

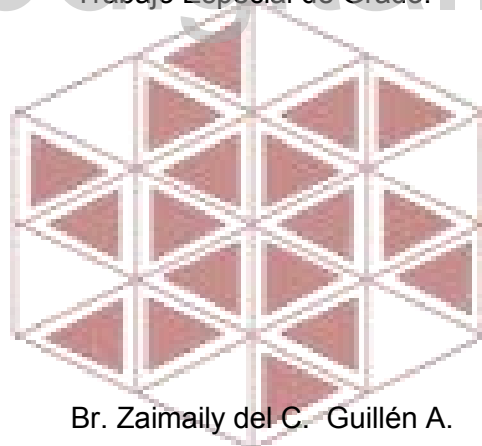


UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE CRISTALOGRAFÍA



**“SÍNTESIS Y ESTRUCTURA SUPRAMOLECULAR DE DOS SALES
ISOMORFAS: FTALÁTOS DE 3-CLOROANILINA Y 3-BROMOANILINA”**

Trabajo Especial de Grado.



Br. Zaimaily del C. Guillén A.

Tutor académico: Prof. Gerzon E. Delgado

Co-tutora: Profa. Asolié J. Mora

Mérida- Venezuela 2015



AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso, por ser el guía de mis pasos, llenando de luz y sabiduría cada día para alcanzar este sueño que hoy se hace realidad.

A la Universidad de Los Andes, por abrirme las puertas y contribuir en mi formación como profesional.

Al Prof. Gerzon E. Delgado y la Prof. Asilóé J. Mora, por ser mis tutores, agradezco mucho todas sus enseñanzas y lecciones para la elaboración de este Trabajo Especial de Grado.

Al grupo de Cristalografía-UULA, gracias por todas sus atenciones y apoyo en la elaboración de este trabajo, han sido una segunda familia.

Al Laboratorio de Orgánica de la Facultad de Ciencias-UULA, y a la Unidad de Caracterización y Estructura de Materiales del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT), por la toma de datos para este trabajo.

Al CDCHTA a través del Proyecto C-1959-15-08-F.

www.bdigital.ula.ve





RESUMEN.

La química supramolecular es considerada un campo multidisciplinario de la química, que tiene efecto sobre varias disciplinas, como lo son las áreas de química orgánica e inorgánica, en donde se hace necesario entender las propiedades físicas y químicas de los compuestos involucrados.

La ingeniería de cristales, por su parte, ha sido descrita como una ciencia que se vale de interacciones no-covalentes entre moléculas o componentes iónicos, para sintetizar materiales que pueden exhibir interesantes propiedades eléctricas magnéticas y ópticas. Ésta ha presentado un gran crecimiento en la química moderna, y es considerada un campo multidisciplinario que utiliza ideas y conceptos de la química supramolecular para ser aplicadas al estado sólido, considerando al cristal como una entidad supramolecular.

La ingeniería de cristales introduce el término de cristales multicomponentes, donde se pueden incluir cristales que contienen dos compuestos, ambos de los cuales están normalmente aislados como sólidos cristalinos puros. Dentro de esta categoría también se encuentran las sales, las cuales están formadas por un sólido ácido más una base o un sólido básico más un ácido y los co-cristales los cuales están formados por un sólido neutro más una sal o un sólido neutro más un sólido neutro

Gracias a la coexistencia de sólidos bajo condiciones ambientales, los cristales multicomponentes representan una nueva clase de formas cristalinas, siendo éstos de gran interés debido a que pueden diversificar significativamente el número de estructuras cristalinas que existen para un ingrediente farmacéuticamente activo en particular (API), manipulando de esta manera sus propiedades fisicoquímicas como: solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad.

Para este trabajo especial de grado, se realizó la síntesis y caracterización estructural de dos cristales multi-componentes, utilizando como compuestos de partida el ácido dicarboxílico; ácido ftálico y las anilinas; 3-cloro y 3-bromo anilina. Ambos compuestos poseen los grupos funcionales necesarios para la formación de enrejados cristalinos, debido a que funcionan como donadores y aceptores para la formación de enlaces de hidrógenos necesarios para la construcción de arreglos supramoleculares.





Planteamiento del problema.

Las áreas de la química supramolecular e ingeniería de cristales han presentado un rápido crecimiento y avance durante los últimos años. La síntesis y caracterización de estructuras supramoleculares se ha convertido en un campo de suma importancia y de gran interés científico, por la necesidad de crear y entender las propiedades y el comportamiento de los sistemas supramoleculares ya que las estructuras biológicas están usualmente conformadas de agregados de moléculas que se mantiene juntas por interacciones no covalente. Estas interacciones son las responsables de la mayoría de los procesos que ocurren en los sistemas vivos, a pesar de que algunos de los más importantes fenómenos biológicos no presenten una formación y rompimiento de enlaces covalentes.⁸

En este trabajo se plantea la síntesis y caracterización estructural de nuevos cristales multi-componente (supermoléculas), partiendo de ácido ftálico con *p*-bromoanilina y *p*-cloroanilina, que poseen grupos funcionales que tienen la facilidad de formar interacciones no-covalentes (van der Waals o enlaces de hidrógenos).

Hipótesis.

En vista de la capacidad que poseen los ácidos carboxílicos de formar enlaces de hidrógeno con otros compuestos, en este caso aminas, nos permitirá obtener cristales multicomponentes novedoso, con los que se podrán realizar estudios de empaquetamiento molecular producto de la formación de enlaces no-covalentes.





Índice de contenido

CAPÍTULO I.....	1
ASPECTOS GENERALES.....	1
1.2 Ingeniería de cristales.....	7
1.3 Interacciones intermoleculares.....	10
a) Interacciones electrostáticas.....	10
b) Fuerzas de van der Waals	12
1.4 El enlace de hidrógeno.....	15
1.4.1. Efecto cooperativo.....	19
1.5. Cristales multicomponentes.	20
1.5.1. Sales.....	23
1.5.2. Co-cristales.	24
1.5.3. Cristales multicomponentes farmacéuticos.	25
1.6. Antecedentes.....	26
1.7. Ácidos carboxílicos.	33
1.8. Aminas.....	35
1.9. Objetivos.....	37
1.9.1. General.	37
1.9.2. Específicos.....	37
Referencias.	37
CAPÍTULO II.....	43
Metodología	43
II.1 . Metodología de síntesis.	44
II.2 . Técnicas de caracterización para el análisis estructural de los cristales obtenidos.	45
II.2.1. Espectroscopía infrarroja con transformadas de Fourier (FT-IR).....	45
II.2.2. Difracción de Rayos X.....	47





❖ Factor de estructura y problema de las fases.	58
II.3 . <i>Teoría de Grafos</i>	63
<i>Referencias</i>	64
CAPÍTULO III.	43
Estudio estructural del Cristal Multicomponente (sal) Anhídrido ftálico: 3-cloroanilina (AF-3CA).	43
III.1. Metodología de la Síntesis.	44
III.2. Caracterización por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier del cristal multicomponente (sal) AF-3CA.	45
III.3. Difracción de rayos-X de cristal único.	48
III.3.1 . Determinación y refinamiento de la estructura cristalina de la sal AF-3CA.	48
III.3.2. Análisis de la estructura cristalina de la sal AF-3CA.	52
III.3.3. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la sal AF-3CA.	58
Referencias.	64
CAPÍTULO IV.	65
Estudio estructural del cristal multicomponente (sal) anhídrido ftálico 3-bromoanilina (AF-3BA).	65
IV.1. Metodología de síntesis.	66
IV.2. Caracterización por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier del cristal multicomponente (sal) AF-3BA.	67
IV.3. Difracción de rayos-X de cristal único.	70
IV.3.1. Determinación y refinamiento de la estructura cristalina de la sal AF-3BA.	70
IV.3.2. Análisis de la estructura cristalina de la sal AF-3BA.	74
IV.3.3. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la sal AF-3BA.	78
Referencias.	84





CAPÍTULO V.....	85
Análisis comparativo de los cristales multicomponentes AF:3-CA y AF:3-BA en función de su isoestructuralidad.....	85
V.1. Isomorfismo.....	86
V.2. Cálculo del índice de isoestructuralidad de los cristales AF:3-CA y AF:3-BA.	90
V.2. Cálculo del índice de isoestructuralidad Volumétrica de las celdas de los cristales multicomponentes AF:3-CA y AF:3-BA.....	91
V.4. Análisis comparativo de los cristales multicomponentes AF:3-CA y AF:3-BA en función de los índices de isoestructuralidad calculados.....	92
Referencias.....	93
CAPÍTULO VI.....	94
Conclusiones	94
VI.1. Conclusiones.....	95

www.bdigital.ula.ve





www.bdigital.ula.ve



**TABLA DE ABREVIATURAS****Tabla 1.** Tabla de abreviaturas de los compuestos utilizados en este trabajo.

Compuesto	Abreviatura
Anhídrido ftálico	AF
3- cloroanilina	3-CA
3- bromoanilina	3-BA
Anhídrido ftálico: 3-cloroanilina	AF: 3-CA
Anhídrido ftálico: 3-bromoanilina	AF: 3-BA

www.bdigital.ula.ve





www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO I.

ASPECTOS GENERALES





I.1 Química supramolecular.

Después de muchos años, en que los químicos centraron su atención de forma casi exclusiva en el estudio de las interacciones entre átomos, con la idea de obtener nuevas moléculas, hace relativamente poco tiempo comenzó a adquirir interés el estudio de las interacciones moleculares y con ello un nuevo campo altamente interdisciplinario de la ciencia denominado química supramolecular, que estudia las características químicas, físicas y biológicas de las especies químicas llamadas supramoléculas (Hernandez, 2008). La química supramolecular es la rama de la química relacionada con el estudio de sistemas moleculares complejos formados a partir de diversos componentes químicos discretos (Cragg, 2010). El término de química supramolecular (supra: palabra latina que significa por encima, más que) se refiere al estudio de estructuras moleculares unidas por uniones no covalentes (Caringui, 2008). Jean- Marie Lehn, quien fue galardonado con el premio Nobel en 1987 por este trabajo, introduce por primera vez en 1969 el término de química supramolecular y lo define como “*La ciencia del ensamble molecular y los enlaces intermoleculares*”, de una manera coloquial puede ser expresada como “*la química más allá de las moléculas*” o “*la química del enlace no-covalente*” (Steed & Atwood, 2005). Estas definiciones nos indican que la característica más importante en el campo de la química supramolecular es que los componentes se mantienen unidos por fuerzas intermoleculares y no por enlaces covalentes. Los químicos que trabajan en esta área pueden ser considerados como arquitectos ya que combinan bloques moleculares individuales unidos covalentemente, diseñados para ser unidas por fuerzas intermoleculares, con el fin de crear arquitecturas funcionales (Beer, Gale, & Smith, 1999). En la figura 1 se explica la relación existente entre la química molecular y la química supramolecular.



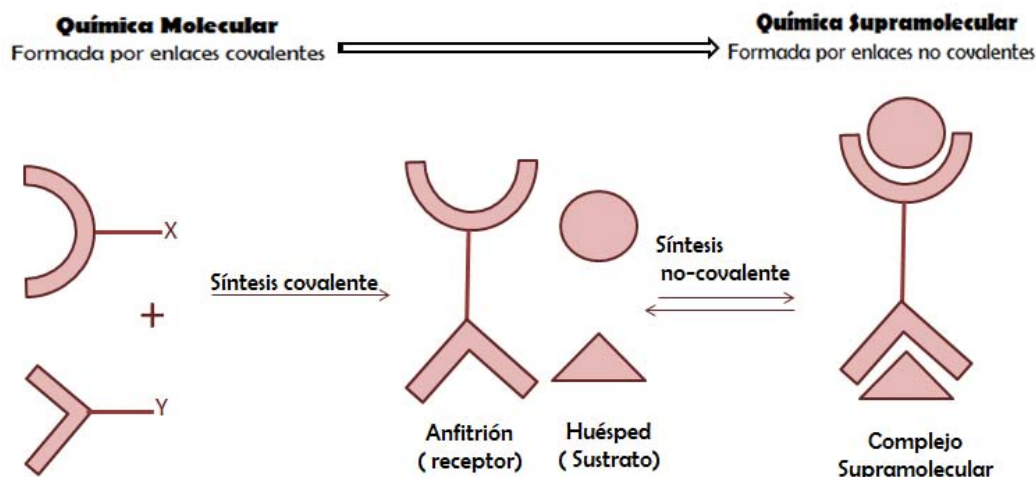


Figura I. 1. Relación entre la química molecular y la química supramolecular.

Especies supramoleculares se caracterizan tanto por la disposición espacial de sus componentes, su arquitectura o la superestructura, y por la naturaleza de los enlaces intermoleculares que tienen estos componentes juntos (Lehn, 1995). Estas entidades multicomponentes deben su existencia a interacciones químicas reversibles y por lo tanto pueden disociarse y reformarse como respuesta a un determinado estímulo ambiental. La agregación de estos componentes da lugar a nuevas entidades con diferentes propiedades que a menudo se comportan de una forma completamente nueva e inesperada. Los fenómenos supramoleculares resultantes pueden ser tan simples como el crecimiento de cristales a partir de una solución saturada, o tan complicado como traducción ribosómica del ARN mensajero en una proteína. En última instancia químicos supramoleculares toman moléculas simples y las ensamblan utilizando fuerzas no covalentes para hacer objetos a nanoescala altamente funcionales (Cragg, 2010). La química supramolecular es igualmente básica para la comprensión de numerosos procesos biológicos en los que el reconocimiento de sustratos es una etapa crucial (Varela, 2012).

La química supramolecular puede ser dividida en dos grandes áreas, lo cuales están parcialmente solapados entre sí: primero tenemos a las supermoléculas que son especies oligomoleculares discretas, resultado de la asociación intermolecular de unos pocos componentes (Lehn, 1995), en donde estos componentes han sido definidos como huésped y anfitrión, se considera generalmente, una molécula (huésped) unida a otra molécula (anfitrión) para producir un complejo anfitrión-huésped (host-guest) (Steed &





Atwood, 2005), y segundo están los ensamblajes supramoleculares que son entidades polimoleculares, resultado de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica, teniendo, más o menos una organización microscópica definida y características macroscópicas que dependen de su naturaleza (como películas, membranas, vesículas, micelas, fases mesomórficas, estructuras cristalinas, etc.) (Lehn, 1995). Para cualquier ensamblaje supramolecular, un alto número de interacciones intermoleculares son posibles. La debilidad de estas interacciones hace que sea difícil de predecir estructuras supramoleculares y significa que, en solución, estas estructuras no siempre son estables en el tiempo. Pero esta flexibilidad también significa que con frecuencia son favorecidos importantes mecanismos, sobre todo en reacciones biológicas y en los procesos de cristalización, donde la habilidad de formar estados de transición de corta duración y la facilidad para realizar correcciones de ensayo y error son esenciales (Varela, 2012).

Las fuerzas intermoleculares son generalmente más débiles que los enlaces covalentes, pero en las especies supramoleculares son termodinámicamente más estables, cinéticamente más lábiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas mismas y en vista de los diferentes usos en el término ligando para los complejos, se han denominado en las especies supramoleculares como receptor (anfitrión) y sustrato (huésped), en donde se considera al sustrato como el componente más pequeño y el receptor molecular se define como estructuras orgánicas mantenidas por enlaces covalentes, que son capaces de unirse selectivamente con sustratos iónicos y/o moleculares por medio de varias interacciones intermoleculares, que conducen a un conjunto de dos o más especies supramoleculares (Lehn, 1995).

Donald Cram en 1986 (Cram, 1986) definió la relación a través de las cuales se forma un complejo anfitrión-huésped de la siguiente manera: *“Los complejos son compuestos formados por dos o más moléculas o iones, unidos por fuerzas electrostáticas no-covalentes que mantiene una relación estructural única... los complejos moleculares están unidos usualmente por enlaces de hidrógenos, por iónico, por interacciones de ácidos- π a bases- π , por enlaces metal-ligando o por fuerzas atractivas de van der Waals... las estructuras altamente organizadas se producen solo por medio de múltiples sitios de unión... un complejo molecular altamente estructurado es de al menos un anfitrión y un huésped... la relación anfitrión-huésped involucra un arreglo complementario en los sitios de unión... el componente anfitrión está definido como una molécula orgánica*





o ion cuyos sitios de unión convergen en el complejo... el componente huésped está definido como una molécula orgánica o ion cuyos sitios de unión divergen en el complejo..." (Steed & Atwood, 2005). Esto indica que la unión selectiva de un sustrato específico a su receptor produce la supermolécula que está caracterizada por su estabilidad, selectividad (termodinámica y cinética), por la cantidad de energía y la información señalada en el funcionamiento

Para lograr esta unión selectiva es necesario e indispensable que exista un proceso de reconocimiento molecular que se define por la energía y la información implicada en la unión y selección de sustrato por una molécula de receptor dada y que además puede implicar una función específica (Steed & Atwood, 2005), en otras palabras el reconocimiento molecular consiste en la unión selectiva de una molécula de sustrato, llamado huésped en la química supramolecular, por un receptor que lleva el nombre de anfitrión. Además una unión fuerte no necesita necesariamente ir acompañada de selectividad, por lo tanto, es diferente de reconocimiento molecular (Dodziuk, 2002).

El reconocimiento molecular no es el único factor importante en la química supramolecular, la auto-organización y auto-ensamblaje son los conceptos esenciales en este campo, siendo estos un equilibrio entre dos o más componentes moleculares para producir un agregado supramolecular con una estructura que es dependiente solo de la información contenida dentro de los componentes químicos básicos. Este proceso es usualmente espontáneo y reversible, puede ser influenciado por la solvatación o en el caso de sólidos por los procesos de nucleación y cristalización (Varela, 2012).

En la siguiente figura se puede observar el desarrollo de los sistemas supramoleculares a partir de bloques de construcción.



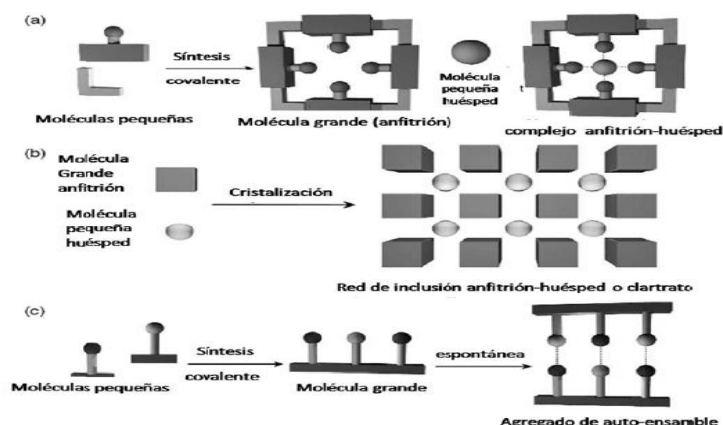


Figura I. 2. Desarrollos de los sistemas supramoleculares a partir de los bloques de construcción. (a) complejo anfitrión-huésped. (b) Red de inclusión. (c) auto-ensamble entre moléculas complementarias.

Tabla I. 1. Avances de la Química Supramolecular (Steed & Atwood, 2005).

1810	Sir Humphrey Davy: Descubrimiento del hidrato de cloro.
1823	Michael Faraday: Formula del hidrato de cloro.
1849	F. Wöhler: β -quinol H_2S clatrato.
1891	Villiers y Hebd: inclusión de compuestos del tipo ciclodextrina.
1893	Alfred Werner: química de coordinación.
1894	Emil Fischer: introducción de los conceptos "cerradura y llave".
1906	Paul Ehrlich: introducción del concepto de "receptor".
1939	Linus Pauling: estudió los enlaces de hidrógenos y los incluyó en el libro "la naturaleza del enlace químico".
1940	M.F. Bengen: compuestos de inclusión.
1948	H.M. Powell: estructura cristalina del compuesto de inclusión β -quinol. Introducción del termino clatrato.
1949	Brown y Farthing: síntesis del [2.2]paraciclofano.
1953	Watson y Crick: estructura del ADN
1956	Dorothy Crowfoot Hodgkin: estructura cristalina de la vitamina B_{12}
1959	Donald Cram: síntesis del ciclofano
1961	N.F. Curtis: primer macrociclo de base Schiff con acetona y etilendiamina
1964	Busch y Jäger: macrociclos base de Schiff
1967	Charles Pedersen: éteres coronas
1968	Park y Simmonds: anfitriones aniónicokatapinando
1969	Jean- Marie Lehn: síntesis del primer criptando
1969	Jerry Atwood: clatratos líquidos a partir de sales de alquil amonio
1973	Donald Cram: anfitriones esferandos
1978	Jean-marie Lehn: introducción del término "química supramolecular". Definida como la "química del ensamblaje molecular del enlace intermolecular.
1979	Gokel y Okahara: desarrollo de los éteres como una subclase de los anfitriones.
1981	Vögtle y Weber: anfitriones criptando y desarrollo de nomenclatura.
1987	Premio Nobel en Química para Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn y Charles J. Pedersen por sus trabajos en química supramolecular
1996	Premio Nobel en Química para Kroto, Smalley y Curl por sus trabajos en química de los fullerenos





1.2 Ingeniería de cristales.

La ingeniería de cristales se refiere a la construcción de estructuras cristalinas que pueden abarcar especies metálicas orgánicas o especies netamente orgánicas, utilizando principios de diseño que se derivan de una comprensión de las interacciones intermoleculares que prevalecen en sólidos moleculares. Idealmente, el cristal que se diseña tiene una función específica si se trata de la reactividad química de un tipo deseado, una propiedad óptica, magnética o electrónica, o aún la capacidad de absorber dentro del cristal otra molécula pequeña. La ingeniería de cristales es una consecuencia que tiene un amplio alcance y ha logrado reunir a investigadores de muchas disciplinas como la química orgánica, inorgánica, la fisicoquímica, la cristalografía de rayos X, las ciencias de los materiales y la química computacional (Desisaju, 2010).

