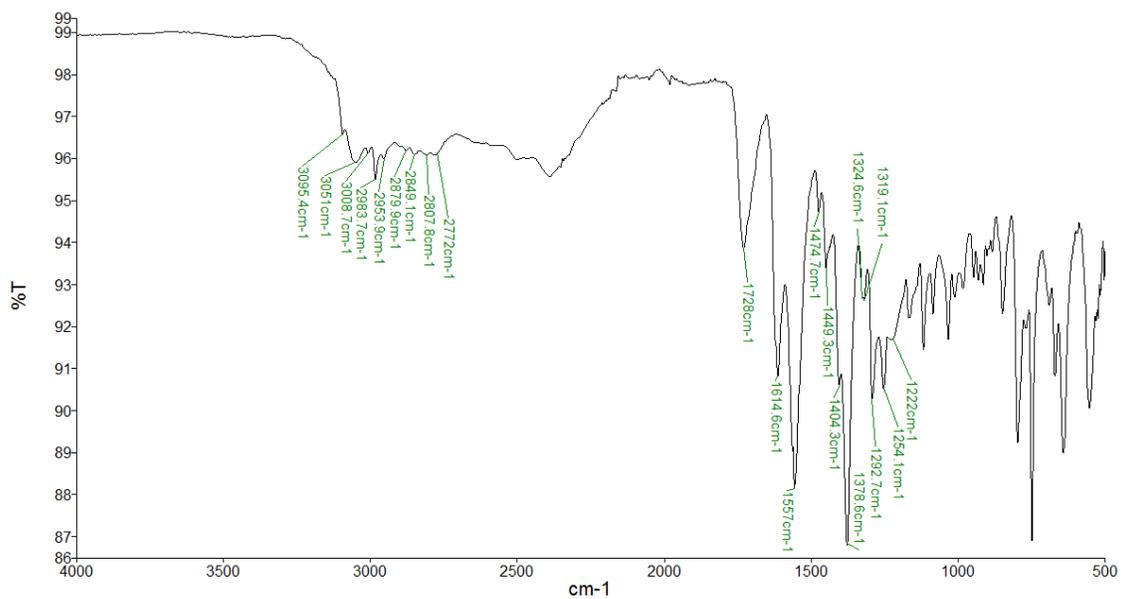


Figura A19. Espectro IR de la mezcla de 2,5-PDA con L-prolina (1:2) M.

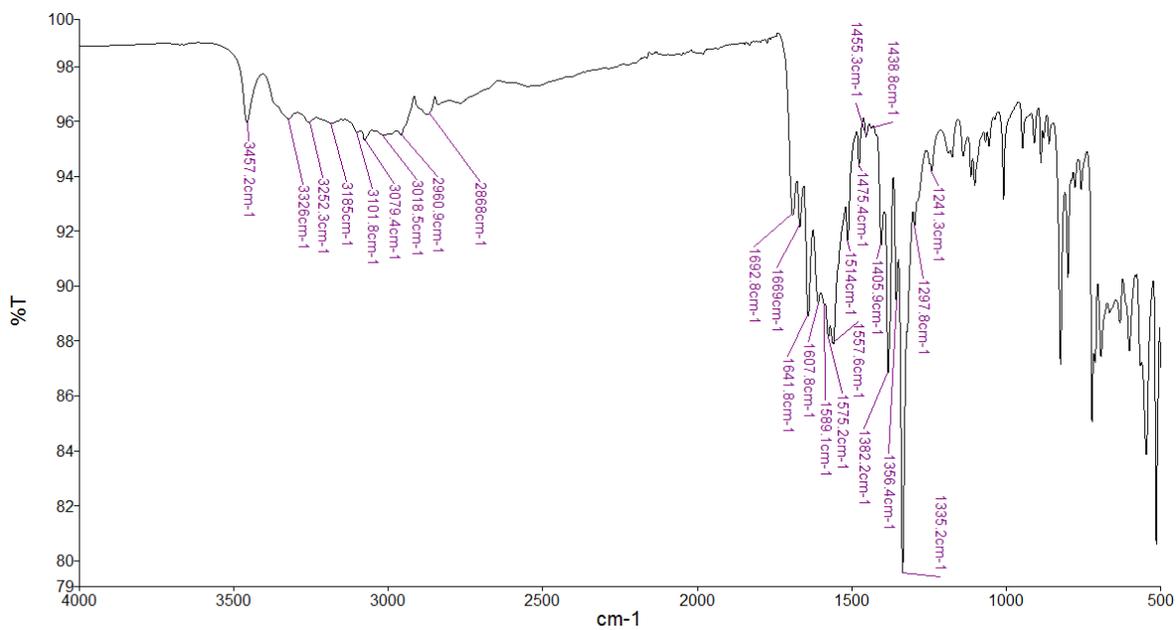


Figura A20. Espectro IR de la mezcla de 4-ANB con L-arginina (1:1) M.