El concepto de ingeniería de cristales fue introducido e implementado por Schimidt en el año 1960 en el contexto de las reacciones fotoquímicas de sólidos orgánicos (Schimidt, 1971). Luego, Desiraju definió la ingeniería de cristales como “el entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y en la utilización de tal comprensión para el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas (Desiraju, 1989).

Así como en la química molecular el bloque de construcción fundamental o sintón es el átomo y éste interactúa con otros átomos a través de la formación de enlaces covalentes para formar moléculas, el auto-ensamblaje es el equivalente supramolecular, que para este caso el bloque de construcción o sintón serían las moléculas o/y iones, en donde éstas moléculas interactúan con otras por medio de enlaces no covalentes para dar cristales y agregados de la solución en todas las diversas formas. Entonces el proceso de cristalización es, por definición, un proceso de auto-ensamblaje, es decir, que las moléculas (sintones) deben encontrar y reconocerse unos a otros en la solución y hallar su orientación óptima en el tiempo disponible. El agregado resultante, como un ensamblaje, debe ir a buscar a otros sintones, lo que se traduce en un núcleo ordenado de más estabilidad transitoria (Steed & Atwood, 2005)

Estos sintones supramoleculares permiten además el diseño y elaboración de nuevos materiales con funciones específicas, basándose en las distancias intermoleculares y las preferencias direccionales de los grupos funcionales de las moléculas (Barrera, 2007). En





la siguiente figura se pueden observar algunos de los sintones supramoleculares más representativos.

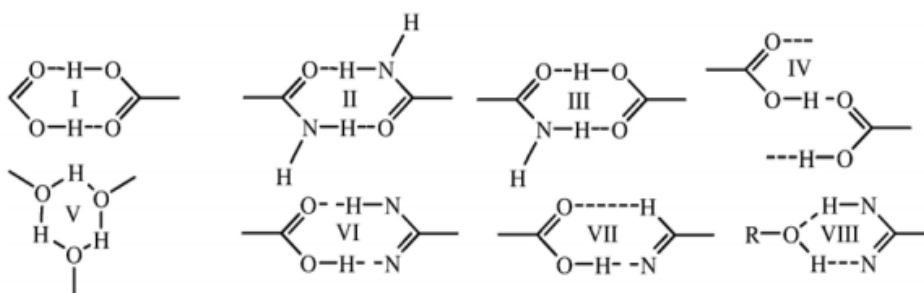
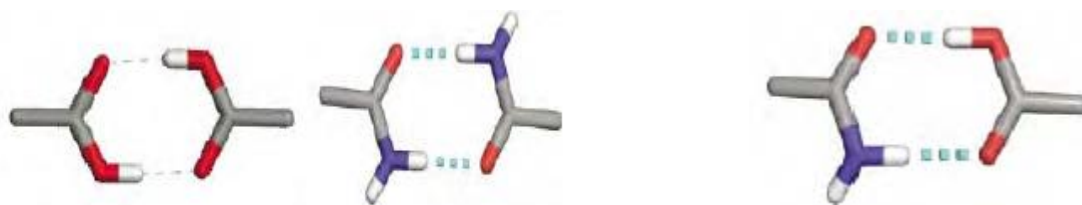


Figura I. 3. Algunos sintones supramoleculares representativos. I y II: homosintones exhibidos por dímeros de ácidos carboxílicos y amidas, III: heterosintón exhibido por dímeros ácido-amida, IV: cadena cabeza-cola formada por ácidos carboxílicos. V: anillo formado por interacciones intermoleculares de seis miembros preferiblemente por enlaces de hidrógenos. (Reglas del enlace de hidrógeno). VI: sintón con interacciones Fuertes N—H---O y O—H—N. VII: sintón menos favorecido con una interacción débil C—H---O y una interacción fuerte O—H---N. VIII: sintón débil observado en co-cristales con dioles.

Existen dos tipos de sintones supramoleculares, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales auto-complementarios (homosintones) y aquellos que están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios (heterosintones) (Almarsson & Zaworotko, 2004).



a) Homosintones:

Dímeros ácido-ácido y amida-amida

b) Heterosintones:

Dímero amida-ácido

Figura I. 4. a) Homosintones y b) heterosintones supramoleculares.





.Tabla I. 2 Cronología de la ingeniería de cristales.

1951	J. M. Robertson. Trabajo sobre la estructura cristalina de hidrocarburos aromáticos polinucleares (Robertson, 1951)
1964	G. M. J. Schmidt. Serie de trabajos sobre fotoquímica en estado sólido de ácidos cinámicos y otros alquenos (Schmidt, 1964)
1971	Introducción del termino <i>ingeniería de cristales</i> por Schmidt (Schmidt, 1971).
1988	O. Ermer. Primer análisis sistemático e interpretación de una estructura molecular (adamantane-1,3,5,7-tetracarboxylic acid) (Ermer, 1988).
1989	G. R. Desiraju y colaboradores revisaron el trabajo de Robertson sobre la estructura cristalina de hidrocarburos aromáticos polinucleares (Desiraju & Gavezzotti, 1989).
1990	R. Robson. Estructura interpenetrada de compuestos de coordinación de metales de transición (Robson, 1990).
1991	Identificación de un cristal orgánico como supramolécula por excelencia (Dunitz, 1991).
1990-1995	La ingeniería de cristales es identificada como una forma de síntesis supramolecular. Tres revisiones definitivas aparecen en este y otros contextos: (a) de G. M. Whitesides y colaboradores., “la síntesis no covalente: El uso de la química orgánica física para hacer agregados” (Whitesides, 1995), (b) G.R. Desiraju, “sintones supramoleculares en la ingeniería de cristales una nueva síntesis orgánica, (Desiraju, 1995). (c) J. F. Stoddart y colaboradores., “química supramolecular sintética, (Stoddart & Colaboradores, 1997).
1996	El primer libro editado sobre el tema aparece. “El cristal, como una entidad supramolecular” (Desiraju, 1996)
1996	Ingeniería de Cristales es el tema de conferencias magistrales por primera vez en un Congreso de la Unión Internacional de Cristalografía. Se imparten clases por A. Gavezzotti y G. R Desiraju en el Congreso de Seattle.
1996	Primera conferencia dedicada exclusivamente a la ingeniería de cristales se lleva a cabo en el Digby, Nueva Escocia y es organizada por M. J. Zaworotko y K. R. Seddon. El estudio de los polímeros de coordinación comienza a desarrollarse como una rama distinta de la ingeniería de cristal, sobre todo en América del Norte (O. M. Yaghi, R. D. Rogers). Químicos inorgánicos comienzan a involucrarse (A. Müller, J. Atwood, D. Braga) (Desiraju, 2001).
1998	Lanzamiento de la primera revista sobre el tema: Ingeniería de Cristal (Elsevier) (Desiraju, 2001).
1999	The Royal Society of Chemistry lanza su propia revista Cryst. Eng. Comm. Es la segunda revista electrónica de RSC. El tema tiene ahora contornos claros y puede distinguirse de la química de materias (Desiraju, 2001).
2000	La primera aplicación dramática de la ingeniería de cristales: “un sensor cristalino que puede detectar gases SO ₂ a nivel de ppm” es descrito en un documento por (van Koten & colaboradores, 2000)
2001	The American Chemical Society presenta su revista “CrystalGrowth and Design”, para cubrir todos los aspectos de la ingeniería de cristales (Desiraju G. , 2001).
2001	Ingeniería de Cristal y la química supramolecular en las ciencias biológicas y de materiales aparece en la Revista Nature por GR Desiraju, (Desiraju, 2001).
2002	La primera reunión CrystEngComm. Discusión sobre innovaciones en la ingeniería de cristales se llevó a cabo en Bristol Universidad, en julio del 2002 y es patrocinado por la RSC (Desiraju, 2001).





1.3 Interacciones intermoleculares

Los químicos supramoleculares utilizan las fuerzas intermoleculares para realizar estructuras que posean características específicas, ya que la química supramolecular en general se refiere a interacciones no covalentes. El término no covalente abarca una enorme gama de fuerzas atractivas y repulsivas, sin embargo, al considerar un sistema supramolecular es vital tener en cuenta el comportamiento de todas estas interacciones y los efectos relacionados tanto con el anfitrión como con el huésped, así como su entorno (solvatación, red cristalina, fase gaseosa, etc.). Estas interacciones pueden ser del tipo:

a) Electrostáticas (ion-ion, ion-dipolo y dipolo-dipolo)

b) Fuerzas de van der Waals

b.1) Enlace de hidrógeno

b.2) Interacciones π - π

b.3) Efectos hidrofóbicos.

La energía típica de un enlace covalente simple es alrededor de 350 kJmol^{-1} alcanzando los 942 kJmol^{-1} en el enlace triple del N_2 . La fortaleza de muchas de las interacciones no-covalentes usadas en la química supramolecular son generalmente mucho más débiles, y van desde los 2 kJmol^{-1} en las fuerzas de dispersión, 20 kJmol^{-1} para el enlace de hidrógeno, hasta aproximadamente 250 kJmol^{-1} para una interacción ion-ion. El poder de la química supramolecular se encuentra en la combinación de un gran número de estas interacciones débiles y dan origen a la llamada "cooperatividad" (Varela, 2012). En vista de que estas fuerzas intermoleculares son en general más débiles que los enlaces covalentes, al hablar de la química supramolecular nos referimos a enlaces blandos y representa una "química suave" (Lehn, 1995).

a) Interacciones electrostáticas

Este tipo de interacciones se establecen entre dos grupos con cargas (iónicos) opuestas. Este tipo de enlaces también se denominan par iónico o puente salino (Rincon, 2005).

Las interacciones electrostáticas pueden ser divididas en 3 categorías: i) interacción ion-ion, ii) interacción ion-dipolo e iii) interacción dipolo-dipolo, basadas en la atracción





coulombica entre cargas opuestas. Las interacciones ion-ion son de naturaleza no direccional, es decir, que la interacción puede ocurrir en cualquier orientación (Varela, 2012). Las interacciones complementarias catión-anión son generalmente incluso más fuerte que la distribución de los electrones en enlaces covalentes, sin embargo, son fácilmente perturbados por disolventes polares. Es por esta razón que las sales simples a menudo se disuelven fácilmente en agua y, sin embargo tienen puntos de fusión más altos que muchos metales. Cada especie química ha alcanzado el estado iónico a través de la ganancia o pérdida de uno o más electrones. Esto ocurre debido a que el par de iones resultante es energéticamente más estable que un agregado de los átomos neutros o moléculas madres. Por ejemplo, el sodio metálico está sin carga pero tiene un solo electrón en su capa de valencia. Al renunciar a este electrón y convertirse en Na^+ , se vacía su última capa $3s^1$ y adopta la misma estabilidad completa $2s^22p^6$ como el neón, que es un gas altamente reactivo. Del mismo modo, el cloro tiene siete electrones de valencia y mediante la obtención de uno, para convertirse en Cl^- , adopta la misma configuración del argón ($3s^23p^6$), que es otro elemento gaseoso reactivo. Los iones resultantes tienen cargas opuestas y son mutuamente atractivas. Se requiere una gran cantidad de energía para superar la fuerza de esta atracción y separar los iones. Esto corresponde a un alto punto de fusión. Sin embargo, el hecho de que los iones estén cargados significa que atraen moléculas polares, tales como el agua, que interrumpen la interacción fuerte entre iones de carga opuesta y, finalmente, solvata cada individuo de iones. Esto explica la aparente contradicción entre sus altos puntos de fusión y la facilidad de disolución. A diferencia de las interacciones ion-ion, en las interacciones ión-dipolo los iones tienen una carga permanente, positiva o negativa y pueden interactuar con moléculas que poseen un dipolo. Un dipolo puede también ser una característica permanente, en el monóxido de carbono, el reparto desigual de los electrones de enlace que lleva el carbono es ligeramente más electropositivo que el oxígeno, o puede ser una característica fluxional temporal. En las interacciones dipolo-dipolo las moléculas polares pueden interactuar débilmente con otras moléculas polares a través del mismo mecanismo (descrito anteriormente). Como ningún "polo" de la molécula está fuertemente cargada, este tipo de interacción es necesariamente débil. Sin embargo, puede desempeñar un papel en la orientación de hidrocarburos polares que se agregan para formar micelas y bicapas lipídicas, que son los precursores de las células biológicas de hoy en día (Rincon, 2005). Tanto en las interacciones ion-dipolo como en las interacciones dipolo-dipolo tienen





orientación dependiente, lo que requiere que las dos entidades estén alineadas, tal que la interacción ocurra en una dirección óptima.

Debido a la rigidez relativa de las interacciones direccionales, sólo las especies mutuamente complementarias son capaces de formar agregados, mientras que las interacciones no direccionales pueden estabilizar una amplia gama de empaquetamientos moleculares (Steed & Atwood, 2005).

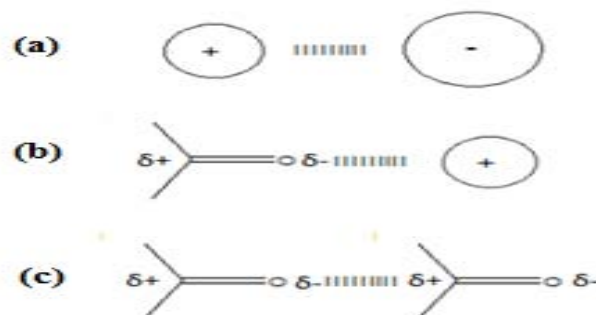


Figura I. 5. Representación de las interacciones electrostáticas. (a) ion-ion. (b) ion-dipolo. (c) dipolo-dipolo.

b) Fuerzas de van der Waals

Las interacciones de van der Waals surgen de la polarización de una nube de electrones por la proximidad de un núcleo adyacente, lo que resulta en una débil atracción electrostática, que no son direccionales y por lo tanto poseen solamente un alcance limitado en el diseño de supramoléculas con anfitriones específicos (hosts) y un huésped (guest) en particular (Steed & Atwood, 2005). La fuerza de esta interacción depende de la polarizabilidad de la molécula, es decir, mientras más polarizable sea la especie, mayor será la fuerza de la interacción. La energía potencial de la interacción decrece tanto como aumenta la distancia entre las moléculas (Varela, 2012). Sin embargo las interacciones de van der Waals son importantes en la formación de compuestos de inclusión, en el que pequeñas moléculas orgánicas se incorporan en un enrejado cristalino, o cuando las pequeñas moléculas orgánicas han sido encapsuladas permanente en cavidades moleculares (Steed, Turner, & Wallace, 2007).

Las interacciones de van der Waals se dividen en fuerzas de dispersión (London) y fuerzas de intercambio- repulsión, la interacción de dispersión es el componente atractivo que resulta de las interacciones entre multipolos fluctuantes (cuadrupolo, octopolo, etc.)





en moléculas adyacentes y las fuerzas intercambio-repulsión definen la forma molecular y el equilibrio de dispersión a corta distancia, disminuyendo con la duodécima potencia de la separación interatómica (Steed & Atwood, 2005)

b.1) Enlace de hidrógeno

Un enlace de hidrógeno ($X-H \cdots A$), es una interacción, donde un átomo de hidrógeno es atraído por dos átomos, X y A en lugar de uno solo, donde el hidrógeno actúa como un puente entre ellos (Varela, 2012). Este enlace se forma cuando el átomo de hidrógeno está unido covalentemente a un átomo rico en electrones (X), ya que conduce a una polarización del enlace covalente haciendo que el hidrógeno quede electropositivo y por lo tanto, atraiga a átomos cercanos que sean ricos electrones. El enlace de hidrógeno resultante es débil pero varios enlaces de hidrógeno complementarios pueden impartir una enorme estabilidad a las interacciones moleculares (Cragg, 2010). Los enlaces de hidrógeno representan la interacción direccional más confiable en comparación con otras fuerzas intermoleculares y es considerada la llave maestra tanto en el reconocimiento molecular como en la ingeniería de cristales (Medina, 2008).

b.2) Interacciones π - π

Estas interacciones ocurren entre sistemas que contienen anillos aromáticos. Uno de los efectos de la aromaticidad es que, mediante la formación de densidad electrónica en orbitales asociados con el anillo de carbono, los átomos de hidrógeno en la periferia de las moléculas están polarizados. Esto genera una región rica en electrones asociada con el sistema π y una región pobre de electrones asociados con los átomos de hidrógeno. Los hidrógenos positivamente polarizados son capaces de interactuar con el sistema π de una molécula vecina a través de una interacción perpendicular dipolo-dipolo (borde con cara). Alternativamente, pueden 'apilarse' a través de interacciones π - π escalonadas donde una molécula reside por encima de la otra, pero desplazada (cara cara), de modo que los átomos ricos en electrones y regiones que carecen de ellos coincidan complementariamente (Cragg, 2010).



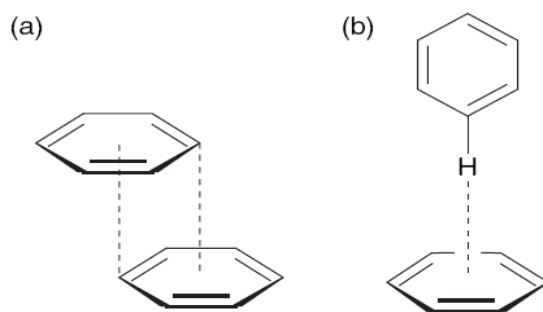


Figura I. 6. Interacciones π - π . (a) Cara a cara. (b) Borde con cara.

b.3) Efectos hidrofóbicos

Muchas moléculas no poseen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno u otras interacciones atractivas basadas en cargas complementarias. Estos son a menudo compuestos formados por carbono e hidrógeno, siendo ejemplos típicos los hidrocarburos lineales y sistemas de anillos aromáticos. Aunque pueden ocurrir algunas interacciones tales como apilamiento π - π , el principal efecto de estas moléculas es de interactuar mediante la exclusión de grupos cargados o polares (Cragg, 2010). El efecto hidrofóbico puede ser dividido en dos componentes energéticos denominados Efecto Hidrofóbico Entálpico y Efecto Hidrofóbico Entrópico. Las interacciones hidrofóbicas entálpicas se producen cuando un huésped reemplaza el agua dentro de una cavidad. Esto ocurre muy fácilmente ya que el agua en tales sistemas no interactúa fuertemente con la cavidad hidrofóbica de la molécula huésped y la energía en el sistema es alta. Una vez que el agua ha sido sustituida por un huésped, la energía se reduce por la interacción del agua con la mayor parte del disolvente fuera de la cavidad (figura 7(a)). Las interacciones hidrofóbicas entrópicas se producen cuando hay dos o más moléculas orgánicas en solución acuosa, la combinación de estas moléculas origina un agujero en el agua para formar un complejo supramolecular. Hay menos interrupciones (un agujero en la fase acuosa en lugar de orificios múltiples) y por lo tanto la entropía gana, y la energía total libre del sistema se reduce (Varela, 2012). (Figura 7(b)).



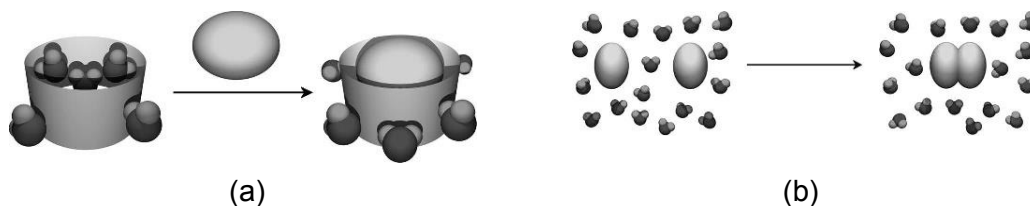


Figura I. 7. Efectos hidrofóbicos. (a) Entálpico. (b) Entrópico.

Tabla I. 3. Resumen de las interacciones supramoleculares (Varela, 2012).

Interacción	Fuerza (kJmol^{-1})
Ion-Ion	200-300
Ion-Dipolo	50-20
Dipolo-Dipolo	5-50
Enlace de hidrogeno	4-170
π - π	0-50
Van der Waals	< 5. Varía dependiendo del área de superficie.
Efecto hidrofóbico	Relativo para la energía de interacción solvente-solvente.