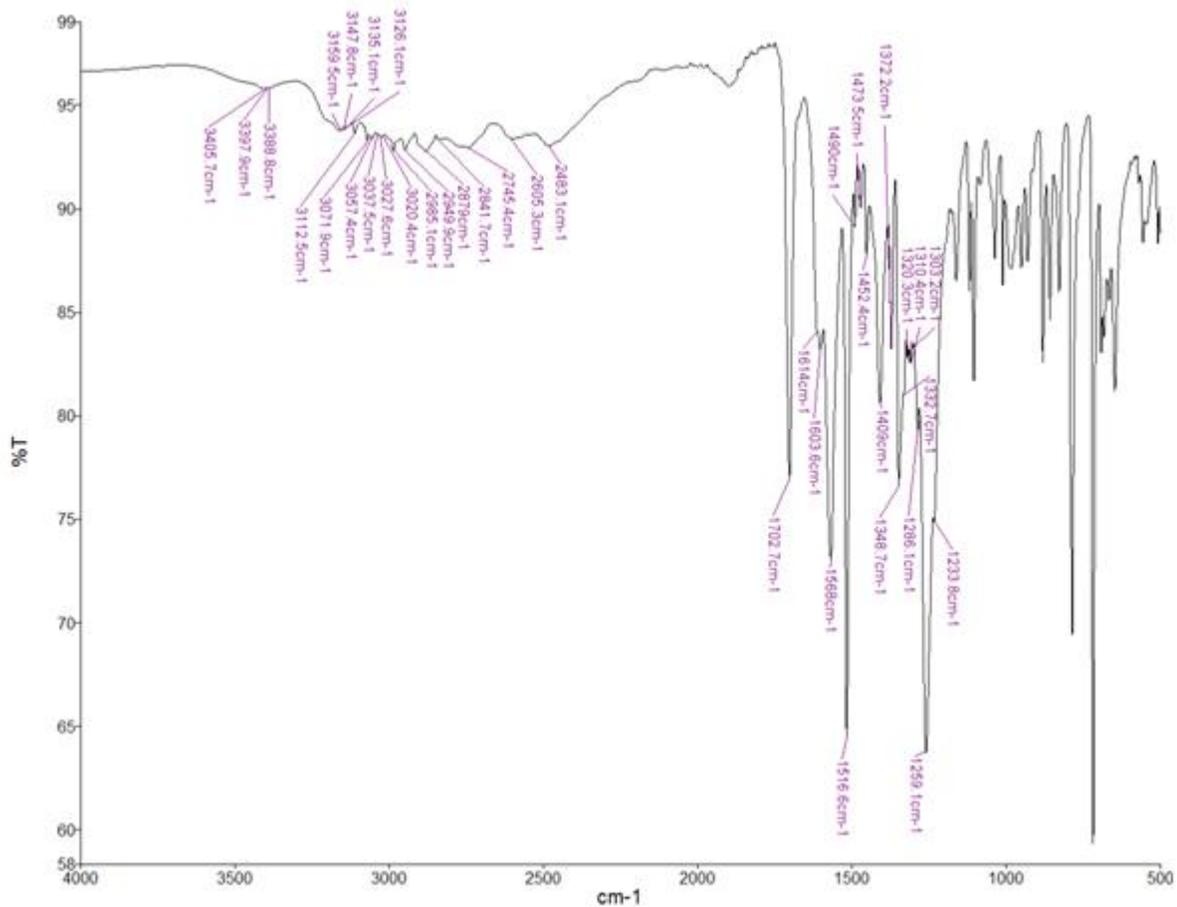


Figura A21. Espectro IR de la mezcla de 4-ANB con L-prolina (1:1) M.

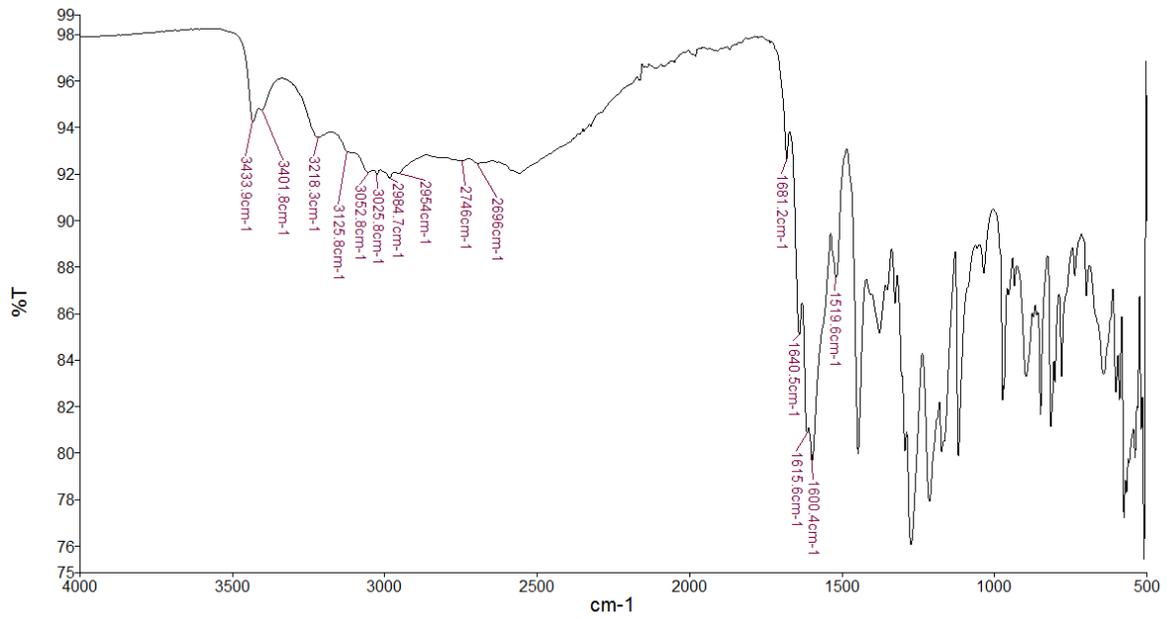


Figura A22. Espectro IR de la mezcla de ácido cafeico con L-prolina (1:1) M.

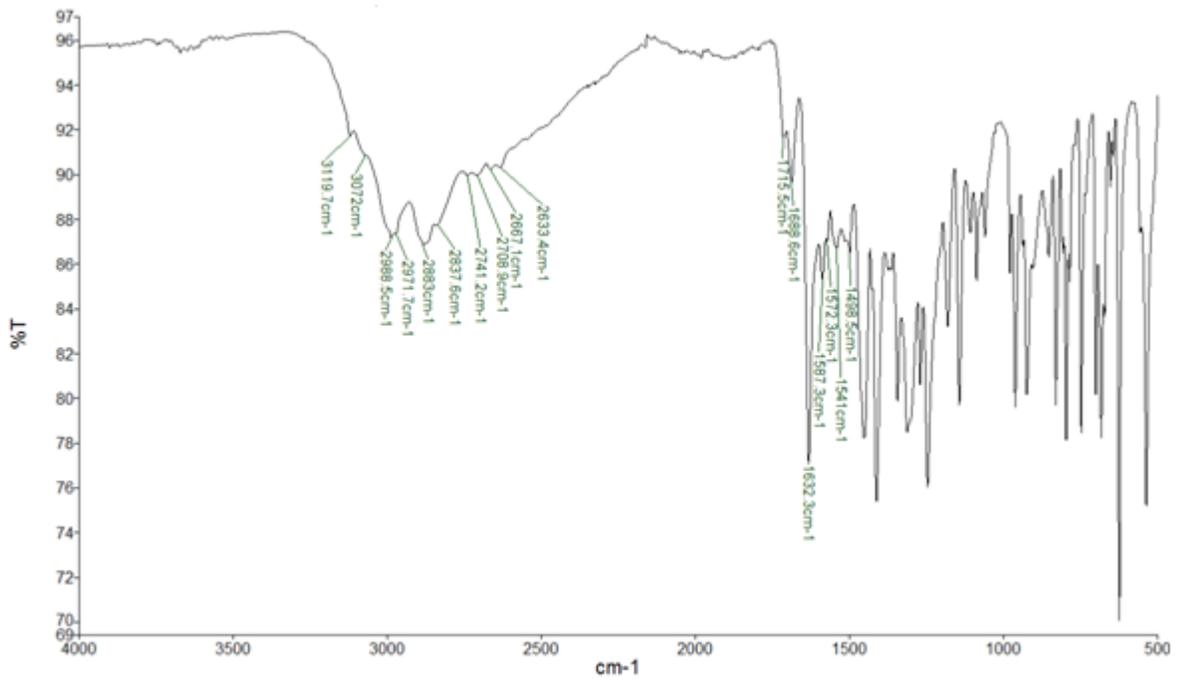


Figura A23. Espectro IR de la mezcla de ácido trimesico con L-histidina (1:3) M.

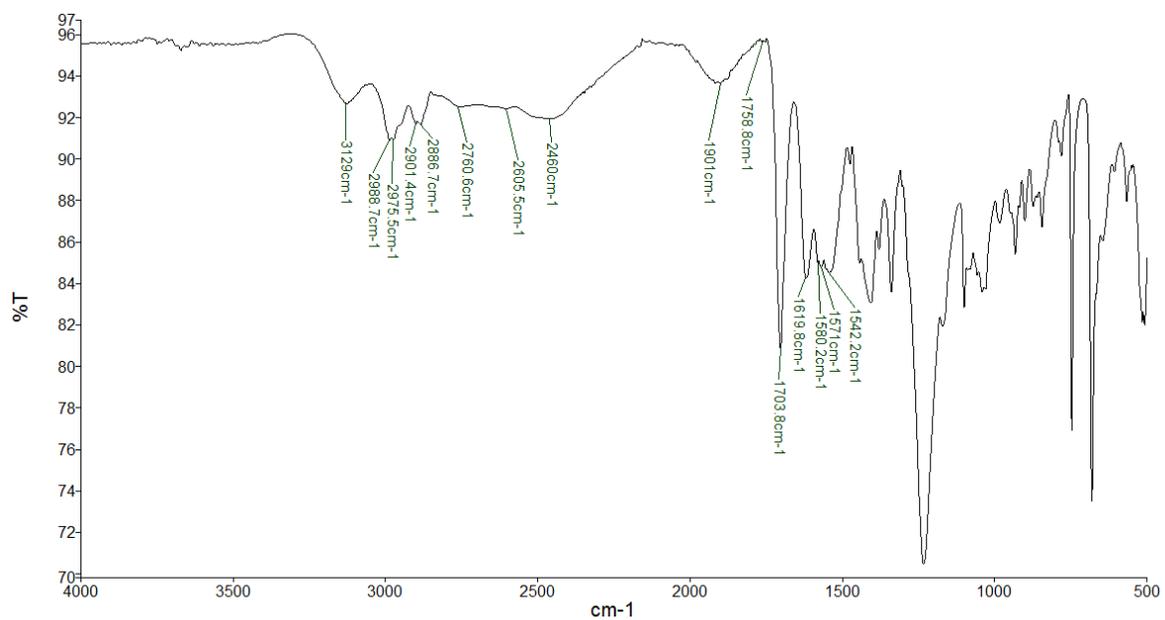


Figura A24. Espectro IR de la mezcla de ácido trimesico con L-prolina (1:3) M.