1.4. El enlace de hidrógeno.

Los enlaces de hidrogeno han sido desde hace mucho tiempo un tema de gran interés debido a la capacidad que tienen de cambiar las propiedades físicas y químicas de los sistemas en los que están presentes, Pauling y Corey en 1938 (Corey, 1938) menciona este tipo de enlace en trabajos relacionados con diceptopiperazinas y glicina pero no es sino hasta el año 1939 que hace una definición formal la cual establece lo siguiente:

“Bajo ciertas condiciones un átomo de hidrógeno es atraído por la fuerza de dos átomos en vez de sólo uno, así que puede considerarse que actúa como un puente entre ellos. Esto es llamado un puente de hidrógeno” (Jeffrey, 1997)

Estudios realizados por Pimentel y McClellan en 1960 (Pimentel & McClellan, 1960) generan una definición más amplia del enlace de hidrógeno que dice:

“Un enlace de hidrógeno existe entre un grupo funcional X-H y un átomo o grupo de átomos A que se encuentren en la misma molécula o en moléculas diferentes cuando: **a)** se tenga la evidencia de la formación del enlace de hidrógeno y **b)** este nuevo enlace acopla específicamente al grupo X-H y al grupo A involucrando al átomo de hidrógeno enlazado directamente a X. Es decir, este enlace existe si un átomo de hidrógeno esta enlazado a dos o más átomos”.



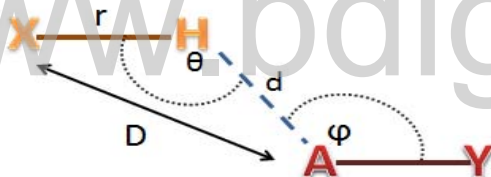


Esta definición se puede representar estructuralmente de la siguiente manera:



En donde X y A pueden ser elementos como O, N, C, F, Cl, S, P (Medina, 2008); La distancia mínima de acercamiento de los átomos electronegativos involucrados estará definida por los radios de van der Waals, sin embargo existen casos especiales e importantes en donde los enlaces formados tienen la misma fuerza y longitud, cuya configuración corresponde a enlaces del tipo X-H-X, un ejemplo de ellos sería el ión bifluoruro F-H-F que posee una distancia de enlace F-H de 1,2 Å, y otro ejemplo corresponde a las sales ácidas de varios ácidos monobásicos del tipo O-H-O.

El enlace de hidrogeno puede ser analizado de dos maneras. Si lo observamos desde el punto de vista geométrico, éste puede ser descrito en función de ciertos parámetros como son: D, d, θ y r



Dónde:

D = Distancia de enlace X-H...A

d = Distancia H...A

r = Distancia X-H

θ = Ángulo de enlace X-H...A

φ = Ángulo de enlace H...A-Y

Este tipo de interacción es considerada como una interacción direccional y específica ya que es mucho más localizable que cualquier otro tipo de interacción intermolecular débil. A pesar de que el puente de hidrógeno es lineal, éste tiene variaciones apreciables en el ángulo θ que dependerán de la electronegatividad de los átomos donadores y aceptores presentes. (Caringui, 2008) (Hernandez, 2008)

Desde el punto de vista energético el rango de la fuerza del enlace va desde 4 hasta 120 kJmol⁻¹, con la mayoría por debajo de los 60 kJmol⁻¹. Si hablamos de un enlace “fuerte o convencional” podemos decir que los átomos X y A son bastante electronegativos y por lo tanto abarca energías entre 20 y 40 kJmol⁻¹, un ejemplo de ello sería N-H...O. Ahora si hablamos de electronegatividades débiles o moderadas, este enlace se considera “débil o no convencional” ya que abarca energías entre 2 y 20 kJmol⁻¹, un ejemplo de éste tipo de enlace sería C-H...O. Sin embargo, existen algunos sistemas





en donde la fuerza de enlace de hidrógeno puede alcanzar casi niveles covalentes con energías de aproximadamente 170 kJmol^{-1} , un ejemplo para este caso sería el ion HF^{2-} (Varela, 2012).

Como en los puentes de hidrógeno existen componentes energéticos con diferente naturaleza, la energía total, (siguiendo la partición de Morokuma) puede ser escrita de la siguiente manera:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{el}} + E_{\text{pol}} + E_{\text{ct}} + E_{\text{disp}} + E_{\text{er}}$$

En donde E_{el} que es la contribución electrostática y es direccional y de alto alcance, E_{pol} es la energía de polarización que disminuye rápidamente ($-r^{-4}$), E_{ct} es el término de transferencia de carga y disminuye mucho más rápido que E_{pol} (e^{-r}), E_{disp} es la contribución de la dispersión que es isotrópica con una dependencia de la distancia de (r^{-6}) y por último el término de intercambio-repulsión, E_{er} , que crece pronunciadamente a distancias cortas. En un puente de hidrógeno, generalmente puede decirse que de todas estas contribuciones, la que tiene mayor magnitud es la contribución electrostática, sin embargo presenta una cierta contribución de la transferencia de carga al igual que las demás contribuciones, si hablamos de un puente de hidrógeno débil, el término de dispersión puede aportar aún más que la contribución electrostática en la energía de enlace total, mientras que para los puente de hidrógeno muy fuertes todas estas consideraciones no se toman en cuenta ya que éste tipo de interacciones tienen una naturaleza casi covalente.

Ya que el enlace de hidrógeno puede formarse entre más de dos átomos, topológicamente hablando según Steiner (Steiner, 2001), podemos clasificar al enlace de hidrógeno en: intramoleculares e intermoleculares. Los enlaces intermoleculares a su vez pueden ser clasificados en bifurcados (que pueden ser del tipo donadores o aceptores), tri-centrados bifurcados y así sucesivamente dependiendo de la cantidad de átomos que estén interactuando con el hidrógeno.

Un enlace intramolecular se da solo cuando un átomo donador de protón y un átomo aceptor de protón se encuentran en la misma molécula en una configuración espacial favorable. A pesar que los puentes de hidrógenos intramoleculares pueden formarse en las tres fases (sólido, líquido y gas), en soluciones con solventes polares y en cristales, éstos compiten con los puentes de hidrógeno intermoleculares generados por el medio,





ante los cuales generalmente son más débiles. Un ejemplo de la importancia de los puentes de hidrógeno intramoleculares, es que desde el punto de vista genético, estabiliza la molécula del ácido desoxiribonucleico, el cual es el responsable de la transferencia de información genética y además este tipo de enlace también está presente en los monómeros de los ácidos disacáridos y oligosacáridos, en nucleótidos del tipo N-H--O=C los cuales son los responsables de las estructuras helicoidales de las proteínas.

Por su parte los enlaces bifurcados, que son considerados enlaces intermoleculares, se forman cuando existe un grupo aceptor (donador) que pueda enlazarse a la vez con más de un grupo donador o aceptor, es decir, si existe un grupo X—H, éste puede enlazarse a más de un grupo aceptor A_1 y A_2 , entonces el término bifurcado se puede aplicar tanto al donador como al aceptor, en otras palabras, un donador bifurcado presenta una interacción con dos aceptores o un aceptor bifurcado interacciona con dos donadores de hidrógeno. El enlace tri-centrado bifurcado, es similar al bifurcado, solo que en vez de poseer dos grupos aceptores, éste interactúa con tres grupos aceptores.

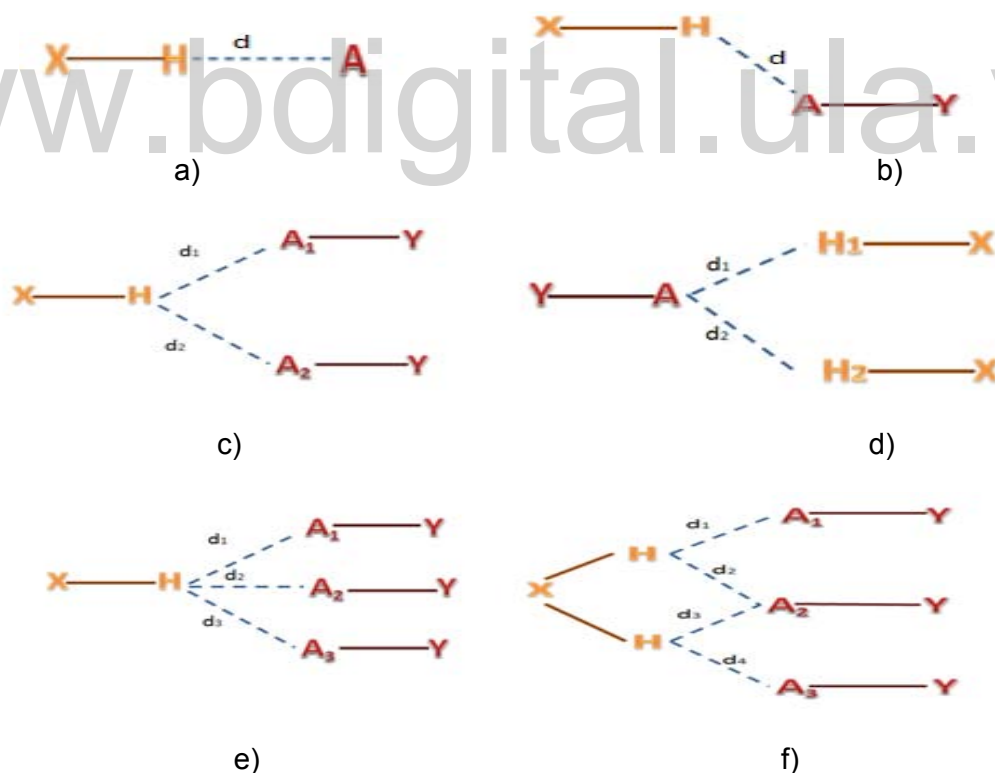


Figura I. 8. Tipos de enlace intermolecular. (a) Lineal. (b) Doblada. (c) Donador bifurcado. (d) Aceptor bifurcado. (e) Trifurcado. (f) Tri-centrado bifurcado.





Por lo tanto, la naturaleza direccional de los enlaces de hidrógeno los hace muy adecuados para el ensamble de supramoléculas complejas. De hecho el enlace de hidrógeno es la clave para el montaje de tal vez la más hermosa súper molécula natural, la doble hélice del ADN. Además químicos supramoleculares han empleado enlaces de hidrógeno en la construcción de una amplia variedad de compuestos (Beer, Gale, & Smith, 1999)

Cabe destacar que el enlace de hidrógeno no ocurre frecuentemente como una entidad aislada, sino que generalmente forma redes en donde la energía dentro de éstas no es aditiva, es decir que las propiedades que pudieran presentar varios puentes de hidrógeno interconectados no son la suma de las propiedades en los puentes de hidrógeno aislado.

1.4.1. Efecto cooperativo.

El efecto cooperativo además de ser uno de los responsables de la no aditividad, es asociado con el enlace de hidrógeno ya que se da en una cadena de dos o más puentes de hidrógeno. H. Frank y W. Weng (Weng & Frank, 1957) postularon el concepto de cooperatividad en sistemas asistidos por enlaces de hidrógenos $Y-H \cdots X-H \cdots A$, en donde el enlace de hidrógeno $Y-H \cdots X$, formado por un grupo donador $Y-H$ y un grupo aceptor $X-H$, se hace más fuerte cuando simultáneamente estos dos grupos forman parte de otros enlaces de hidrógeno (Aakeröy, 2001)

En sistemas con enlaces σ , las interacciones se vuelven más fuertes ya que las cargas fluyen a través de éstos enlaces, en donde los grupos funcionales que están interactuando simultáneamente como donadores y aceptores formando anillos o cadenas extendidas, sufren un efecto de polarización mutua, la cual puede ser visto más fácilmente en los alcoholes del tipo $O^{\delta-}-H^{\delta+} \cdots O^{\delta-}-H^{\delta+} \cdots O^{\delta-}-H^{\delta+}$. Por otra parte, en sistemas π , el flujo de carga en sistemas doblemente conjugados llega a originar un aumento de energía de hasta el 20% con respecto a las interacciones aisladas. En algunos casos estas interacciones se les dan el nombre de enlaces de hidrógenos asistidos por resonancia (Varela, 2012) (Caringui, 2008). En la figura 9 se observa una estructura extendida en forma de zigzag de alcoholes primarios.



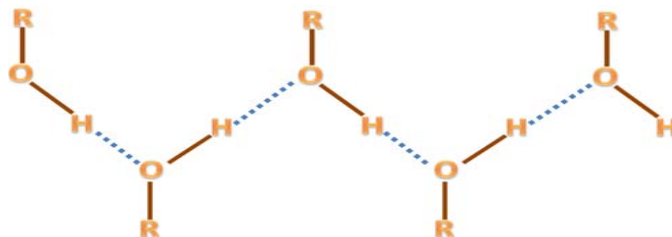


Figura I. 9. Estructura en zig-zag de los alcoholes.

1.5. Cristales multicomponentes.

Gracias a su morfología y belleza, los cristales han sido un tema de gran interés desde tiempos remotos, por lo que el conocimiento de éstos se inició a través del estudio de la composición mineralógica y de su estructura cristalográfica (Rivera & Gamboa, 2006). Cuando hablamos de un cristal molecular, podemos decir que está compuesto por un solo átomo o un grupo de átomos dispuestos en un modelo que se repite periódicamente en las tres dimensiones unidos por fuerzas covalentes (Camargo, 2006), mientras que al hablar de un cristal supramolecular decimos que está formado por un mismo grupo de compuestos dispuestos en un modelo que se repite periódicamente en tres dimensiones pero a diferencia de un cristal molecular éstos están unidos por fuerzas intermoleculares, entonces un cristal multicomponente será aquel que esté constituido por un grupo particular de compuestos formados por moléculas de diferentes sustancias dentro de un mismo arreglo molecular, definidos en términos de cooperatividad molecular, enlaces no covalentes, redes moleculares y enlace de hidrógeno (Caringui, 2008). Esta familia de cristales está clasificada en: sales, solvatos, co-cristales, clatratos y compuestos de inclusión, en la figura 10 se puede ver un esquema de la clasificación de los cristales multicomponentes.



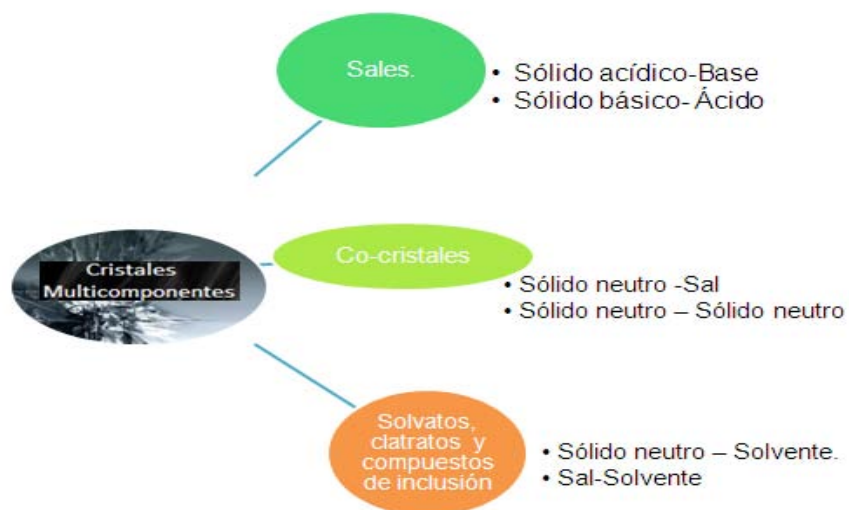


Figura I. 10. Diagrama de Cristales Multicomponentes.

Para lograr la formación de cristales multicomponentes, se busca que compuestos con grupos funcionales complementarios den lugar a interacciones no-covalentes que sean energéticamente más favorables que las existentes entre los compuestos individuales. Por lo tanto, los sintones supramoleculares complementarios que parecen favorecer la formación de co-cristales y sales son los siguientes: ácido piridino-carboxílico, ácido carboxílico-amida y el alcohol-piridina. Los cristales multicomponentes que involucran estos sintones supramoleculares se sintetizan habitualmente por evaporación lenta de una solución que contiene cantidades estequiométricas de los componentes formadores del cristal; No obstante, para un co-cristal existen diversas metodologías adecuadas como la sublimación, el crecimiento a partir de la masa fundida y moler dos formadores de co-cristal sólido en un mortero.

El requisito más importante para la formación de estos tipos de cristales multicomponentes, es una comprensión detallada de la química supramolecular de los grupos funcionales presente en las moléculas que formaran el cristal; en otras palabras, se debe realizar un examen detallado de las interacciones intermoleculares que gobiernan el empaquetamiento cristalino. Este análisis se realiza en la base de datos estructurales de Cambridge (Cambridge Structural Database, CSD), ya que facilita un enfoque estadístico para el estudio de los motivos en el empaquetamiento cristalino así como información empírica de los grupos funcionales comunes y su participación en la asociación molecular.





El hecho de que algunos de los tipos de cristales multicomponentes a veces se puedan preparar de una manera fácil no implica que su síntesis y su aislamiento sea sencillo, ya que cuando varios grupos funcionales están presentes en una molécula, como suele ser el caso para los ingredientes farmacológicamente activos API, la CSD rara vez contiene información suficiente para reconocer las múltiples clases de sintones supramoleculares.

La eficiencia tanto de los co-cristales como de las sales en la industria farmacéutica han hecho que los solvatos o hidratos sean menos aceptables en este medio, debido a que los solventes tienden a ser más móviles, tener una mayor presión de vapor que una molécula de un formador de co-cristal, además se observa con frecuencia deshidratación o desolvatación en las formas farmacéuticas sólidas dependiendo del almacenamiento y por la pérdida de disolvente conduce frecuentemente a compuestos amorfos, que son químicamente menos estables y pueden cristalizar en formas menos solubles a diferencia de la mayoría de los formadores del co-cristal o de sal, en donde no se evaporan en su forma farmacéutica, haciendo que la separación de fase sea menos probable (Varela, 2012); (Tiekink & Vittal, 2006).

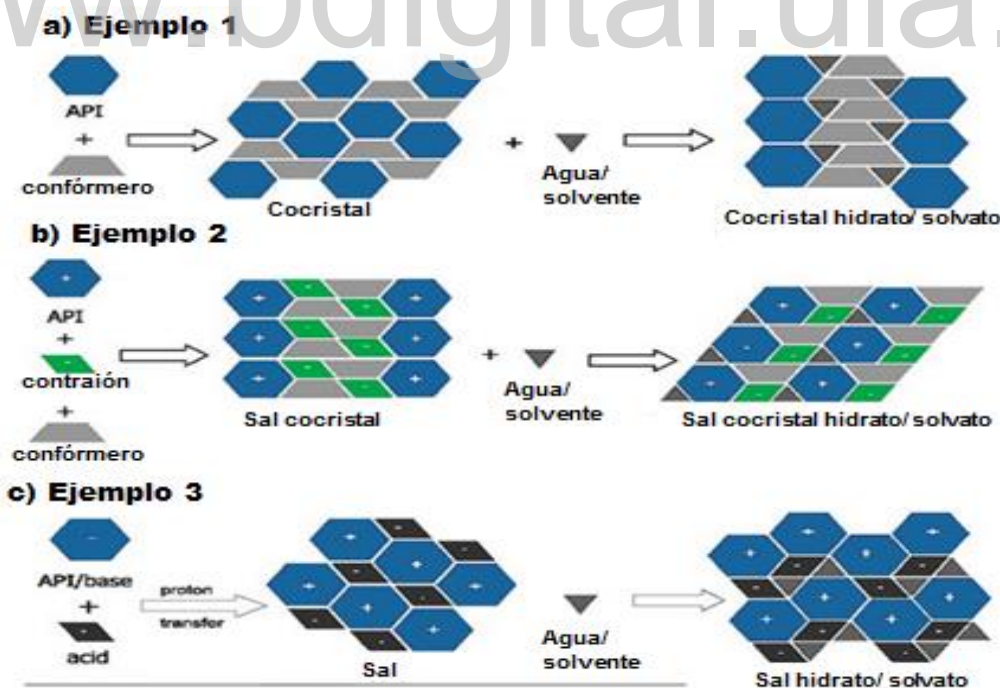


Figura I. 11. Formas cristalinas que son posibles para un API: (a) ejemplo de formación de co-cristal farmacéutico; (b) y (c) ejemplos de formación de sales farmacéuticas.





I.5.1. Sales.

En la química molecular las sales son consideradas compuestos constituidos por un grupo de átomos cargados unidos por enlaces iónicos tal como el cloruro de sodio NaCl, en el campo de la química supramolecular la podemos definir como “un cristal o un cristal mixto que contiene dos moléculas cargadas originadas por la migración de un protón, en donde la carga neta del cristal es cero” (Childs, Stahly, & Park, 2007). Este tipo de cristal multicomponente puede formarse partiendo de un compuesto sólido ácido y una base o un compuesto sólido básico y un ácido, dando como resultado dos moléculas diferentes cargadas unidas por fuerzas intermoleculares. La cooperatividad de este tipo de interacciones no covalentes hacen que estas sales supramoleculares sean tan estables como las sales moleculares comunes unidas por enlaces iónicos, sin embargo son fácilmente perturbadas por disolventes polares y debido a esta razón, las sales tanto moleculares como supramoleculares a menudo se disuelven fácilmente en agua a pesar, de tienen puntos de fusión más alto que muchos metales ya que el hecho de que los iones estén cargados significa que atraen moléculas polares, interrumpiendo las fuertes interacciones entre los iones de carga opuesta solvatando cada ion presente. Esto explica la aparente contradicción entre sus altos puntos de fusión y la facilidad de disolución (Cragg, 2010) (Desiraju, 2001). Al igual que otro tipo de cristales multicomponentes, actualmente, la formación de sales es uno de los enfoques de estado sólido primarios utilizados para modificar las propiedades físicas de los ingredientes farmacológicamente activos (API). Se estima que más de la mitad de los medicamentos en el mercado se administran en forma de sales en conjunto a otros tipos de compuestos como ácidos o bases débiles conformando la mayoría de principios activos, y gracias a que estos son más solubles en un medio acuoso cuando están en forma ionizada, se utilizan para modificar la solubilidad de los fármacos, afectando la velocidad de disolución y por consiguiente su biodisponibilidad, es decir pueden causar y responder a los cambios en los sistemas biológicos (Vargas, 2010). Pese a esto, existe una limitación importante dentro de este enfoque y es que el API debe poseer un sitio ionizable adecuado (ácido o básico) (Newman, 2009).