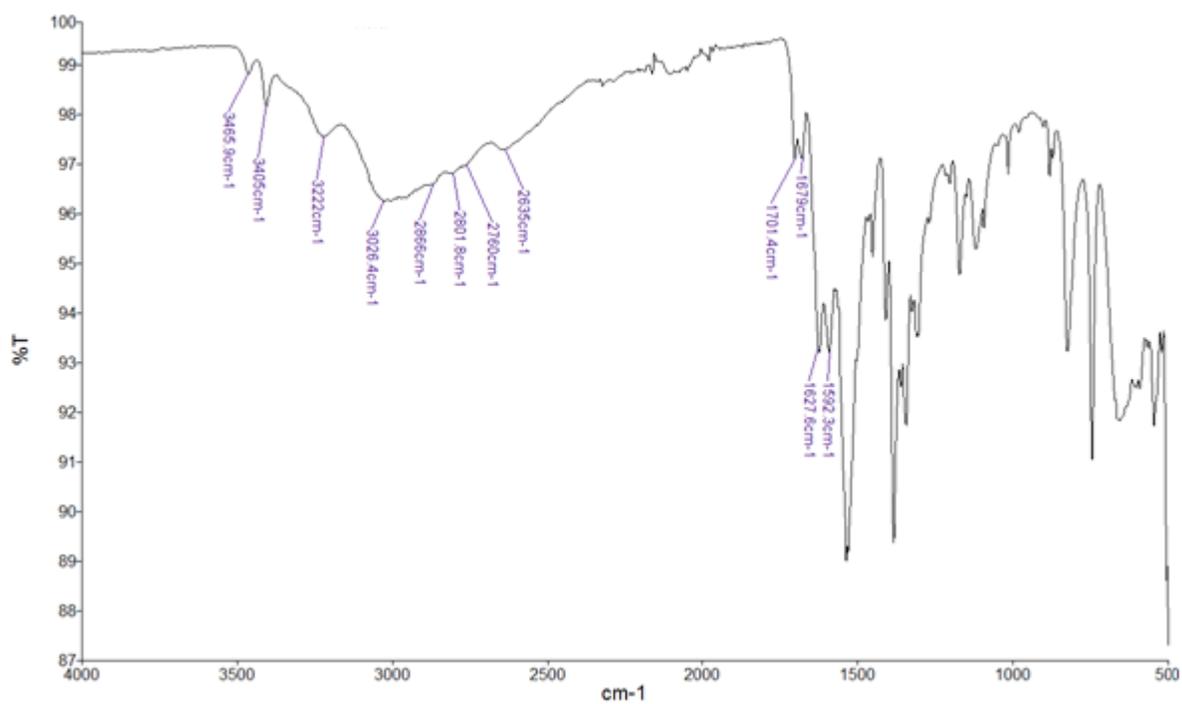


Figura A25. Espectro IR de la mezcla de ácido tereftálico con L-arginina (1:2) M.

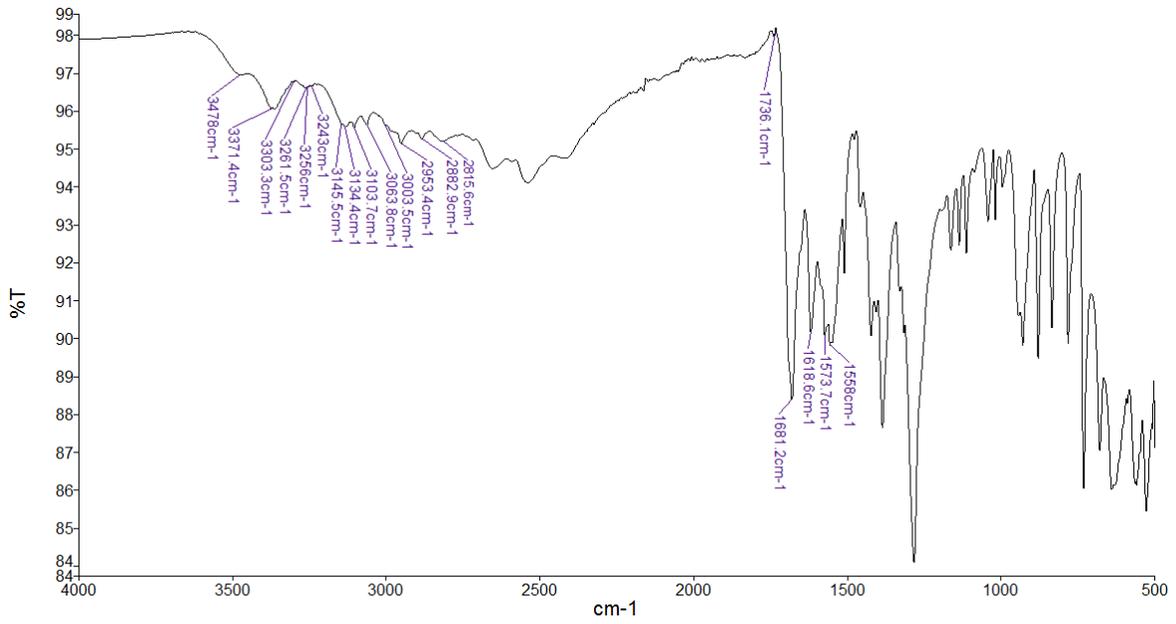


Figura A26. Espectro IR de la mezcla de ácido tereftálico con L-prolina (1:2) M.

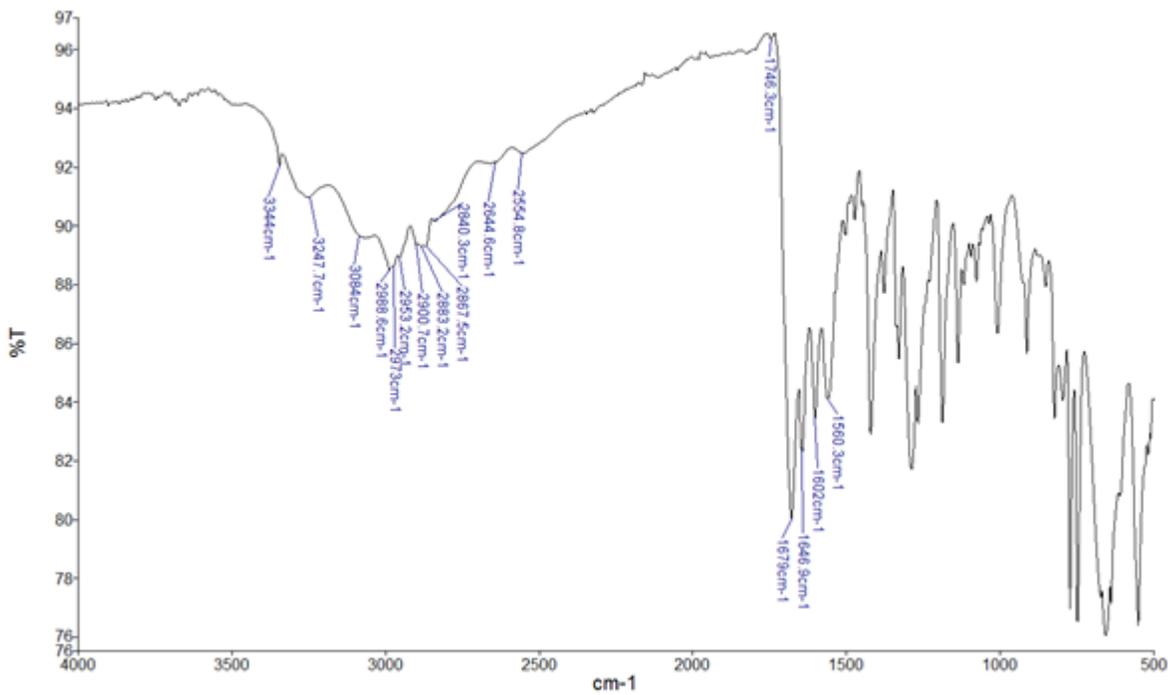


Figura A27. Espectro IR de la mezcla de ácido naftálico con L-arginina (1:2) M.