I.5.2. Co-cristales.

Los cristales multicomponentes como las sales, hidratos, solvatos y co-cristales han llamado la atención en la industria farmacéutica por sus distintas aplicaciones en los API. Por su parte, los co-cristales, generaron gran interés a partir de la década de 1960 debido a sus amplias e inexploradas clases de compuestos. A pesar de que el término co-cristal recientemente se encuentra en un debate constante, existen investigadores como Morissette y colaboradores (Morissette, Almarsson & Colaboradores, 2004), que argumentan que los co-cristales forman parte de una clase de cristales multicomponentes, y que la gran diferencia entre un co-cristal y otros cristales multicomponentes como solvatos, clatratos, cristales de inclusión, hidratos y sales, es el estado físico de los componentes, es decir, si un componente es líquido a temperatura ambiente los cristales son llamados solvatos, mientras que si ambos son sólidos a temperatura ambiente el compuesto es un co-cristal.

Sin embargo la elucidación más reciente corresponde a la de Almarsson y Zaworotko (Almarsson & Zaworotko, 2004), que lo definen *“como un cristal de múltiples componentes en el que dos o más moléculas en estado sólido no cargadas en condiciones ambientales, coexisten a través de enlaces de hidrógeno”*. A pesar de que muchos de los co-cristales reportados parecen ser el resultado de una extraordinaria casualidad, varios grupos de investigadores han explotado con éxito los principios de la ingeniería de cristales para el diseño y la síntesis de co-cristales.

La razón por la que los co-cristales han sido tan llamativos en la industria farmacéutica es la capacidad que tienen de modificar la química y las propiedades físicas de los ingredientes farmacéuticamente activos API sin la necesidad de romper enlaces covalentes

Los API, son materiales muy valiosos y, a pesar de que tradicionalmente se habían limitado a las sales, polimorfos, hidratos y solvatos, tal vez sea sorprendente que la ingeniería cristalina se haya enfocado recientemente en los API de métodos sistemáticos para el desarrollo de una nueva clase amplia de co-cristales farmacéuticos. Los co-cristales farmacéuticos son co-cristales que se forman entre un API y un co-cristal antiguo que es un sólido en condiciones ambientales. Ellos representan un nuevo paradigma en la formulación de API que pueden abordar importantes cuestiones de propiedad intelectual y



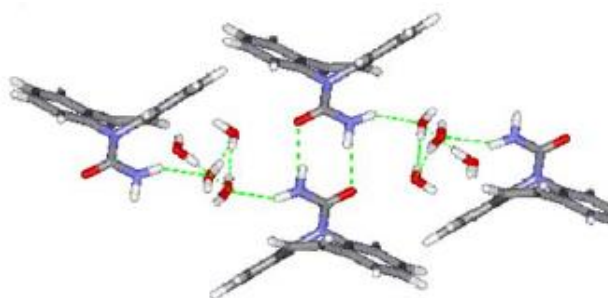


física en el contexto de desarrollo de fármacos (Yadav, Shete, & Colaboradores, 2009); (Newman, 2009); (Varela, 2012).

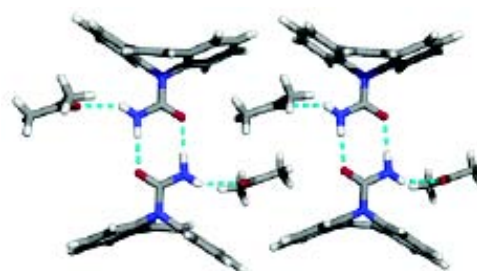
I.5.3. Cristales multicomponentes farmacéuticos.

Cristales farmacéuticos de Carbamazepina (Tegretol®)

La carbamazepina, cuyo nombre científico es [5H- dibenzo(b,f) azepina- 5 - carboxamida] (1, CBZ) y es conocida comercialmente como Tegretol®, posee 50 estructuras cristalinas. La Carbamazepina resalta como cuatro polimorfos bien caracterizados, un dihidrato, un solvato de acetona y dos sales de amonio. La CBZ es un importante ejemplo de las distintas formas en las que puede cristalizar un compuesto, ha estado en uso durante más de 30 años para tratar la epilepsia y la neuralgia del trigémino a pesar de que plantea múltiples desafíos para la administración de fármacos por vía oral, incluyendo baja solubilidad en agua con alta dosificación requerida para el efecto terapéutico (es decir dosis mayores a 100mg/día), además posee limitada biodisponibilidad. Desde una perspectiva supramolecular, CBZ es una molécula sencilla con sólo un grupo de enlaces de hidrógeno (una amida primaria). La naturaleza auto complementaria de la parte amida se manifiesta de una manera predecible ya que las moléculas de CBZ cristalizan en todas las formas previamente conocidas a través del homosintón supramolecular amida-amida. Por lo tanto, la CBZ se ha utilizado como un candidato ideal para demostrar como un API se puede convertir en sales o co-cristales farmacéuticos y como estas sales o co-cristales podrían ofrecer propiedades físico-químicas optimizadas sobre las formas existentes de un API (Varela, 2012), (Childs, 2004), (Childs, Wood, & Colaboradores, 2009). La figura 12. muestra los arreglos cristalinos adoptados por la CBZ.

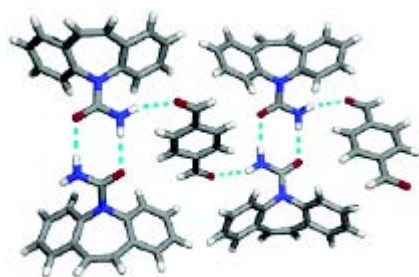


Carbamazepina – Agua (Hidrato)

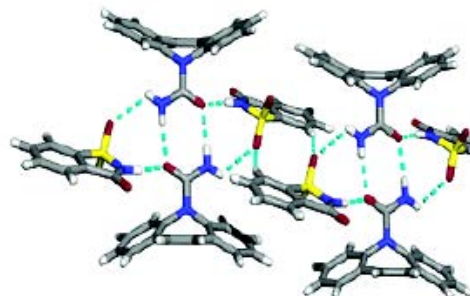


Carbamazepina – Acetona (Solvato)





Carbamazepina – Tereftaldehido (Inclusión)



Carbamazepina – Sacarina (Co-cristal)

Figura I. 12. Algunos cristales multicomponentes de la Carbamazepina.

1.6. Antecedentes.

El Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de los Andes en el año 2006 emprende una serie de investigaciones en la síntesis de cristales multi-componentes con el fin de estudiar las interacciones no covalentes como enlace de hidrógenos en diferentes complejos moleculares.

Leal (Leal, 2006), sintetizó y caracterizó los co-cristales de ácido 1-aminociclopentano-1-carboxílico:ácido oxálico (Acc5:ox) y el ácido 1-aminociclohexano-1-carboxílico:ácido oxálico (Acc6:ox). El primer compuesto presentó en su unidad asimétrica dos moléculas del aminoácido, una como zwitterión y otra en forma catiónica donde el grupo amino se encuentra protonado, una molécula del ácido oxálico en forma de semianión y una molécula de agua, por esta razón se considera un co-cristal.

En este cristal, el empaquetamiento está gobernado por interacciones intermoleculares de tipos de enlaces de hidrógeno O--H...O y N--H...O. Éste muestra patrones de enlaces de hidrógeno representados en la formación de cadenas helicoidales vistas a lo largo del eje b y la formación de una red tridimensional a lo largo del eje b. El cristal Acc6:ox se considera como compuesto de inclusión, es decir, donde el anión oxalato se rodea únicamente de moléculas del aminoácido formando una especie de jaula en el empaquetamiento cristalino. En este caso el empaquetamiento cristalino está gobernado por interacciones intermoleculares tipos de enlace de hidrógeno N--H...O. En ambos casos resalta la formación de estructuras supramoleculares estables.



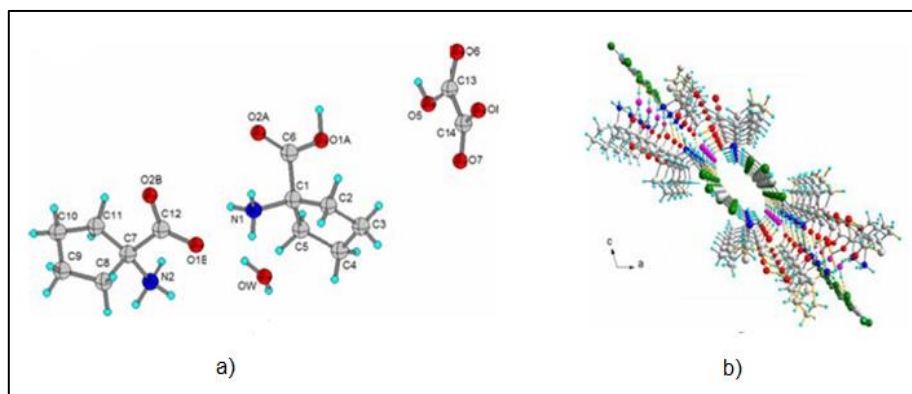


Figura I. 13. (a) Unidad asimétrica del co-cristal Acc5-ox. (b). Proyección del empaquetamiento cristalino visto del Acc5-ox.

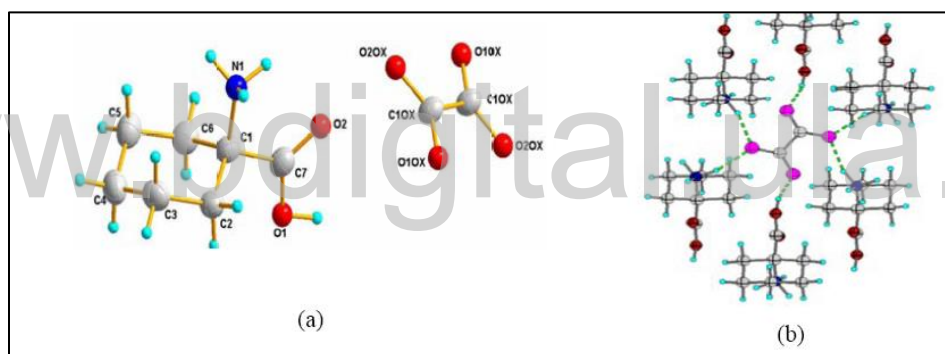


Figura I. 14. (a). Unidad asimétrica del compuesto de inclusión Acc6-ox. (b) Vista de la molécula de oxalato rodeada del aminoácido.

Caringi (Caringui, 2008) en el 2008, obtiene el co-cristal del ácido 1,1-aminociclobutano carboxílico con ácido oxálico, donde la unidad asimétrica está conformada por una molécula del aminoácido en forma catiónica, una de oxalato ácida que actúa como anión y una molécula de agua en forma desordenada. Presenta interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógenos del tipo O--H...O, N--H...O y C--H...O.



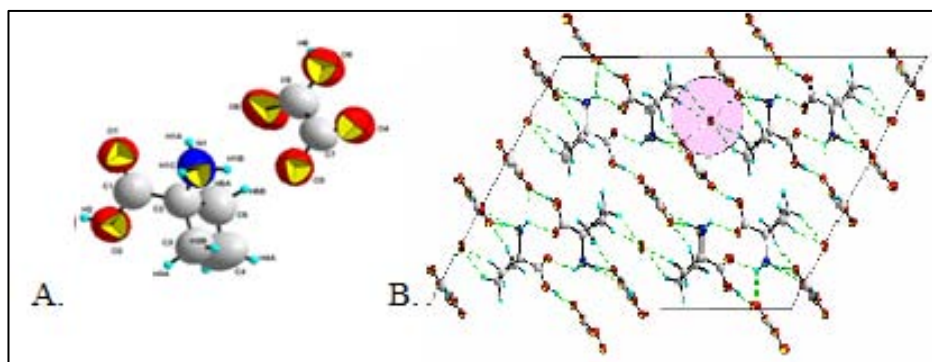


Figura I. 15. (A) Estructura molecular del co-cristal Acc4-ox, unidad asimétrica. (B) Empaquetamiento cristalino.

En el año 2010 Belandria, (Belandria, 2010), sintetiza y caracteriza tres cristales multicomponente, el primero es el ácido *cis*-4-animociclohexanocarboxílico:ácido oxálico (c4-ox), donde el aminoácido se encuentra en forma catiónica y el anillo ciclohexano adopta la configuración silla. El aminoácido forma una estructura tipo sandwich y es considerado muy estable, posee enlaces de hidrógeno del tipo O--H...O.

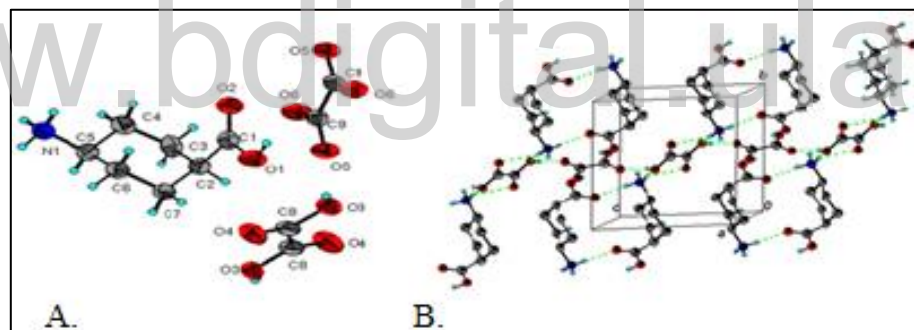


Figura I. 16. (A) Cristal multicomponente c4-ox, unidad asimétrica. (B) Empaquetamiento cristalino.

El segundo compuesto, ácido 3-piperidincarboxílico:ácido oxálico:agua (nipe-ox), formado por una molécula del ácido nípeótico en forma catiónica, una molécula de oxalato ácido actuando como anión y una molécula de agua. En este caso, el enrejado cristalino posee enlaces de hidrógeno del tipo N--H---O y O--H---O. Las interacciones tipo puentes de hidrógeno permiten la formación de un empaquetamiento cristalino en capas construido por cadenas alternadas de oxalato ácido: ácido intercaladas por aminoácidos y agua.



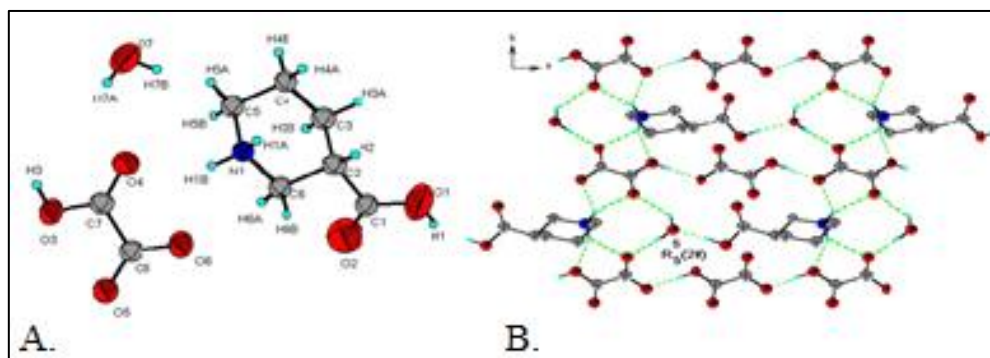


Figura I. 17. (A) Compuesto nipe-ox, unidad asimétrica. (B) Empaquetamiento cristalino.

El tercer co-cristal es el ácido 4-piperidincarboxílico:ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (iso-cbdc), con un sistema monoclinico. El ácido isonipecótico se encuentra en forma catiónica y el otro en forma aniónica, las interacciones permiten la formación de capas donde las moléculas del aminoácido y el ácido carboxílico forman una estructura de zigzag con enlaces de hidrógeno del tipo N-H---O.

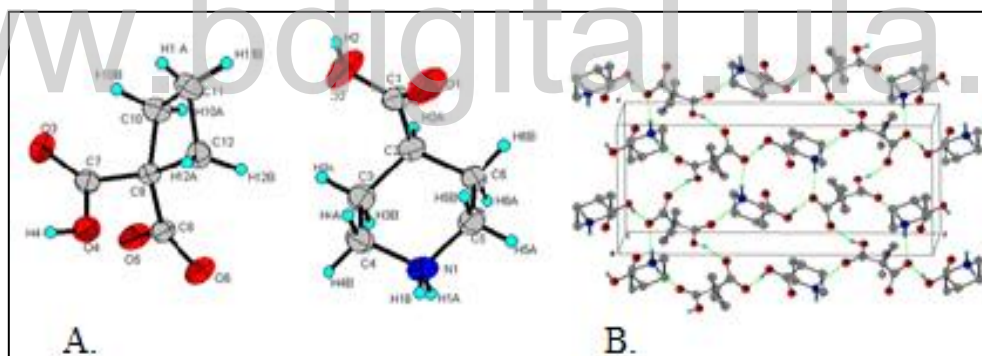


Figura I. 18. (A) Co-cristal iso-cbdc, unidad asimétrica. (B) Empaquetamiento cristalino.

En los tres casos estudiados por Belandria (Belandria, 2010), se trata de sales formadas por los diferentes aminoácidos y un ácido dicarboxílico.

Recientemente, en 2012, Varela (Varela, 2012) sintetizó y caracterizó dos nuevos cristales multi-componentes; la sal formada por el ácido oxámico y la nicotinamida (oxam:na) y el co-cristal, ácido ciclohexilsuccínico: picolinamida (chs:pna).

La sal oxamato de nicotinamida, cristaliza en el grupo espacial P21/c en un sistema monoclinico, está compuesta por una molécula de ácido oxámico que se encuentra en





forma aniónica y una molécula de nicotinamida en forma catiónica por lo que la estructura es una sal.

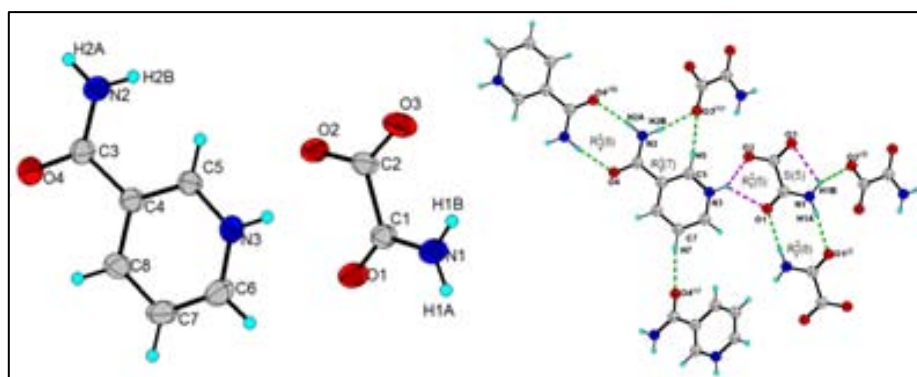


Figura I. 19. Unidad asimétrica de la sal oxam:na.

El cristal multicomponente formado entre el ácido ciclohexilsuccínico y la picolinamida cristaliza en el grupo espacial P-1 y sistema triclínico. La unidad asimétrica está formada por una molécula de ácido ciclohexilsuccínico y una molécula de picolinamida, ambas moléculas se encuentran neutras por lo que en este caso se trata de un co-cristal.

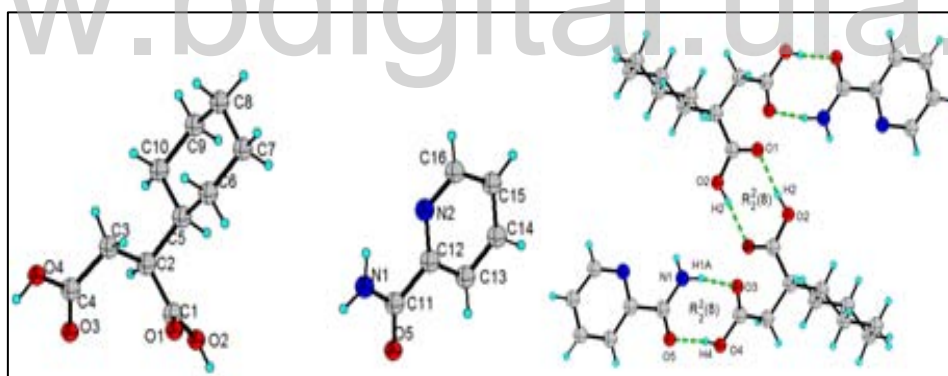


Figura I. 20. Unidad asimétrica y enlaces intermoleculares del co-cristal chs:pna.