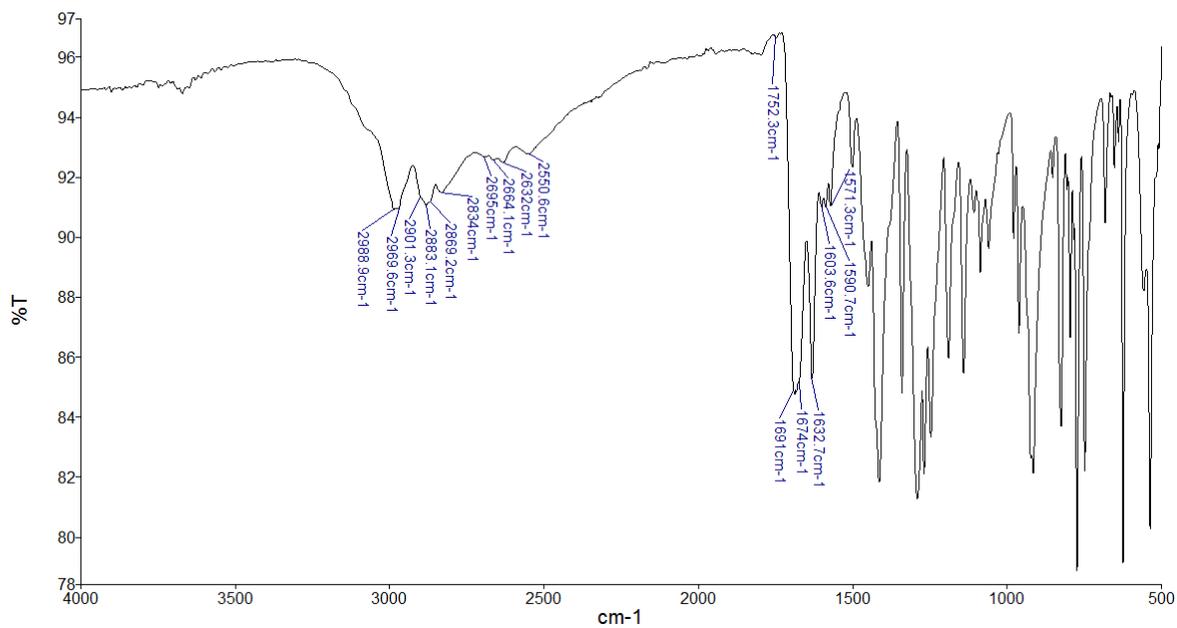


Figura A28. Espectro IR de la mezcla de ácido tartárico con L-histidina (1:2) M

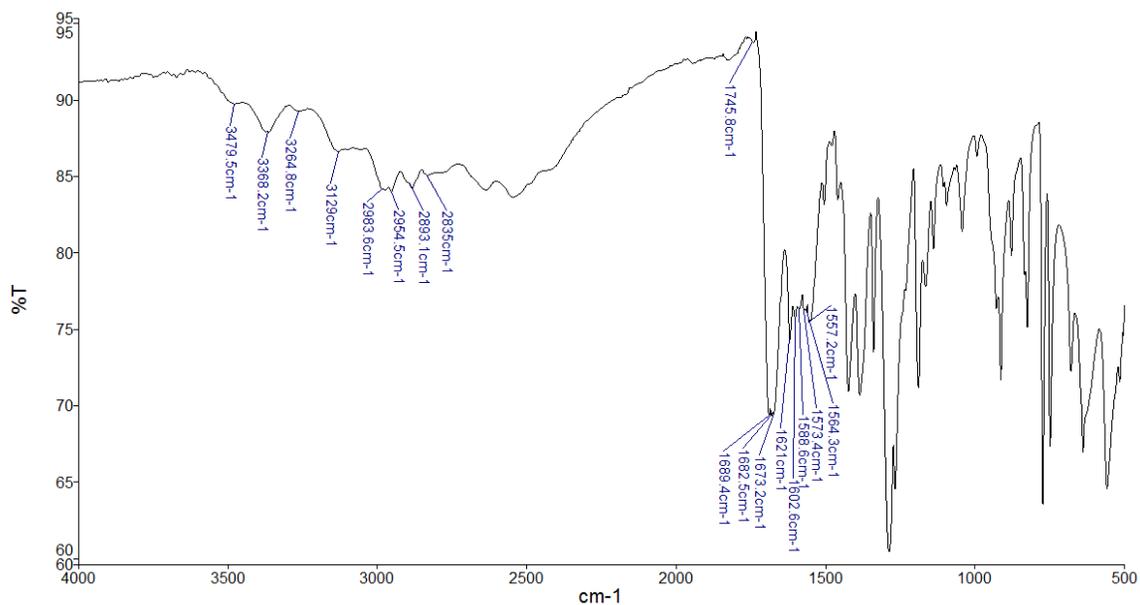


Figura A29. Espectro IR de la mezcla de ácido tartárico con L-prolina (1:2) M.

Tabla A1. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de D-alanina con ácido piridina-2,5-dicarboxílico (2,5-APD) (1:1) M junto con las bandas de los precursores.

D-alanina (cm <sup>-1</sup> )	2,5-APD (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
	3140.2 (d)	
		3137.9 (d)
		3096 (d)
	3095.4 (d)	
		3070.2 (d)
3066.6 (m)		
	2954.5 (d)	
2987.4 (m)		
2936.4 (m)		
	2877.6 (d)	
		2841.4 (d)
	2839.2 (m)	
		2728.6 (d)
2727.7 (m)		
2597.8 (i)		
		1729.5 (i)
	1724.8 (i)	
	1625.6 (d)	
		1623.2 (d)
1611.5 (i)		
	1596.8 (m)	
1584 (mi)		1595.8 (m)
	1539.1 (m)	
1518 (m)		

Tabla A2. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida sin solvente de L-arginina con ácido piridina-2,5-dicarboxílico (2,5-APD) (1:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-arginina (cm <sup>-1</sup> )	2,5-APD (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
3358 (d)		
		3346.8 (d)
3296 (m)		

3254.2 (m)		
	3140.2 (d)	
		3138.6 (d)
	3095.4 (d)	
		3094.7 (m)
3047.7 (i)		
	2954.5 (d)	
		2946 (d)
2944.5 (m)		
	2877.6 (d)	
2864 (m)		
		2859.5 (m)
	2839.2 (m)	
		2838.8 (m)
		1728 (m)
	1724.8 (i)	
1719.8 (d)		
		1678.7 (m)
1674.7 (i)		
		1625.7 (m)
	1625.6 (d)	
1613.5 (mi)		
	1596.8 (m)	
		1595.8 (i)
		1560.7 (i)
1552.3 (mi)		
	1539.1 (m)	

Tabla A3. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de Glicina con ácido piridina-2,5-dicarboxílico (2,5-APD) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

<b>Glicina (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>2,5-ADP (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Cristalización (cm<sup>-1</sup>)</b>
		3172.2 (d)
3151.3 (m)		
	3140.2 (d)	
	3095.4 (d)	