En 2013, Araque (Araque, 2013) sintetizó y caracterizó un nuevo cristal multicomponente; el co-cristal formado por la hidantonia del ácido aspártico (hasp) y la nicotinamida (na) ó vitamina B3 (hasp:na). Este co-cristal, cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1, y está compuesto por una molécula de cada componente en forma neutra, las cuales se unen formando dímeros amida-amida.



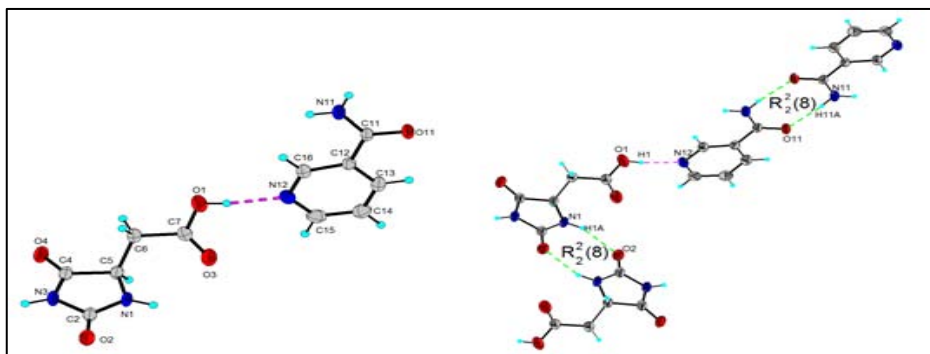


Figura I. 21. Unidad asimétrica y enlaces intermoleculares del co-cristal hasp:na.

Al realizar una búsqueda detallada en la base de datos estructural de Cambridge (Cambridge Structural Database, CSD), se encontraron dos compuestos que podrían tener relevancia en el desarrollo de este trabajo. Un reporte realizado por R. Jagan y K. Sivakumar (Sivakumar, 2009), muestra 3 sales de nombre, ftalato de 4 cloroanilina, Ftalato de 2-hidroxianilina y ftalato de 3-hidroxianilina, las tres sales cristalizan en el grupo espacial $P2_1/C$. La unidad asimétrica de la sal ftalato de 2-hidroxianilina contiene dos pares de iones independientes. Los iones de ftalato de 2-hidroxianilina y ftalato de 3-hidroxianilina muestran un enlaces de hidrógeno intramolecular del tipo $O-H \cdots O$, con distancias $O \cdots O$ que van de $(2,3832 \pm 0,0015) \text{ \AA}$ a $(2,3860 \pm 0,0014) \text{ \AA}$. Enlaces de hidrógeno del tipo $N-H \cdots O$ y $O-H \cdots O$, así como enlaces del tipo $C-H \cdots O$ están presentes tanto en la sal de ftalato de 4 cloroanilina como en la sal ftalato de 3-hidroxianilina, estas interacciones generan redes de enlaces de hidrógeno prolongados. El ftalato de 4-cloroanilina forma una lámina supramolecular de dos dimensiones que se extiende en el plano $(1,0,0)$, mientras que la sale de ftalato de 2-hidroxianilina forman una cadena supramolecular paralelo al plano $(1,0,0)$ y la sal ftalato de 3-hidroxianilina y tiene una red de dos dimensiones que se extiende paralelo al plano $(0,0,1)$.



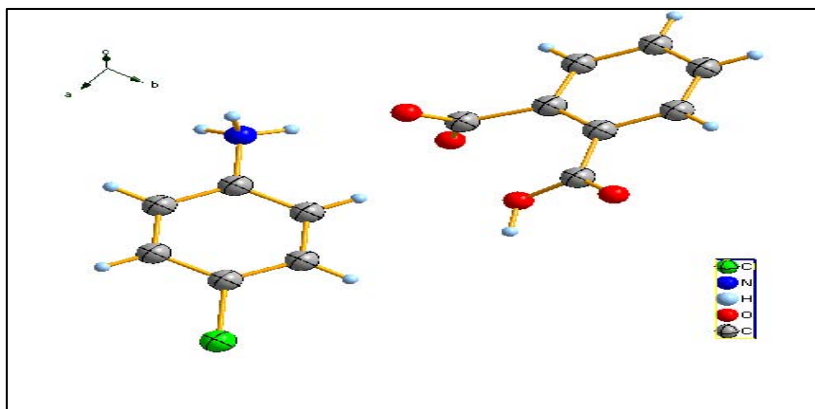


Figura I. 22. Unidad asimétrica de la sal ftalato de 4-Cloroanilina.

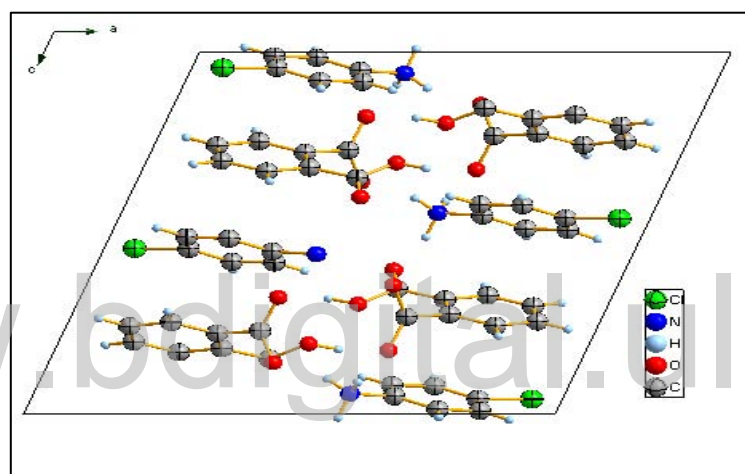


Figura I. 23. Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje b.

Seguidamente se encontró otro reporte realizado por Z. P. Liang (Liang, 2011) en el año 2011, en donde se enfoca en las ftalamidas y ftalimidas *N*-sustituidas ya que son una clase importante de compuestos con interesantes actividades biológicas. Liang reporta la estructura cristalina de la sal de ftalato de 4-bromoanilina, la cual en su unidad asimétrica presenta un catión correspondiente a la 4-bromoanilina y un anión ftalato.

Los ángulos diedros formados por el anillo de benceno y los planos medios de los grupos COO y COOH son $(20,6 \pm 0,3)^\circ$ y $(83,2 \pm 0,3)^\circ$ respectivamente. El cristal presenta un enlace intramolecular del tipo $N-H \cdots O$ y se ve gobernada por enlaces de hidrógeno en donde tres enlaces intermoleculares son del tipo $N-H \cdots O$ y un enlace tipo $O-H \cdots O$. Los enlaces de hidrógeno conectan cationes y aniones para formar una red de dos dimensiones paralela al plano (0,0,1)



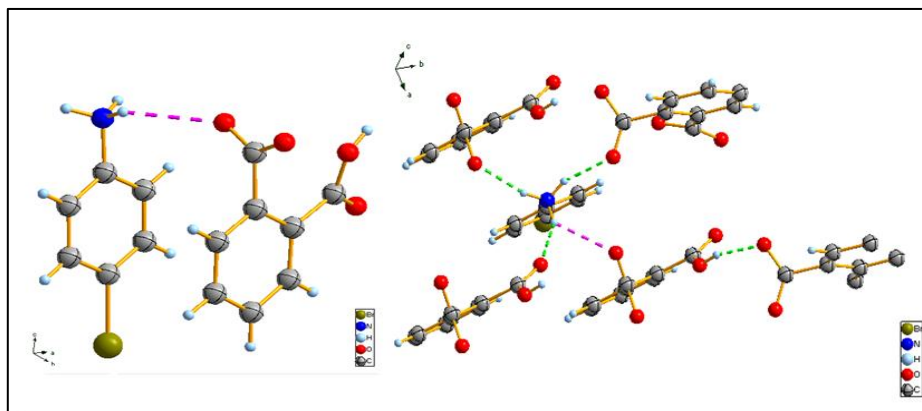


Figura I. 24. Unidad asimétrica y enlaces intermoleculares de la sal ftalato de 4-bromoanilina.

1.7. Ácidos carboxílicos.

Los ácidos carboxílicos son derivados de hidrocarburos que contienen un grupo carboxilo (COOH), y en él un grupo carbonilo (CO) en el que posee un átomo de oxígeno doblemente enlazado al átomo de carbono y un hidroxilo (OH) unido mediante un enlace simple con el átomo de carbono.

La reacción más característica de los ácidos carboxílicos es su ionización, la cual se le atribuye al desplazamiento electrónico a lo largo del doble enlace del grupo carbonilo hacia el átomo de oxígeno, dejando una carga parcial sobre el átomo de carbono, provocando un desplazamiento inductivo a lo largo de los enlaces C–O y O–H, en este sentido el átomo de hidrógeno puede ser extraído por la interacción con una base.

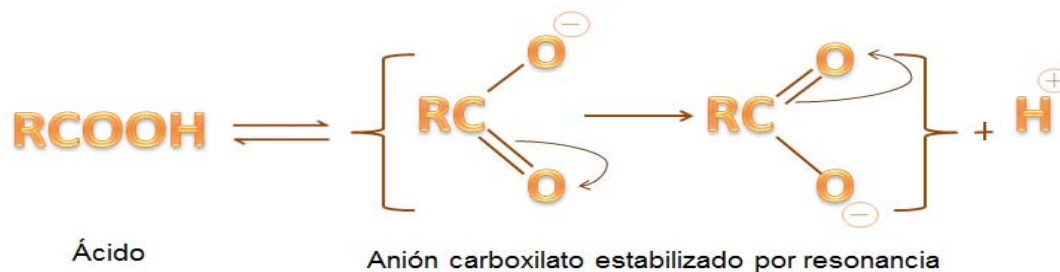


Figura I. 25. Ionización del ácido carboxílico.

Por otra parte, el anión producido por la pérdida de un protón es un híbrido de resonancia de dos estructuras canónicas. La deslocalización de la carga estabiliza el anión por lo que este puede formarse con mayor facilidad.





Sin embargo los ácidos carboxílicos se pueden relacionar a nivel intermolecular fácilmente a través de enlaces de hidrógenos para formar distintas conformaciones que dependen de la disposición que adopte el grupo O–H en el grupo carboxilo O=C–O–H, y que dependiendo del tamaño del grupo R, estos pueden auto-organizarse en dímeros y arreglos abiertos conocidos también como catámeros (Aakeröy, 2001) (Burrows, 2004).

La conformación de dímeros cíclicos es comúnmente la más observada en el estado sólido en los ácidos carboxílicos, y presenta un arreglo del grupo O–H tipo synplanar. La conformación catámero consiste en moléculas relacionadas entre sí por simetría espacial, en la que un grupo carboxilo se une a dos vecinos por vía de enlaces de hidrógenos, para formar una cadena infinita de unidades moleculares.

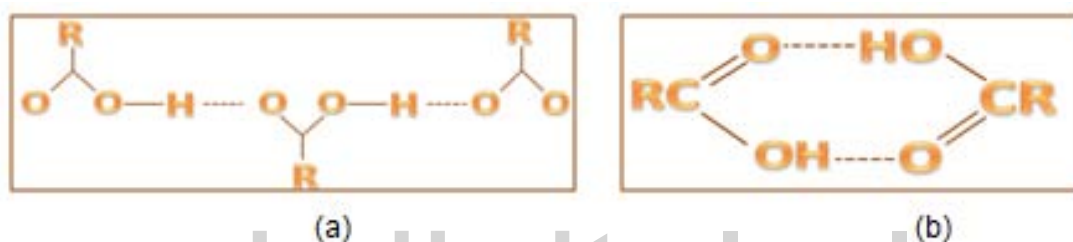


Figura I. 26. Conformación del ácido carboxílico (a) Dímero; (b) Catámero.

Los ácidos carboxílicos en sus estructuras cristalinas presentan una amplia diversidad en la formación de polimorfos que son consecuencia del isomerismo supramolecular, debido al arreglo en el empaquetamiento cristalino y flexibilidad torsional.

La importancia de los ácidos carboxílicos está en su relación con el metabolismo del nitrógeno. Estos ácidos contribuyen en la formación de casi todos los tejidos, son componentes esenciales en muchas sustancias vegetales de trascendencia; se encuentran en las vitaminas que actúan como grupos funcionales de las enzimas, importantes en la respiración celular de los ácidos nucleicos y en los alcaloides. Aún más importante el nitrógeno vegetal que forma parte de las moléculas proteicas, las cuales intervienen en el mecanismo enzimático que hace posible la realización del metabolismo celular.





1.8. Aminas.

Las aminas se pueden considerar compuestos nitrogenados derivados del amoníaco en el que uno más grupos alquilo o arilo están unidos al nitrógeno. El átomo de nitrógeno de la molécula de amoníaco contiene un par de electrones libres, de manera que la forma de esta molécula, considerando en ella al par de electrones no enlazantes, es tetraédrica ligeramente distorsionada. El par aislado de electrones no enlazantes ocupa una de las posiciones tetraédricas. El ángulo del enlace del amoníaco es de 107° . Las aminas se pueden clasificar según el número de grupos alquilo que están unidos al nitrógeno. Si solo hay uno la amina es primaria, si hay dos es secundaria y si hay tres es terciaria.

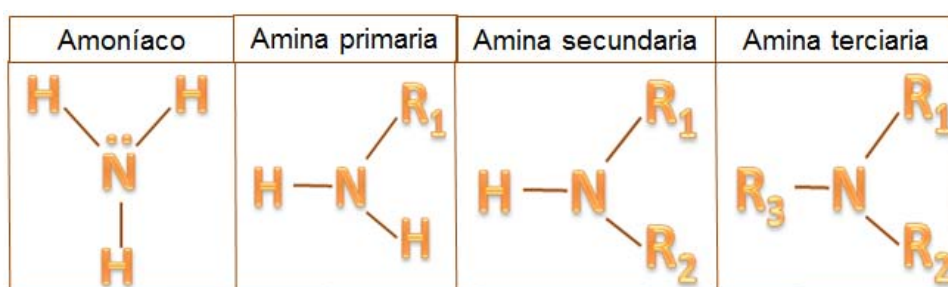


Figura I. 27. Estructuras de las aminas primaria, secundaria y terciaria.

Las aminas son muy polares porque el momento dipolar del par aislado de electrones se suma a los momentos de los enlaces C–N y H–N. Además las aminas primarias y secundarias tienen enlaces N–H, que les permite formar puentes de hidrógeno. Las aminas terciarias, como no tienen enlaces N–H, no pueden formar este tipo de enlaces intermoleculares. Sin embargo, pueden aceptar puentes de hidrógeno con moléculas que tengan enlaces O–H o N–H.



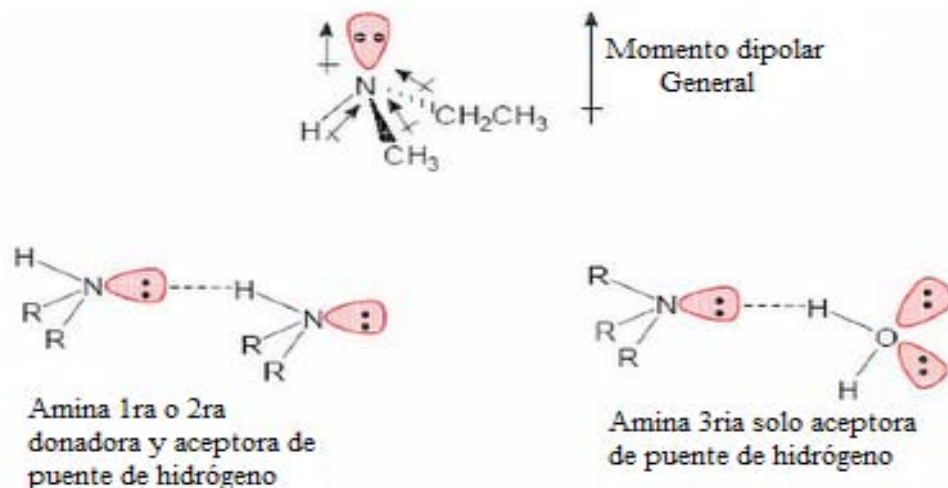


Figura I. 28. Momento dipolar de la amina.

Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace N–H está menos polarizado que el enlace O–H. Por lo tanto, las aminas forman puentes de hidrógeno más débiles que los alcoholes de pesos moleculares semejantes y por tanto tienen punto de ebullición menor. Todas las aminas incluso, las terciarias, forman puentes de hidrógeno con disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes.

Las aminas comprenden algunos de los compuestos biológicos más importantes que se conocen. Las aminas funcionan en los organismos vivos como biorreguladores, neurotransmisores, en mecanismo de defensa y en muchas otras funciones más. Debido a su alto grado de actividad biológica muchas aminas se emplean como medicamentos. Su mayor utilización ha sido en la fabricación de agentes farmacéuticos, así como agentes catalizadores para las arenas de moldeo en la industria de fundición o agentes de endurecimiento en la formación de polímeros (Hoogsteen, 1963).





I.9. Objetivos.

I.9.1. General.

- ✓ Sintetizar y caracterizar la estructura molecular y cristalina de los cristales multicomponentes de anhídrido ftálico con 3-bromoanilina y 3-cloroanilina.

I.9.2. Específicos.

- ✓ Cristalizar los compuestos obtenidos mediante molienda y evaporación lenta de solvente.
- ✓ Caracterizar los compuestos obtenidos por la técnica espectroscópicas FT-IR .
- ✓ Determinar la estructura cristalina de los compuestos utilizados la técnica de difracción de rayos-X de cristal único.
- ✓ Analizar los compuestos obtenidos y observar similitudes y diferencias entre ellos.

www.bdigital.ula.ve

Referencias.





- Aakeröy, C. B. (2001). "Crystal Engineering of Hydrogen Bonds Assemblies. A progress report". *Aust. J. Chem.*, 54, 409-421.
- Almarsson, O., & Zaworotko, M. (2004). "Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?". *Chem Commun*, 17(7), 1889-1896.
- Araque, R. (2013). "Estudio estructural del co-cristal hidantoina del ácido aspártico: nicotinamida" *Tesis de Licenciatura en Química*. Mérida: Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias.
- Barrera, N. (2007). "Síntesis y Caracterización Estructural de Derivados N-Carbamoilo e Hidantoina de la Glicina y L- Alanina". *Tesis de Licenciatura en Química*. Mérida: Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias.
- Beer, p., Gale, p., & Smith, D. (1999). *Supramolecular Chemistry*. zeneca.
- Belandria, L. (2010). "Estudio cristalográfico y patrones de enlace de hidrógeno en co-cristales de ácidos carboxílicos y aminoácidos sintéticos". *Tesis de Maestría en Química*. Mérida: Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.
- Burrows, A. D. (2004). "Crystal engineering using multiple hydrogen". *Structure Bonding.* , 55(108), 55-96 pp.
- Camargo, H. (2006). "Síntesis del 2-Fenil-3-(2-Piridil)-1,3-Tiazolidin-4-ona y estudio por Difracción de Rayos- X del efecto del solvente bajo condiciones cinéticas y termodinámicas en la cristalización". *Tesis de Químico*. Bucaramanga: Universidad industrial de Santander.
- Caringui, L. (2008). "Estudio de enlaces de hidrógeno en co.cristales del ácido 1-amino- 1-ciclobutano carboxílico y ácido oxálico". *Tesis de licenciatura en química*. Mérida: Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias.
- Childs, S. (2004). Crystal Engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic and fumaric acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 13335-13342.





- Childs, S., Stahly, P., & Park, A. (2007). The Salt-Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal. *molecular pharmaceuticals*, 323-338.
- Childs, S., Wood, P., & Colaboradores. (2009). Analysis of 50 Crystal Structures Containing Carbamazepine Using. *Crystal Growth & desing*, 1869–1888.
- Corey, R. (1938). The Crystal Structure of Diketopiperazine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1598.
- Cragg, P. J. (2010). “*Supramolecular chemistry: Fundamental Supramolecular Interactions*” (Vol. 1). Springer.
- Cram, D. (1986). Preorganization- From Solvents to Spherands. *Angewandte chemie*, 25(12), 1039-1 134 .
- Desiraju. (1989). Crystal engineering: The design of organic solids. *Materials science monographs A.*, 24, 312-326pp.
- Desiraju, G. (1995). Supramolecular synthons in crystal engineering – a new organic synthesis. *Angew. Chem. Int*, 34, 2311.
- Desiraju, G. (1996). *Perspectives in Supramolecular Chemistry* (Vol. 2). Chichester: Wiley,.
- Desiraju, G. (2001). “Chemistry beyond the molecule”. *Nature.*, 412(397), 397-400.
- Desiraju, G. (2001). Crystal engineering: outlook and prospects. *Current Science*, 81, 1038-1042.
- Desiraju, G., & Gavezzotti, A. (1989). From molecules to crystal structure: Polynuclear aromatic hydrocarbons. *Chem. Commun.*, 621.
- Desisaju, G. (2010). Crystal engineering: A brief overview. *J. Chem. Sci.*, 122(5), 667–675.
- Dodziuk, H. (2002). “*introduction to supramolecular chemistry: molecular and chiral recognition*”. Warsaw, Poland: Kluwer academic publishers.
- Dunitz, J. (1991). Identification of an organic crystal as a ‘supramolecule par excellence. *Pure Appl. chem*, 63, 177.





- Ermer, O. (1988). First systematic analysis of an interpenetrated structure of a molecular solid on adamantane-1,3,5,7-tetracarboxylic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 3747.
- Hernandez, O. (2008). “*Síntesis y caracterización estructural de derivados tiohidantonicos de aminoácidos naturales*”. Tesis de licenciatura en química. Mérida: Facultad de Ciencias. Universidad de Los andes.
- Hoogsteen, K. (1963). “The Crystal and molecular structure of a hydrogen-bonden complex between 1-methylthymine and 9-methyladenine”. *Acta Cryst.* 16, 907-916 (1963)., 23(92), 907-916.
- Jeffrey, G. (1997). *An Introduction to Hydrogen Bonding*. New York: Oxford University Press.
- Leal, Y. C. (2006). *Síntesis y caracterización estructural de co-cristales de los aminoácidos cíclicos 1- aminociclopentano y 1-aminociclohexano carboxílico*. Tesis de Licenciatura en Química. Mérida: Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.
- Lehn, J. (1995). “*Supramolecular chemistry concepts and perspectives: from molecular to supramolecular chemistry*”. Weinheim, Alemania : Vch.
- Liang, Z. P. (2011). 4-Bromoanilinium hydrogen phthalate. *Acta Crystallographica Section E*, 67, o1430.
- Medina, M. (2008). “*Síntesis y determinación estructural de la estructura cristalina y molecular de derivados N- Carbomoilo e hidantoina de L-Alanina*”. Tesis de licenciatura en química. Mérida: Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias.
- Morissette, S., Almarsson, O., Peterson, M., & Colaboradores. (2004). High through put crystallization polimorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 56, 275-300.
- Newman, N. S. (2009). “Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties”. *Crystal Growth & Desing*, 6(9), 2950-2967.
- Pimentell, G., & McClellan, A. (1960). *The Hydrogen Bond*. New York,: Reinhold Publishing Corporation,.





- Rincon, L. (2005). "Enlace Químico". *Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias*.
- Rivera, N., & Gamboa, R. C. (2006). "Aspectos teóricos y aplicaciones de la operación unitaria de Cristalización". *Ingeniería revista de la universidad de Costa Rica*, 125-127.
- Roberstson, J. (1951). Crystal structures of polynuclear aromatic hydrocarbons. *Proc. R. Soc.*, 101.
- Robson, R. (1990). Interpenetrated structures of transition metal coordination compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 1546.
- Schimidt, G. M. (1971). "Photodimerization in the solid state". *Pure Appl. Chem.*, 27, 647-678 .
- Schmitt, G. (1964). Solid state photochemistry of cinnamic acids and other alkenes – the topochemical principle. *J. Chem. Soc.*, 2000; 2014; 2041; 2051; 2060; 2068.
- Sivakumar, R. J. (2009). N—H...O and O—H...O hydrogen bonded supramolecular networks in 4-chloroanilinium, 2-hydroxyanilinium and 3-hydroxyanilinium hydrogen phthalates. *Acta Crystallographica. Section C*, 0108-2701.
- Steed, J., & Atwood, J. (2005). *Supramolecular Chemistry*. UK: wiley.
- Steed, J., Turner, D., & Wallace, K. (2007). "Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry". John Wiley&Sons.
- Steiner, T. a. (2001). "Hydrogen bonds with π -acceptors in proteins: Frequencies and role in stabilizing local 3D structures" "Hydrogen bonds with π -acceptors in proteins: Frequencies and role in stabilizing local 3D structures". *J. Mol. Biol.*, 537-557.
- Stoddart , J., & Colaboradores. (1997). Synthetic supramolecular chemistry. *Acc. Chem. Res*, 30, 393.
- Tiekink, E., & Vittal, J. (2006). "Frinties in Crystal Engineering. John Wiley&Sons.
- van Koten , & colaboradores. (2000). a crystalline sensor that can detect gaseous SO₂ at ppm level. *Nature*, 406, 970.





Varela, K. (2012). *“Síntesis y caracterización estructural de co-cristales de aminoácidos sintéticos/ácidos carboxílicos con aminas/amidas”*, Tesis de licenciatura en química. Mérida: Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias.

Vargas, R. (2010). *“ Diagnostico del Criterio de los Peritos para Examinar las Patentes Farmacéuticas y comparación con Directrices de Oficinas de Patentes de Otros Países. Propuesta de una Guía Unificada para realizar esta Evaluación”*. tesis de Magister en Propiedad intele. Costa Rica: Universidad Estatal a Distancia sede Central- Costa Rica.

Weng, H., & Frank, S. (1957). Ion-solvent interaction. Structural aspects of ion-solvent interaction in aqueous solutions: a suggested picture of water structure. *Discuss. Faraday Soc.*, 24, 133-140.

Whitesides, G. (1995). *Acc. Chem. Res.*, 34, 37.

Yadav, A., Shete, A., & Colaboradores. (2009). Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients. *Indian J Pharm Sci.*, 4(71), 359–370.

www.bdigital.ula.ve





CAPÍTULO II.

Metodología

www.bdigital.ula.ve





II.1. Metodología de síntesis.

La síntesis de los cristales multicomponentes se realizó mezclando cantidades estequiométricas (0.5 mmol) de los reactivos (mostrados en la tabla II.1). La mezcla se trasladó a un envase y se disolvió en la mínima cantidad de solvente, luego con agitación constante y una temperatura no mayor a 50 °C se evaporó hasta la tener mitad del solvente. La solución resultante se selló con papel parafinado y se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lenta de solvente, hasta la aparición de cristales. Se realizaron un total de 2 mezclas con 3-bromoanilina, 3-cloroanilina y anhídrido ftálico, de los cuales se obtuvieron dos cristales multicomponentes. De estos dos cristales se obtuvieron datos de difracción de rayos-X en monocristal. Y se caracterizaron en este trabajo, la sal ftalato de 3-cloroanilina (AF:3-CA) y la sal ftalato de 3-Bromoanilina (AF:3-BA).

Tabla II. 1. Cristales Multicomponentes formados entre las anilinas y el anhídrido ftálico.

Anilinas	Anhídrido Ftálico
3-cloroanilina	√
3-bromoanilina	√

√: Se Formó el cristal multicomponente.





II.2. Técnicas de caracterización para el análisis estructural de los cristales obtenidos.

II.2.1. Espectroscopía infrarroja con transformadas de Fourier (FT-IR).

La espectroscopía infrarroja (del latín, infra, “debajo del rojo”), se basa en proporcionar información de los grupos funcionales presentes en compuestos debido a las vibraciones de los enlaces que los forman. La energía de estas vibraciones se genera debido a que cuando el enlace covalente se alarga, aparece una fuerza restauradora que hace que los átomos tiendan a juntarse hasta su longitud de enlace de equilibrio y si el enlace se comprime, la fuerza restauradora hace que los átomos se separen, por lo tanto cuando el enlace se alarga o se comprime éstos quedan en libertad provocando una vibración entre los átomos presentes en la molécula. Estas transiciones vibracionales, al igual que las transiciones electrónicas corresponden a distintas energías en donde las moléculas absorben radiación infrarroja solo a ciertas longitudes de onda y frecuencias. La frecuencia de la vibración va a depender de las masas de los átomos y de la rigidez del enlace, en donde los átomos más pesados vibraran más lentamente que los átomos más livianos. Esto indica que si existe un grupo de enlaces con energías de enlaces similares, *la frecuencia disminuirá al aumentar la masa atómica*, mientras que si existe un grupo de átomos que posean masas similares, *la frecuencia aumentara al aumentar la energía de enlace* (Wade, 2004).

Las categorías básicas de vibraciones se clasifican en dos (figura II.1): de tensión y flexión. Una vibración de tensión supone un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos, mientras que las vibraciones de flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo entre dos enlaces y son de cuatro tipos: de tijereteo, de balanceo, de aleteo y de torsión. (Skoog, Holler, & Colaboradores, 1995).

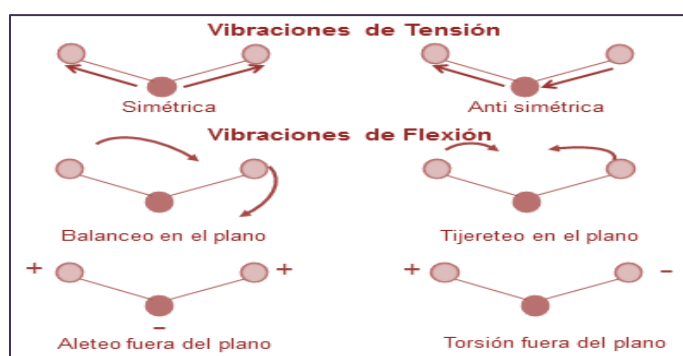


Figura II. 1. Tipos de Vibración de tensión.





La región infrarroja de un espectro electromagnético, que es el intervalo de todas las frecuencias posibles desde cero hasta el infinito, corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo de la región visible y por encima de la región microondas. En donde en el espectro infrarrojo abarca la radiación con números de onda comprendidos entre 12.800 cm^{-1} y 10 cm^{-1} , que corresponden a longitudes de onda de $0,78$ a $1.000\text{ }\mu\text{m}$.

Si analizamos el espectro infrarrojo desde el punto de vista de las aplicaciones y de su instrumentación, se puede dividir en tres regiones denominadas infrarrojo cercano, medio y lejano, que pueden ser observados en la tabla 2 mostrando los límites aproximados de cada una de ellas (Skoog, Holler, & Colaboradores, 1995).

Tabla II. 2. Regiones del espectro infrarrojo.

Región	Intervalo de longitud de onda (λ), μm	Intervalo de número de onda ($\tilde{\nu}$), cm^{-1}	Intervalo de frecuencias (ν), Hz
Cercano	0,78 a 2,5	12.800 a 4.000	$3,8 \times 10^{14}$ a $1,2 \times 10^{14}$
Medio	2,5 a 50	4.000 a 200	$1,2 \times 10^{14}$ a $6,0 \times 10^{12}$
Lejano	50 a 1.000	200 a 10	$6,0 \times 10^{12}$ a $3,0 \times 10^{11}$
La más utilizada	2,5 a 15	4.000 a 670	$1,2 \times 10^{14}$ a $2,0 \times 10^{13}$

La región del infrarrojo que más se utiliza es la que se encuentra en el intervalo de 4.000 a 670 cm^{-1} , y se utiliza para la investigación estructural de compuestos moleculares, particularmente los compuestos orgánicos y especies que tiene interés en bioquímica (Skoog, Holler, & colaboradores, 1995). Por su parte, la región más importante del espectro infrarrojo es la que se encuentra entre 600 y 1400 cm^{-1} , ya que contiene la mayoría de las vibraciones de una molécula y es denominada “la huella dactilar”. Además las vibraciones más simples, más características y más predecibles son las que se encuentran en la región entre 1600 y 3500 cm^{-1} (Wade, 2004).

La espectroscopia infrarroja, provee información sobre la naturaleza de los compuestos, indicando la presencia o ausencia de los grupos funcionales, permitiendo confirmar la identidad de un compuesto si se compara con el espectro de una muestra patrón conocida, además se puede identificar la formación de enlaces de hidrógenos, ya





que estos disminuyen y ensanchan las frecuencias de vibración de un grupo funcional en particular que posea la capacidad para formar puentes de hidrógenos (Varela K. , 2012).

Los espectros infrarrojos de los compuestos de partida y de las estructuras obtenidas en este trabajo se realizaron utilizando pastillas de KBr, en el equipo Perkin-Elmer 1600 perteneciente al Laboratorio de Cinética y Catálisis, de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes.

II.2.2. Difracción de Rayos X.

La cristalografía moderna debe sus raíces a un descubrimiento accidental reportado por el físico francés Rene' Justo Haüy en el año 1781, en donde observó que todos los cristales se componían de un número limitado de bloques de construcción que se apilaban juntos en formas simples. La forma de esta unidad básica da origen a caras cristalinas planas con orientaciones particulares produciendo la morfología de un determinado cristal (Wiederkehr, 1977, Hollingsworth, 2002). Por su parte no fue sino hasta el año 1912 que Max von Laue expuso por primera vez en conjunto con Walter Friedrich y Paul Knipping un cristal a un haz de rayos X que originaba sombras específicas. Laue genera dos propuestas importantes, la primera establece que si los cristales realmente estaban formados por un arreglo periódico de unidades básicas y la segunda se refiere a que si los rayos x eran de naturaleza ondulatoria. Dos años más tarde luego de muchas dificultades y luego de realizar el experimento con éxito mostrando la primera fotografía de difracción de rayos x, se le fue otorgado el premio Nóbel por este trabajo (Matheus & Matheus, 2007).

II.2.2.1. Fundamentos Cristalográficos.

II.2.2.1.1 Estado Cristalino.

Para lograr el entendimiento detallado en la cristalografía debemos como primer punto establecer una definición de cristal, que no es más, que un sólido homogéneo compuesto por unidades básicas que pueden repetirse regular e indefinidamente en tres dimensiones, en donde dichas unidades están colocadas unas junto a otras llenando completamente el espacio, expandiéndose miles de ellas en todas direcciones. Por su parte en un determinado arreglo pueden definirse más de una posible unidad básica, en donde la llamada celda unidad se refiere a aquella que presenta el menor volumen y la mayor simetría (Díaz & Delgado, 1994).





La celda unidad se obtiene uniendo entre sí el conjunto de puntos que conforman una red, quedando el espacio del cristal dividido en paralelepípedos elementales (figura II.2. a). La red se puede generar mediante traslaciones de uno de estos paralelepípedos en direcciones paralelas a sus aristas. Cuando se elige como origen uno de sus vértices, la celda unidad queda descrita por las direcciones y módulos de los vectores unitarios de traslación a , b y c , los cuales definen los ejes cristalográficos con longitud a , b y c y los ángulos α , β y γ , siendo estos los parámetros de la celda que definen el tamaño y la forma de la celda unidad (figura II. 2. b) (Varela, 2012; Díaz & Delgado, 1994).

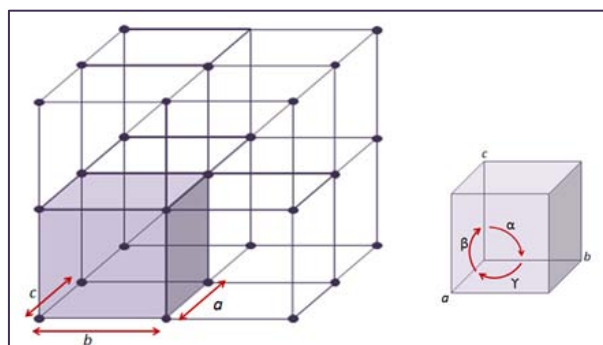


Figura II. 2. (a) Conjunto de puntos que conforman la red. (b) Parámetros de Celda.

II.2.2.1.2 Operaciones de Simetría y Redes Cristalinas.

El término “Operaciones de Simetría” se refiere al conjunto de movimientos geométricos que tienen la particularidad de dejar a un cristal o en general a cualquier objeto, en una configuración indistinguible respecto a la configuración original. Por su parte cada operación de simetría se localiza en el objeto en un punto, una línea o un plano, en donde estas entidades geométricas suelen ser denominados elementos de simetría. Sin embargo la simetría de un objeto determinado puede ser descrita utilizando un conjunto de elementos de simetría que posea el objeto, en donde se denomina Grupo al conjunto de elementos, y al grupo de elementos que operan alrededor de un punto del objeto que permanece inmóvil, se denomina Grupo Puntual (Díaz & Delgado, 1994).

Los Elementos de simetría pueden clasificarse en dos tipos, primero tenemos los elementos de simetría puntuales y los elementos de simetría con componentes traslacionales (T).

Los elementos de simetría puntuales son:





❖ **Eje de Rotación (r):** Este elemento deja al objeto coincidiendo consigo mismo luego de una rotación de $360/R$ grados en el sentido contrario a la agujas del reloj (para este caso R puede poseer valores $R = 1, 2, 3, 4$ ó 6), alrededor del punto o eje de rotación.

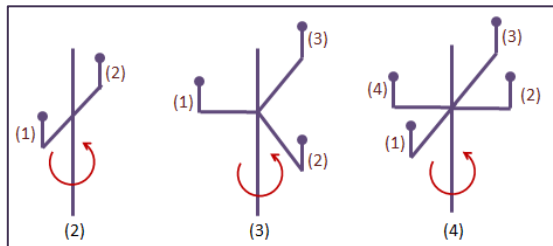


Figura II. 3. Ejes de rotación de orden 2, 3, 4.

❖ **Eje de rotación-inversión (\bar{R}):** Este elemento equivale a una rotación de $360/R$ en el sentido contrario a las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen.

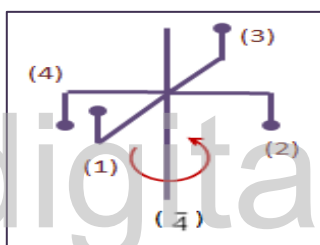


Figura II. 4. Eje de rotación inversión de orden 4.

❖ **Plano de Reflexión (m):** Este elemento corresponde a una reflexión a través de un plano. Este elemento es equivalente a un eje de rotación inversión de orden 2.

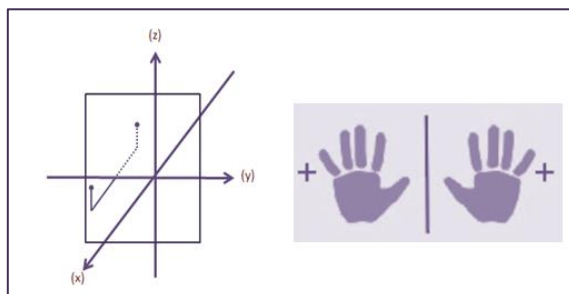


Figura II. 5. Plano de reflexión.





❖ **Centro de inversión (i):** Elemento de simetría que invierte al objeto a través de un punto.

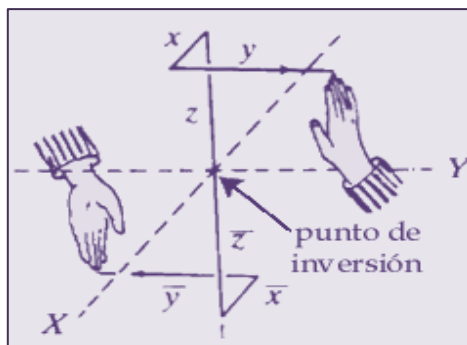


Figura II. 6. Centro de inversión.

La simetría con componente traslacional (T) nace de la combinación de los elementos de simetría puntuales con el mecanismo de repetición traslacional introducido por las redes de Bravais. Este tipo de simetría se clasifica en:

❖ **Ejes helicoidales o de tornillo (R_n):** Resultan de la combinación de una rotación de $360^\circ/R$ seguida de una traslación n/R veces de la unidad repetitiva a lo largo del eje de rotación. Donde R toma valores de 1, 2, 3, 4, o 6.

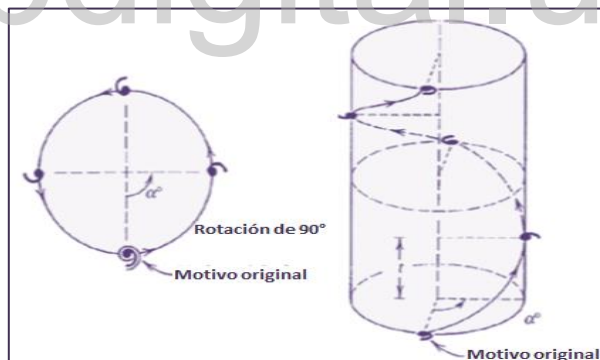


Figura II. 7. Ejes helicoidales o de tornillo.

❖ **Planos de deslizamiento:** Estos resultan de la combinación de una reflexión a través de un plano (m), seguido de una traslación (t) paralela al plano de reflexión. A estos planos se denotan con la letra a, b o c cuando la traslación tiene lugar a lo largo de los ejes a, b, o c de la celda unidad, con una magnitud $a/2$, $b/2$ ó $c/2$, respectivamente. Cuando la traslación tiene componentes $(a+b)/2$, $(a+c)/2$ ó $(b+c)/2$ se denota con la letra n.



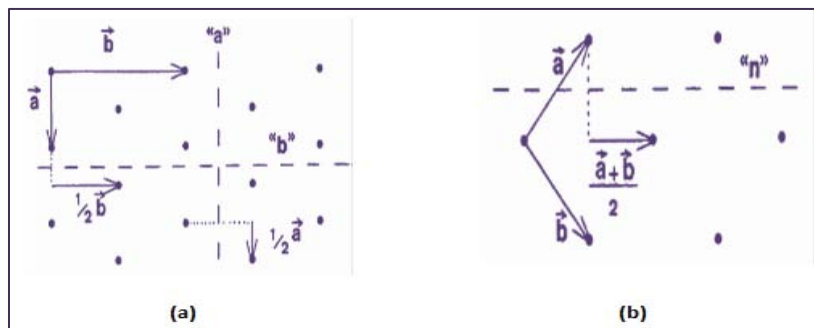


Figura II. 8. (a) Planos de deslizamiento a y b. (b) Plano de deslizamiento n.