		3071.1 (d)
		3010.9 (d)
3006.8 (m)		
	2954.5 (d)	
2971 (m)		
2885.8 (m)		
	2877.6 (d)	
	2839.2 (m)	
2818.7 (m)		
		2800.8 (d)
		2686.1 (d)
	1724.8 (i)	
		1689.5 (i)
	1625.6 (d)	
		1615 (m)
	1596.8 (m)	
		1579 (m)
1578.6 (i)		
	1539.1 (m)	

Tabla A4. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-histidina con ácido piridina-2,5-dicarboxílico (2,5-APD) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

<b>L-histidina (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>2,5-ADP (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Cristalización (cm<sup>-1</sup>)</b>
		3409.2 (d)
	3140.2 (d)	
		3127,4 (d)
	3095.4 (d)	
3076.7 (m)		
3009.6 (m)		
		3009 (d)
	2954.5 (d)	
	2877.6 (d)	
		2873,8 (m)
		2857,5 (m)

	2839.2 (m)	
2834 (m)		
2710 (m)		
		2634,3 (d)
2631.6 (d)		
	1724.8 (i)	1724,8 (d)
1629.8 (i)		
		1629,7 (i)
	1625.6 (d)	
	1596.8 (m)	
1585.8 (m)		
		1577,5 (m)
1571 (m)		1500 (m)
	1539.1 (m)	

Tabla A5. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida sin solvente de L-prolina con ácido piridina-2,5-dicarboxílico (2,5-APD) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

<b>L-prolina (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>2,5-ADP (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Cristalización (cm<sup>-1</sup>)</b>
	3140.2 (d)	
	3095.4 (d)	3095,4 (d)
		3051 (d)
3050,9 (m)		
		2983,7 (d)
2982,4 (m)		
	2954.5 (d)	
2901,7 (d)		
		2879,9 (d)
2879,2 (d)		
	2877.6 (d)	
		2849,1 (d)
	2839.2 (m)	
2777 (m)		2772 (d)
		1728(d)

	1724.8 (i)	
	1625.6 (d)	
		1614,6 (i)
1610 (i)		
	1596.8 (m)	
		1557 (mi)
1552 (mi)		
	1539.1 (m)	

Tabla A6. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-arginina con ácido 4-nitrobenzoico (4-ANB) (1:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-arginina (cm <sup>-1</sup> )	4-ANB (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3457,2 (d)
3358 (d)		
		3326 (d)
3296 (m)		
3254.2 (m)		
		3252,3 (d)
	3116,3 (d)	
	3080,7 (d)	
	3062,4 (d)	3079,4 (d)
3047.7 (i)		
		2960,9 (d)
	2954,2 (d)	
2944.5 (m)		
		2868 (d)
2864 (m)		
	2818,8(d)	
	2546.3 (d)	
		1692,8 (m)
1719.8 (d)		
	1684,4 (mi)	
		1669 (m)
1674.7 (i)		

		1641,8 (i)
	1600,6 (i)	
1613.5 (mi)		
		1575,2 (i)
		1557,6 (i)
1552.3 (mi)		
	1536,1 (i)	
		1514 (m)

Tabla A7. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-prolina con ácido 4-nitrobenzoico (4-ANB) (1:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-prolina (cm <sup>-1</sup> )	4-ANB (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3397,9 (d)
	3116,3 (d)	
		3112,5 (d)
	3080,7 (d)	
		3071,9 (d)
	3062,4 (d)	
3050,9 (m)		
		2985,1 (d)
2982,4 (m)		
	2954,2 (d)	
		2949,9 (d)
2901,7 (d)		
2879,2 (d)		
		2879 (d)
	2818,8(d)	
2777 (m)		
		2605,3 (d)
		1702,7 (i)
	1684,4 (mi)	
1610 (i)		
		1603,6 (m)
	1600,6 (i)	
		1568(i)
1552 (mi)		
	1536,1 (i)	

	1516,6 (mi)
--	-------------

Tabla A8. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida sin solvente de L-prolina con ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propenoico (ácido cafeico) (1:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-prolina (cm <sup>-1</sup> )	ácido cafeico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3433,9 (d)
		3401,8 (d)
	3398,5 (m)	
	3218,8 (m)	
		3218,3 (d)
		3125,8 (d)
3050,9 (m)		
		3025,8 (m)
	3024,7 (m)	
		2984,7 (d)
2982,4 (m)		
2901,7 (d)		
2879,2 (d)		
	2827,5(m)	
2777 (m)		
	2699,1 (m)	
	2558 (m)	
		1681,2 (d)
	1642 (i)	
		1640,5 (i)
	1615,5 (i)	
1610 (i)		
	1598 (i)	
		1600,4 (mi)
1552 (mi)		
	1531.4 (m)	
		1519,6 (m)

Tabla A9. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-histidina con ácido benceno-1,2-dicarboxílico (ácido naftálico) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-histidina (cm <sup>-1</sup> )	ácido naftálico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
3076.7 (m)		
	3050 (d)	
3009.6 (m)		
		2988,9 (m)
	2949,4 (m)	
		2883,1 (m)
	2872,4 (m)	
2834 (m)		2834(m)
	2806(m)	
2710 (m)		
		2664,1 (d)
		2632 (d)
2631.6 (d)	2631.6 (d)	
		2550,6 (d)
	2542 (m)	
		1752,3 (d)
	1746,3(d)	
		1691 (i)
	1669,3 (mi)	
		1632,7 (i)
1629.8 (i)		
		1603,6 (m)
	1598,8 (m)	
		1590,7 (m)
1585.8 (m)		
	1573(m)	
		1571,3 (m)
1571 (m)		