La combinación de los ejes de rotación ha generado una clasificación, la cual es muy común en la bibliografía y establece siete sistemas cristalinos que están descritos por sus ejes cristalográficos, los ángulos que respectivamente dos de los ejes forman y las longitudes de los ejes cristalográficos.

Tabla II. 3. Clasificación de los sistemas cristalinos.

Sistema	Relaciones entre los parámetros	Redes de Bravais	Símbolo de la red
Cúbico	$a=b=c, \alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Simple	P
		Centrado en cuerpo	I
		Centrado en caras	F
Tetragonal	$a=b \neq c, \alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Simple	P
		Centrado en cuerpo	I
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c, \alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Simple	P
		Centrado en cuerpo	I
		Centrado en bases	C
		Centrado en caras	F
Romboédrico*	$a=b=c, \alpha=\beta=\gamma \neq 90^\circ$	Simple	R
Hexagonal	$a=b \neq c, \alpha=\beta=90^\circ, \gamma=120^\circ$	Simple	P
Monoclínico	$a \neq b \neq c, \alpha=\gamma=90^\circ, \beta \neq 90^\circ$	Simple	P
		Centrado en las bases	C
Triclínico	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	Simple	P





Si queremos especificar el arreglo de las unidades básicas en las que está constituido un cristal, es necesario introducir un concepto netamente geométrico que puede visualizarse como un conjunto finito de puntos que se repiten regularmente en el espacio, a esto lo denominaremos red. Que, matemáticamente hablando está definida por un conjunto de puntos al final de los vectores $ua + vb + wc$, donde u , v y w son números enteros que pueden tomar valores positivos, negativos o cero y a , b y c , son vectores no coplanares denominados también vectores unitarios, ejes primitivos o traslaciones unitarias. En el año 1848 el científico francés A. Bravais logra demostrar que solo son posible 14 redes de traslación tridimensionales y homogéneas, compatibles con las características de simetría de cada sistema cristalino, es decir, solo existen 14 posibilidades diferentes de asociar átomos, iones o moléculas para formar un cristal. La combinación de las distintas operaciones de simetría de origen a 32 grupos puntuales de los cristales que al combinarlos con las 14 redes de Bravais origina los 230 grupos espaciales en los que un material puede cristalizar (Díaz & Delgado, 1994, Camargo, 2006).

Cúbico	
Tetragonal	
Ortorrómbico	
Romboédrico (trigonal)	
Hexagonal	





Monoclínico	
Triclínico	

Figura II. 9. Las 14 redes de Bravais.

II.2.2.2. Fenómeno de Difracción de Rayos X.

El fenómeno de difracción de rayos x, se da cuando se hace incidir un haz de rayos x sobre un cristal, provocando interferencias destructivas que se anulan en mayor o menor proporción e interferencias constructivas que se encuentran en fase y pueden sumarse y reforzarse dando origen a este fenómeno. El hecho de que las interferencias constructivas se sumen y se refuercen se debe a que la longitud de onda de los rayos x posee una magnitud similar a las distancias interatómicas que prevalecen en el arreglo periódico del cristal que se esté tratando.

Este fenómeno fue puesto en estudio por primera vez en el año 1895, donde W.C. Röntgen descubrió los rayos-X mientras realizaba experimentos con luminosidad producida en determinadas sustancias químicas mediante el uso de un tubo de rayos catódicos. Pero no fue sino hasta el año 1912 que M. von Laue y colaboradores, demostraron que los cristales podían comportarse como redes de difracción para los rayos-X, y estimaron que la longitud de onda de los rayos-X era similar a la distancia interatómica existente en el arreglo regular periódico de un cristal. Estos descubrimientos los hicieron ganadores del premio Nobel en Física en los años 1911 y 1914 (Brown, 1970).

Por su parte, Laue establece que si se considera una línea de átomos idénticos, separados a una distancia a , y si se supone que un haz de rayos-X incide sobre esta línea de átomos a un ángulo μ , entonces cada uno de estos átomos comenzará a emitir radiación en forma de haces de ondas esféricas, como se muestra en la figura 12. De esta manera las ondas dispersadas desde los átomos se expandirán hasta que ellas interfieran unas con otras, por lo tanto su interacción producirá interferencia constructiva en determinados ángulos.



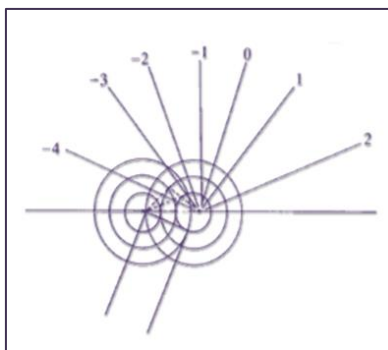


Figura II. 10. Expansión de un frente de ondas cuando un haz incide sobre átomos dispersores.

II.2.2.2.1. Ley de Bragg, Red recíproca y Esfera de Ewald.

Posterior al descubrimiento de Laue, William Bragg notó que el fenómeno de difracción podía ser descrito como una reflexión de planos en la red, deduciendo así una expresión sencilla que explica este fenómeno. Para deducir esta expresión, Bragg consideró que cuando un haz de rayos x incidía formando un ángulo θ sobre un conjunto de planos cristalinos paralelos entre si y teniendo idénticas disposiciones atómicas separadas con una distancia interplanar d como se muestra en la figura 13, el rayo reflejado también formaría un ángulo θ entre los rayos incidente y reflejado de 2θ . En los puntos O y C, se encontrarían electrones que serían obligados a vibrar debido a la acción del campo oscilante del haz incidente y así irradiarían en todas las direcciones.

Cuando el haz emerge con el mismo ángulo que el incidente, se considera que son haces reflejados por los planos P_1 y P_2 , obteniéndose así un haz de máxima intensidad cuando las ondas de los haces se encuentran en fase (Bragg & Bragg, 1913).

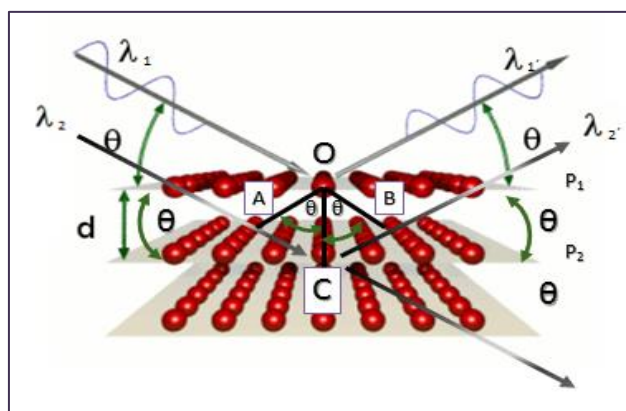


Figura II. 11. Representación geométrica de la ley de Bragg.





Debido a que existen muchos planos paralelos implicados en la dispersión de rayos-X, las reflexiones procedentes de los planos sucesivos interfieren entre sí, y habrá interferencia constructiva solo cuando la diferencia de camino entre los rayos procedentes de planos sucesivos es igual a un número entero de longitud de onda, quedando establecida la **ley de bragg**:

$$n\lambda = 2 d \text{ sen } \theta \quad (\text{Ecuación 1})$$

En general:

$$\lambda = 2 d_{hkl} \text{ sen } \theta_{hkl} \quad (\text{Ecuación 2})$$

En donde: $n = 0,1,2,3,\dots$, λ es la longitud de onda de la radiación incidente, d_{hkl} es la distancia entre la familia de planos hkl , y θ_{hkl} es el ángulo en el cual aparece el máximo de difracción o ángulo de Bragg.

Con la finalidad de mejorar la interpretación de los patrones de difracción, P.P. Ewald en el año 1913 propone reemplazar la condición de difracción expresada por Bragg, en donde establece que la relación entre el $\text{sen } \theta_{hkl}$ es inversamente proporcional a d_{hkl} , por una relación directa (Díaz & Delgado, 1994).

Para ello, si se considera ABC como el plano más cercano al origen, perteneciente a una familia hkl de espaciado d_{hkl} tal como se muestra en la figura 14, y se traza un vector normal a dicho plano hasta un punto recíproco P_{hkl} se tiene que el vector recíproco σ_{hkl} se puede expresar como:

$$OP_{hkl} = K/ON = K/d_{hkl} = |\sigma_{hkl}| |\sigma_{hkl}| = 1/d_{hkl} \quad (\text{Ecuación 3})$$

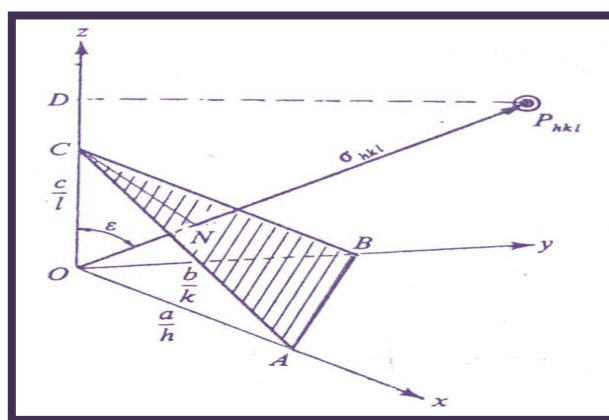


Figura II. 12. Definición del vector recíproco.





II.2.2.3 Técnica de Difracción de Rayos X en Cristal Único.

Si queremos lograr la elucidación precisa de las posiciones atómicas de un determinado cristal por la técnica de difracción de rayos x en cristal único, es necesario tener en cuenta ciertas consideraciones para lograr con total éxito el estudio de dicho cristal. Para ello es importante seleccionar un cristal que tenga ciertas características que son necesarias para obtener una buena recolección de datos y así lograr una elucidación que sea lo más precisa posible.

A la hora de seleccionar el cristal se debe utilizar un microscopio de luz polarizada y tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1) El cristal no debe presentar fisuras, conglomerados, incrustaciones de materiales extraños, etc.
- 2) El tamaño del cristal debe ser apropiado y debe tener medidas entre 0,3mm a 0,5mm.
- 3) Al hacer incidir luz sobre los cristales, estos deben obscurecerse e iluminarse uniformemente al rotar el cristal 90°.

Posterior a esto, el cristal debe ser fijado en el extremo de una fibra de vidrio de 15 mm de largo y un grosor cercano al tamaño del cristal, el cual estará previamente montado en un pin perforado de bronce que será colocado en la cabeza goniométrica del difractor (figura II.14). Luego se realiza el proceso de alineación del cristal en el centro óptico del goniómetro para continuar con la determinación de los parámetros de la celda unidad y finalmente proceder a la toma de datos de intensidad.



Figura II. 14. Montaje del cristal en la cabeza goniométrica del difractor.





Estas intensidades en los máximos de difracción contienen información que corresponde al tipo de átomos y su disposición en el espacio tridimensional, de manera tal que si se tiene un registro suficiente de datos de intensidad, es posible efectuar la determinación estructural detallada del material en estudio.

La difracción de rayos-X de cristal único de los compuestos obtenidos se realizaron en el difractómetro RIGAKU AFC-75 del Laboratorio de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales del Centro de Química, IVIC y en el difractómetro APEX DUO marca Bruker del Laboratorio de Difracción y Fluorescencia de Rayos-X de la Unidad de Caracterización y estructura de Materiales del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas.

II.2.2.3.1. Determinación Estructural.

❖ *Factor de estructura y problema de las fases.*

Cuando se realiza una difracción de rayos-x sobre un cristal, la resultante de las ondas difractadas por un determinado conjunto de planos llamados h,k,l a un determinado ángulo denominado θ_{hkl} , es una combinación particular de ondas producidas por diferentes átomos con distintos grados de interferencia constructiva y destructiva en esa dirección, en donde esa resultante es llamada factor de estructura y se simboliza con la letra $F(hkl)$. Por su parte, cada una de las ondas difractadas poseen una amplitud proporcional al factor de dispersión (f_n) de cada uno de los átomos que forman parte del material en estudio y una fase ϕ_n respecto a las ondas difractadas por un átomo hipotético situado en el origen de la celda unidad (Stout & Jensen, 1989). Una expresión matemática general corresponde a la siguiente ecuación:

$$F(hkl) = \sum f_n e^{i\phi_n} \quad (\text{Ecuación 4})$$

En vista de que es posible demostrar que la fase ϕ_n de las ondas difractadas en dirección del punto de la red recíproca (hkl) por un átomo n situado en la red recíproca x, y, z , en la celda unidad es $2\pi(hx + ky + lz)$ radianes, respecto a la fase de ondas difractadas en la primera dirección por un átomo situado en el origen de la celda, es posible reescribir la ecuación 4 de la siguiente manera:

$$F(hkl) = \sum f_n e^{2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (\text{Ecuación 5})$$

En vista de que la distribución electrónica de un átomo puede ser descrita matemáticamente por la función de densidad electrónica δ^{e} , y que además, el máximo de esta función es asociada con las posiciones atómicas, incluyendo su distribución en el





espacio tridimensional, es posible determinar la estructura de un determinado material. Gracias a que la periodicidad de la estructura cristalina, evidenciada con la existencia de una celda unidad capaz de producir por simple traslación toda estructura de un cristal, podemos decir que la densidad electrónica $\delta(x,y,z)$ es periódica. Por esta razón, esta función puede ser representada por una serie de Fourier tridimensional.

$$\delta(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx_j - ky_j - lz_j)} \quad (\text{Ecuación 6})$$

Dónde V se refiere a volumen de la celda unidad, $F(hkl)$ es la transformada de Fourier de la función de densidad electrónica $\delta(x,y,z)$ y puede ser escrita de la siguiente manera:

$$F(hkl) = \iiint \delta_{(hkl)} e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dV \quad (\text{Ecuación 7})$$

Esto evidencia que en una difracción de rayos-x es posible medir la posición de los máximos de difracción y sus intensidades, y gracias a que la intensidad es proporcional a $|F|^2$, es posible obtener módulo del factor estructura.

Si bien es cierto que es posible medir la posición de los máximos de difracción, no es posible medir las fases de onda difractadas ya que no todas estas ondas salen al mismo tiempo de los planos donde son difractadas, y además, la diferencia de tiempo en que salen éstas es demasiado pequeño para ser medible. Si en un caso hipotético fuera posible medir la fase de onda difractada en una difracción de rayos-x solo sería necesario sustituir en la ecuación 4 y se obtendría directamente los máximos de la función de densidad electrónica $\delta(x,y,z)$. La imposibilidad de medir experimentalmente la fase, constituye el denominado problema de las fases (Willis & Arndt, 1966). Es por esto entonces, que al no poder registrar experimentalmente las fases de ondas difractadas, se utilizan metodologías con fundamentos teóricos para poder determinar estructuralmente materiales cristalinos en donde el que utilizaremos en este trabajo es el de métodos directos.

❖ Proceso de Determinación y Refinamiento Estructural.

Como se mencionó anteriormente, la herramienta más utilizada para la resolución de estructuras son los métodos directos, que fue un desarrollo matemático realizado por la ardua investigación de numerosos científicos, donde destacan en las primeras investigaciones Harker y J. S. Kasper (Harker & Kasper, 1948) quienes obtuvieron por medio de inequaciones las fases, y más tarde Hauptman y Karle (Karle & Hauptman, 1950), quienes desarrollaron estas ecuaciones y establecieron los conceptos básicos y los





fundamentos probabilísticos de los métodos directos, con los que los hicieron galardonados con el premio nobel en química en el año 1985.

Esta herramienta utilizada para resolver las estructuras de materiales intenta, derivar las fases de los factores de estructura directamente de las amplitudes observadas a través de relaciones matemáticas. De manera general, la fase y la amplitud de una onda son cantidades diferentes, pero en el caso de la difracción de rayos x es posible relacionar estas dos cantidades considerando dos propiedades importantes de la función de la densidad electrónica:

- 1) La densidad electrónica es siempre positiva $\delta(x,y,z) \geq 0$ (positividad).
- 2) La densidad electrónica está compuesta de átomos discretos que se encuentran en regiones más o menos esféricas (atomicidad).

En la actualidad existen varios paquetes altamente automatizados para la implementación de los métodos directos en la determinación de estructura de materiales, uno de los más utilizados por la facilidad de manejo es el programa SHELX que contiene varios programas ejecutables, entre los cuales se encuentra el programa SHELXS que se encarga de ejecutar la rutina de solución de estructura por métodos directos y para ello requiere los comandos mostrados en la tabla II.4.

Tabla II. 4. Comandos requeridos por el programa SHELXS.

TITL	Título para identificación del material
CELL	Parámetro de la celda unidad
LATT	El número de unidades formula por celda unidad. Errores estimados en los parámetros de celda
SYMM	Operaciones de simetría
SFAC	Factores de dispersión de los distintos tipos de átomos contenidos en la celda unidad.
UNIT	Contenido de la celda unidad
TREF	Activación de la rutina para los métodos directos
HKLF	Lista de reflexiones experimentales.

Estos modelos estructurales obtenidos representan la primera aproximación a la estructura real y deben ser ajustados de manera tal que nuestro modelo concuerde con





los datos experimentales, que en el caso de nuestros cristales, son las intensidades medidas durante el experimento de difracción.

Para ajustar nuestra primera aproximación de la estructura real utilizamos otro método denominado mínimos cuadrados. Para esto si se tiene un modelo conteniendo un conjunto de parámetros, a partir de los cuales se pueden derivar una serie de valores $\{F_c\}$, estos valores calculados son comparados con un conjunto de observaciones experimentales $\{F_o\}$. En el proceso de refinamiento estructural se busca un conjunto de parámetros que logren describir el modelo y que el conjunto de valores $\{F_c\}$ que se calculen a partir de estos, se ajusten de una mejor manera al conjunto de observaciones experimentales $\{F_o\}$. Esto significa que la cantidad más comúnmente minimizada para un refinamiento por mínimos cuadrados es:

$$D = \sum_{hkl} W_{hkl} (|F_o|^2 - |kF_c|^2)^2 \quad (\text{Ecuación 8})$$

En donde W_{hkl} es la función de peso estadístico para una observación dada, F_o son los valores observados y F_c son los valores calculados.

El programa SHELX, utiliza una función de peso estadístico que está dada por la ecuación 9, en esta ecuación σ es el vector de cualquier punto o nodo de la red recíproca; a y b son los ejes que definen la red.

$$W_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (aP^2) + (bP)} \quad (\text{Ecuación 9})$$

En donde:

$$P = \frac{[2F_c^2 + \max(F_o^2)]}{3}$$

Cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa se modifica un parámetro o un conjunto de parámetros, en donde la calidad del refinamiento se sigue con la evaluación de las figuras de mérito que en SHELX están definidas por las ecuaciones 10 y 11.

$$R_1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad (\text{Ecuación 10}) \quad wR = \left\{ \frac{\sum W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum W_i (F_o^2)} \right\}^{1/2} \quad (\text{Ecuación 11})$$

También es posible evaluar una medida de la unidad de bondad del ajuste (Goof ó S)





$$Goof = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n-P} \right\}^{1/2} \quad (\text{Ecuación 12})$$

En donde n es el número de reflexiones medidas y P es el de parámetros usados en el refinamiento.

Los valores aceptados para definir que la estructura está correctamente resuelta establecen que para R_1 deben estar en un rango menor al 5%, para wR debe ser tres veces el valor de R_1 y S o $Goof$ debe estar cercano a la unidad.

Por su parte el programa SHELXL es el encargado de ejecutar la rutina de refinamiento de la estructura por el método mínimos cuadrados y además requiere un archivo de instrucciones de las líneas de comandos que están expresados en la tabla II. 5.

Tabla II. 5. Comandos requeridos por el programa SHELXL.

TITL	Titulo para identificación del material
CELL	Parámetro de la celda unidad
LATT	El número de unidades formula por celda unidad. Errores estimados en los parámetros de celda
SYMM	Operaciones de simetría
SFAC	Factores de dispersión de los distintos tipos de átomos contenidos en la celda unidad.
UNIT	Contenido de la celda unidad
L.S	Representa el número de ciclos de refinamiento para la matriz completa de mínimos cuadrados
BOND	Lista de distancias y ángulos de enlaces entre átomos a refinar.
FMAP	Calculode la transformada de Fourier de densidad electrónica.
PLAN	Número de picos de Fourier que se van a encontrar en el mapa de Fourier.
WGHT	Esquema de peso estadístico
FVAR	Valores de partida para todos los factores de escala y las variables libres.
ATOM	Identificación mediante cuatro caracteres ASCII del átomo a refinar, su tipo, coordenadas fraccionales (x,y,z), factores de ocupación y factores de temperatura.
HKLF	Lista de reflexiones experimentales.

❖ Representación gráfica de la estructura.

Luego de la obtención de los resultados del refinamiento estructural, se realiza el análisis final utilizando el programa PLATON, que permite estudiar distancias de enlace, planos, ángulos de enlace y ángulos de torsión aunado a enlaces de hidrógenos tanto intermoleculares como intramoleculares presentes en la estructura cristalina. Así





finalmente se conlleva a realizar la representación gráfica utilizando el programa DIAMOND.