Tabla A10. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida sin solvente de L-arginina con ácido benceno-1,2-dicarboxílico (ácido naftálico) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-arginina (cm <sup>-1</sup> )	ácido naftálico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
3358 (d)		
		3344 (d)
3296 (m)		
3254.2 (m)		
		3247,7 (m)
		3084 (m)
	3050 (d)	
3047.7 (i)		
	2949,4 (m)	
2944.5 (m)		
	2872,4 (m)	
		2867,5 (m)
2864 (m)		
	2806(m)	
		2644,6 (m)
	2631.6 (d)	
		2554,8 (d)
	2542 (m)	
	1746,3(d)	1746,3(d)
1719.8 (d)		
	1669,3 (mi)	
		1679(mi)
1674.7 (i)		
		1646,9 (i)
1613.5 (mi)		
		1602 (i)
	1598,8 (m)	
	1573(m)	
		1560,3 (i)
1552.3 (mi)		

Tabla A11. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-prolina con ácido benceno-1,2-dicarboxílico (ácido naftálico) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-prolina (cm <sup>-1</sup> )	ácido naftálico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3479,5 (d)
		3368,2 (m)
		3264,8 (d)
3050,9 (m)		
	3050 (d)	
2982,4 (m)		
		2954,5 (m)
	2949,4 (m)	
2901,7 (d)		
		2893,1 (m)
2879,2 (d)		
	2872,4 (m)	
	2806(m)	
2777 (m)		
	2542 (m)	
	1746,3(d)	
		1745,8 (d)
	1669,3 (mi)	
		1673,2 (mi)
		1621 (i)
1610 (i)		
		1602,6 (i)
	1598,8 (m)	
1552 (mi)		
		1573,4 (i)
	1573(m)	
		1564,3 (i)

Tabla A12. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida sin solvente de L-arginina con ácido benceno-1,4-dicarboxílico (ácido tereftálico) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-arginina (cm <sup>-1</sup> )	ácido tereftálico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3465,9 (d)
		3405 (d)
3358 (d)		
3296 (m)		
3254.2 (m)		
		3222 (d)
	3103,3 (d)	
	3061,6 (d)	
3047.7 (i)		
		3026,4 (m)
2944.5 (m)		
2864 (m)	2814,6 (m)	
	2654,2 (m)	
		2635(d)
	2538,7 (m)	
1719.8 (d)		
		1701,4 (d)
		1679 (d)
1674.7 (i)		
	1672,5 (i)	
		1627,6 (i)
1613.5 (mi)		
		1592,3 (i)
	1573 (m)	
1552.3 (mi)		

Tabla A13. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-prolina con ácido benceno-1,4-dicarboxílico (ácido tereftálico) (2:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-prolina (cm <sup>-1</sup> )	ácido tereftálico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3478 (d)
		3371,4 (d)
	3103,3 (d)	3103,7 (m)
	3061,6 (d)	
3050,9 (m)		
2982,4 (m)		
		2953,4 (m)
2901,7 (d)		
		2882,9 (m)
2879,2 (d)		
		2815,6 (m)
	2814,6 (m)	
2777 (m)		
	2654,2 (m)	
	2538,7 (m)	
		1736.1 (d)
		1681.2 (mi)
	1672,5 (i)	
		1618.6 (i)
1610 (i)		
		1573.7 (i)
	1573 (m)	
		1558 (i)
1552 (mi)		

Tabla A14. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-histidina con ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (ácido trimesico) (3:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-histidina (cm <sup>-1</sup> )	ácido trimesico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3319,7 (d)
	3080,6 (d)	
3076.7 (m)		
3009.6 (m)		
	2990 (d)	
		2988,5 (m)
		2883 (m)
	2864 (m)	
		2837,6 (m)
2834 (m)		
	2815,6 (m)	
2710 (m)		
	2657,2 (d)	
		2633,4 (d)
2631.6 (d)		
		1715,5 (d)
		1688,6 (d)
	1687,7 (mi)	
		1632,3 (mi)
1629.8 (i)		
	1603,6 (m)	
		1587,3 (i)
1585.8 (m)		
1571 (m)		
		1541 (m)

Tabla A15. Principales bandas IR observadas en el experimento de cristalización por molienda asistida con H<sub>2</sub>O de L-prolina con ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (ácido trimesico) (3:1) M junto con las bandas de los precursores.

L-prolina (cm <sup>-1</sup> )	ácido trimesico (cm <sup>-1</sup> )	Cristalización (cm <sup>-1</sup> )
		3129 (d)
	3080,6 (d)	
3050,9 (m)		
	2990 (d)	
		2988,7 (d)
2982,4 (m)		
2901,7 (d)		
		2886,7 (d)
2879,2 (d)		
	2864 (m)	
	2815,6 (m)	
2777 (m)		
	2657,2 (d)	
		1758,8 (d)
		1703,8 (i)
	1687,7 (mi)	
		1619,8 (m)
1610 (i)	1603,6 (m)	
1552 (mi)		
		1542,2 (m)