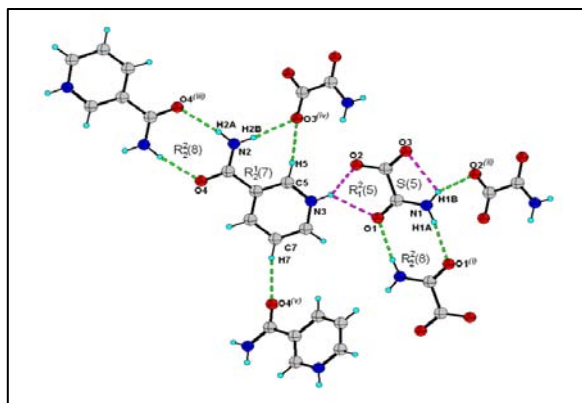
II.3. Teoría de Grafos.

La manera de describir las distintas interacciones de los hidrógenos es a través de la teoría de grafos, que se basa en adoptar un método matemático para caracterizar redes de enlace de hidrógeno. Éste método fue introducido por M. Etter en 1990 (Etter, 1990), donde establece que es necesario identificar el número de los diferentes tipos de enlace de hidrógeno presentes en una determinada estructura para luego definir estos enlaces por su naturaleza de donador o aceptor (Etter & Bernstein, 1989), representándose así de la siguiente manera:

$$G_d^a(r)$$

En donde la letra mayúscula (G), corresponde a cada uno de los tipos de enlace de hidrógeno presentes en la estructura. Éstos pueden ser del tipo cadenas infinitas de enlace de hidrógeno (c), anillos (R), dímeros no cíclicos u otros enlaces de hidrógenos infinitos (D) o enlaces de hidrógenos intramolecular (S). El símbolo (r) corresponde al número de átomos que intervienen en el grafo, bien sea de un anillo o la longitud de una cadena que se repita. Los términos a y d corresponden al número de átomos aceptores y donadores respectivamente de los enlaces de hidrógenos.

Para dar un ejemplo describiremos los enlaces de hidrógenos de la sal oxam:na utilizando la teoría de grafos.





Referencias.

- Bragg , W., & Bragg, W. (1913). The reflections of X-rays by Crystals. *Proceedings the Royal Society of London. Series A*, 88, 428-438.
- Brown, F. (1970). *“Física de los sólidos, Cristales iónicos, vibraciones de las redes e imperfecciones”*. España: Reverte.
- Díaz, G., & Delgado, J. (1994). *Simetría y difracción en cristales*. Mérida-Venezuela: Universidad de Los Andes.
- Etter, M. (1990). “Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds”. *Acc. Chem. Res.*, 23, 120-126.
- Etter, M., & Bernstein, J. (1989). “Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals”. *Acta Cryst.*, B46, 256-262.
- Fiedrich , W., Knipping, P., & Laue, M. (1912). Interferenz-erscheinungen bei Rontgenstrahlen. *Sitz. Math. Phys. Klassebayer. Akad. Wiss*, 303-322.
- Harker, & Kasper, J. (1948). Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data. *ActaCryst.*, 1, 70-75.
- Hollingsworth, M. (2002). Crystal Engineering: from Structure. *Science*, 295, 2410-2413.
- Karle, J., & Hauptman, H. (1950). The Phases and magnitudes of the structure factors. *ActaCryst*, 3, 181-187.
- Matheus, M., & Matheus, L. (2007). Desarrollo de la cristalografía estructural en el siglo XX. Su impacto en las ciencias biomédicas y las perspectivas en este campo. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá*, 70-72.
- Skoog, D., Holler, F., & Nieman, T. (1995). *“Principios de análisis instrumental “* (5 ed.). New York, USA: Editorial Mc Graw Hill.
- Stout, G., & Jensen, L. (1989). *X-ray structure determination a practical guide* (Segunda edición ed.). New york, USA: JhonWilley&Sons, INC.





Varela, K. (2012). *“Síntesis y caracterización estructural de co-cristales de aminoácidos sintéticos/ácidos carboxílicos con aminas/amidas”*, Tesis de licenciatura en química. Mérida: Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias.

Wade, L. (2004). *Química Orgánica*. Madrid: Pearson Educación, S. A.

Wiederkehr, K. (1977). Red-Just Haüys Strukturtheorie. *Cetaurus*, 21(3-4), 278-299.

Willis, B., & Arndt, U. (1966). *Single crystal diffractometry*. Inglaterra-Reino Unido: Monografías Cambridge en física.

www.bdigital.ula.ve





CAPÍTULO III.

Estudio estructural del Cristal Multicomponente (sal)

Anhídrido ftálico: 3-cloroanilina (AF-3CA)

www.bdigital.ula.ve





III.1. Metodología de la Síntesis.

El cristal multicomponente Ácido ftálico-3cloroanilina (AF-3CA) se preparó mezclando cantidades estequiometrias del anhídrido ftálico comercial (ALDRICH 96%) y 3-cloroanilina comercial (ALDRICH 99%) en una relación 1:1. Se pesaron ($0.1273 \pm 0,0001$) g del ácido ftálico y se tomó ($0,1 \pm 0,05$) mL de la 3-cloroanilina, y se disolvieron en una mezcla de metanol (96%) – agua (5 mL). Con agitación constante durante 30 minutos y a una temperatura no mayor a 50°C se evaporó hasta la mitad del solvente. La solución obtenida se selló con papel parafinado y se dejó a temperatura ambiente para evaporación lenta de solvente. Se obtuvieron cristales en forma de bastones (Figura III.2). La figura III.1 muestra el esquema de reacción para la formación del cristal multicomponente AF-3CA.

Tabla III. 1. Características físicas de los compuestos de partidas (AF, 3-CA) y del producto obtenido (AF-3CA).

Compuesto	Color	Morfología	Punto de fusión/ Punto de ebullición
AF	Blanco	Láminas	($130-132^\circ\text{C}$)
3CA	Marrón	Líquido	(118°C)
AF-3CA	Marrón claro	Cristales	($144,1-144,9^\circ\text{C}$)

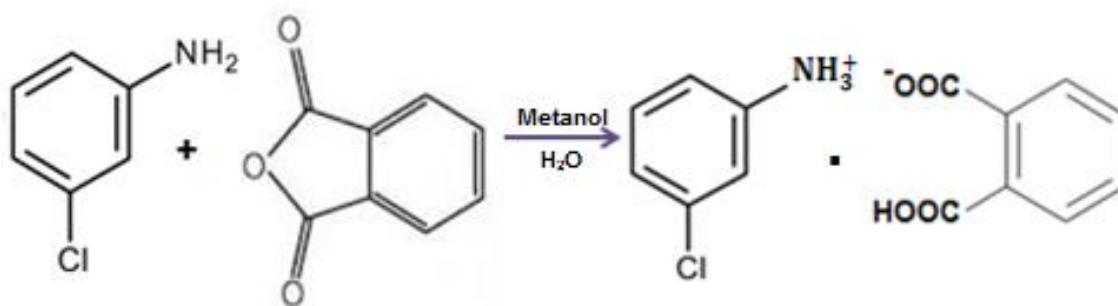


Figura III. 1. Esquema de reacción para la formación del cristal multicomponente AF:3-CA.





Figura III. 2. Cristal multicomponente (sal), anhídrido ftálico: 3-cloroanilina (AF-3CA).

III.2. Caracterización por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier del cristal multicomponente (sal) AF-3CA.

Los espectros del anhídrido ftálico, en conjunto con la 3-cloroanilina y el producto obtenido (AF-3CA) fueron comparados entre sí, en donde es posible observar diferencias significativas con respecto al espectro de la sal AF-3CA y los espectros de los compuestos de partida, indicando la formación del nuevo cristal multicomponente. Tal como se esperaba, las bandas de los grupos funcionales característicos de los productos de partida están presentes en el espectro del nuevo compuesto, con desplazamiento, desaparición y aparición de algunas bandas.

En el espectro del cristal multicomponente AF-3CA (figura III.3.), se observa una banda en 3309 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión simétrica y asimétrica N-H de una sal de amina primaria, en el espectro de la 3-cloroanilina la banda de vibración N-H de amina primaria aparece en 3461 cm^{-1} , observándose un desplazamiento de banda debido a la carga correspondiente al N, por otra parte en el espectro de AF-3CA aparece la flexión simétrica de NH_3^+ en 1491 cm^{-1} y la flexión asimétrica en 1588 cm^{-1} , mientras que en la 3-cloroanilina no aparecen estas bandas indicando la aparición de la sal de la amina primaria presente en la estructura. Por otra parte en el espectro del anhídrido ftálico se observa la vibración de tensión simétrica y asimétrica para anhídridos cíclicos de 5 miembros en 1853 cm^{-1} y 1764 cm^{-1} , estas bandas características desaparecen en el espectro del producto indicando la desaparición del grupo anhídrido. En el espectro del producto aparece una banda correspondiente a la sal de ácido en 1596 cm^{-1} anunciando la parte aniónica del cristal multicomponente obtenido, además se observa una vibración





de tensión O-H del ácido en forma dímera en 2903 indicando la formación del ácido carboxílico (Conley, 1979). En la tabla 7 se resumen las asignaciones de las bandas características para los tres espectros.

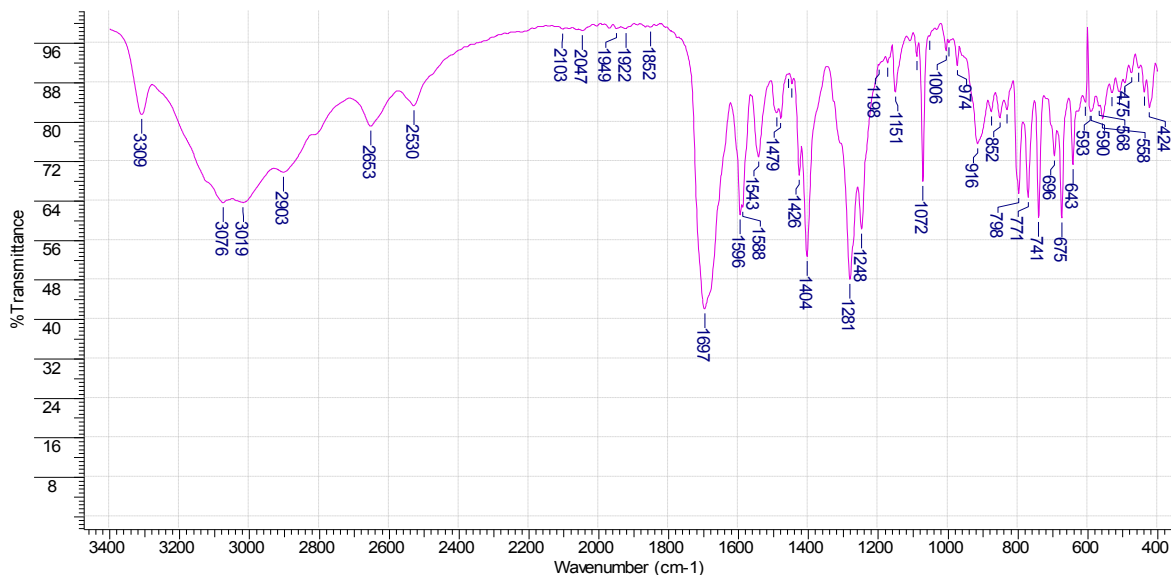


Figura III. 3. Espectro del cristal multicomponente AF: 3-CA.

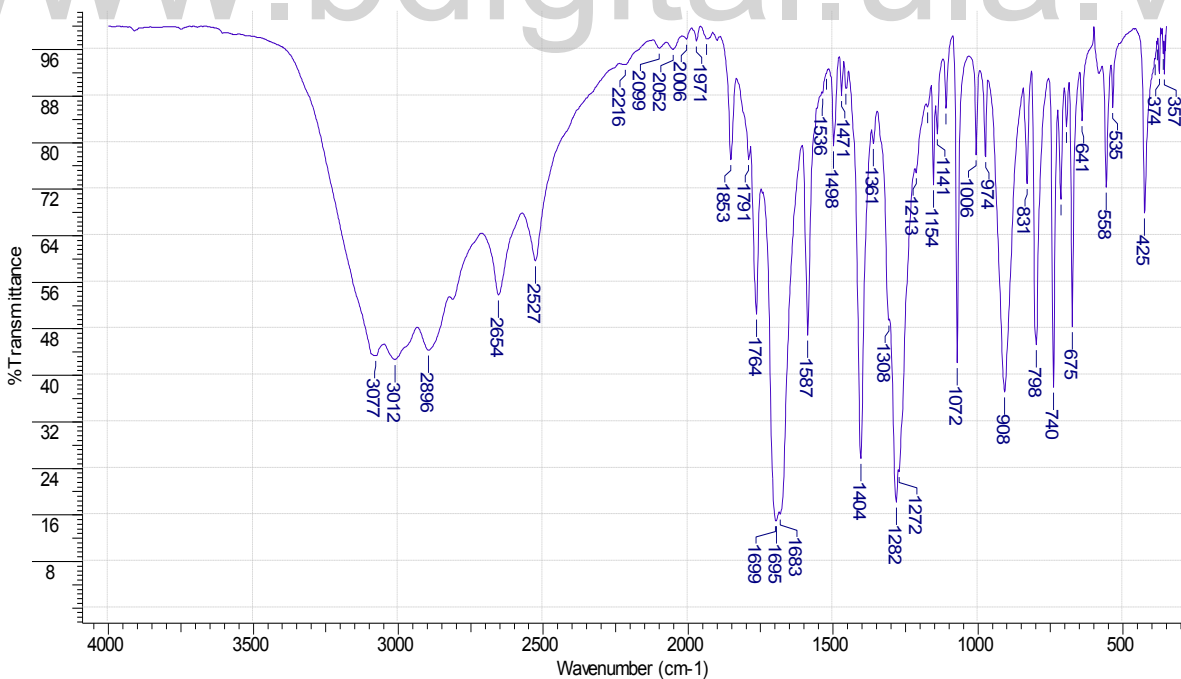


Figura III. 4. Espectro del producto de partida AF.



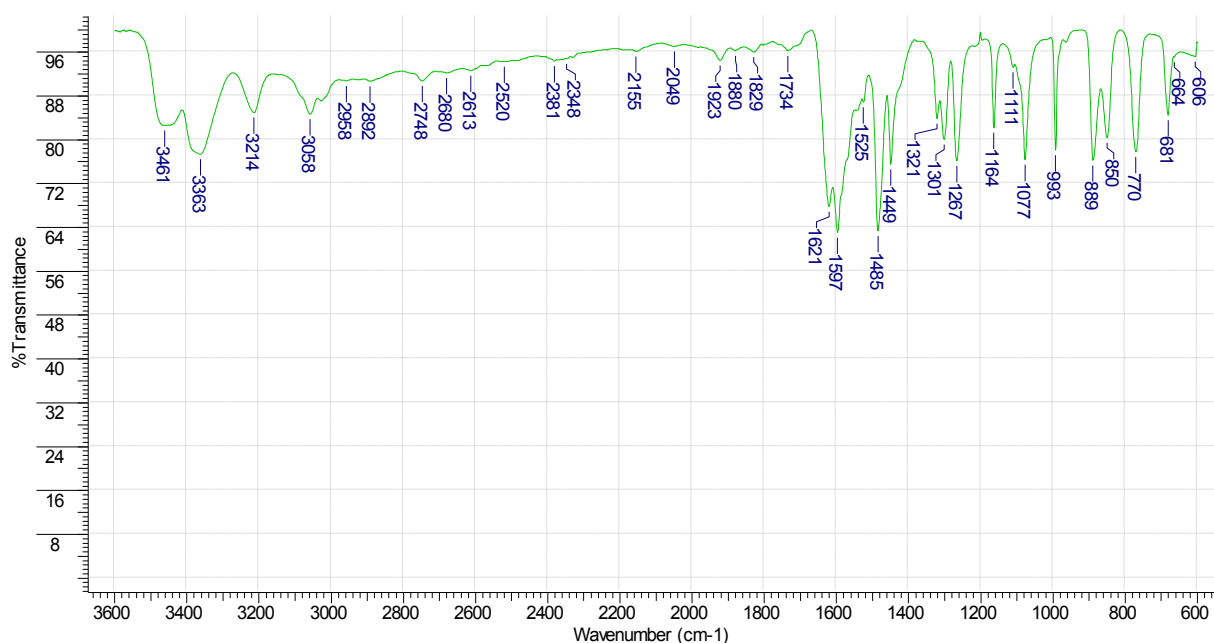


Figura III. 5. Espectro del producto de partida 3-CA.

Tabla III. 2. Asignación de las bandas del infrarrojo para los compuestos de partida y de la sal AF: 3-CA obtenida.

Banda de referencia (cm ⁻¹)	AF (cm ⁻¹)	3-CA (cm ⁻¹)	AF-3CA (cm ⁻¹)	Vibración asignada
3550-3330	-----	-----	3309	Tensión asimétrica N – H ₃ ⁺
1600-1575	-----	-----	1588	Flexión simétrica N – H ₃ ⁺
1500	-----	-----	1491	Flexión asimétrica N – H ₃ ⁺
3490	-----	3461	-----	Tensión N – H ₂ primaria
1854	1853	-----	-----	Tensión simétrica C-O (anhídridos cíclicos de 5 miembros)
1779	1764	-----	-----	Tensión simétrica C-O (anhídridos cíclicos de 5 miembros)
1600-1560	-----	-----	1596	Tensión asimétrica COO ⁻
1550-1440	-----	-----	1543	Tensión simétrica COO ⁻
1320-1210	-----	-----	1213	Tensión C-O
3100-3000	3012,307 7	3058	3076,3019	Tensión Csp ² -H
810-750	-----	770	741	Flexión fuera del plano C-H (sustitución meta)





III.3. Difracción de rayos-X de cristal único.

III.3.1 . Determinación y refinamiento de la estructura cristalina de la sal AF: 3-CA.

Para poder obtener unos buenos resultados se seleccionó el cristal que tuviera las características adecuadas, utilizando un microscopio provisto de luz polarizada. El montaje del cristal se realizó de la misma manera en la que se describe en el capítulo II sección II.2.2.3. Además se realizó la toma de datos en el difractómetro APEX DUO del Laboratorio de Difracción y fluorescencia de Rayos-X de la Unidad de Caracterización y Estructura de Materiales, del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT).

Luego de obtener los datos de la difracción, se determinó la estructura de la sal AF-3CA por medio de los métodos directos utilizando el programa SHELXS (Sheldrick, 2002) y luego se realizó el refinamiento por el método de mínimos cuadrados mediante el programa SHELXL de la siguiente manera:

- ❖ El primer ciclo de refinamiento se realizó para fijar las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de temperaturas isotrópicas.
- ❖ Después de generar mis nuevos archivos .Res y .Ins se analizaron las distancias y ángulos en el mapa de las transformadas de Fourier que se encuentra en el archivo .Res para identificar los átomos en la unidad asimétrica y se renombraron de acuerdo al tipo de átomo: nitrógeno, oxígeno, cloro o carbono.
- ❖ En la siguiente refinamiento se introdujo el comando ANIS para fijar parámetros anisotrópicos.
- ❖ Luego de generar el siguiente archivo .Res, se prosiguió al cálculo de los enlaces de hidrógeno utilizando la instrucción adecuada para cada grupo como lo indica la tabla 8.
- ❖ Finalmente se realizó el refinamiento de escala de pesos.

Tabla III. 3. Comandos para la asignación de los átomos de hidrógenos correspondientes a cada grupo.

Instrucción	Grupo
HFIX 83	OH
HFIX 43	Csp ² -H
HFIX 33	NH ₃





Al finalizar el refinamiento se obtuvieron los valores de confiabilidad (R_1 , wR_2 y S), y se muestran en la tabla III. 4.

Tabla III. 4. Factores de confiabilidad obtenidos al finalizar el refinamiento estructural para la sal AF: 3-CA.

$$R_1 = 0.0342 \quad R_1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|}$$

$$wR_2 = 0.0952 \quad wR = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i W_i (F_o^2)} \right\}^{1/2}$$

$$S = 1.02 \quad Goof = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - P} \right\}^{1/2}$$

La tabla III.5 resume las condiciones en las que fue realizado la toma de datos y los parámetros de la celda unidad.

Tabla III. 5. Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio de difracción de rayos-X de la sal AF: 3-CA.

Datos Cristalográficos	
Compuesto	Ftalato de 3-Cloroanilina
Formula	C8 H5 O4, C6 H7 Cl N
Fórmula Peso	293.70
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a	9.2855 (10) Å
b	18.910 (2) Å
c	7.8024 (8) Å
α	90°
β	92.567 (2)°
γ	90°
V	1368.6 (2) Å ³
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1.425
Tamaño del cristal [mm]	0.56 × 0.55 × 0.03 mm
Recolección de datos	
Temperatura (K)	296
Radiación [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [Deg]	2.2, 22.1
Reflexiones totales	13444
Reflexiones unicast	1685
R(int)	0.023





En la tabla III. 6 se muestran las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de desplazamiento isotrópico. La tabla 12, indica los desplazamientos anisotrópicos.

Tabla III. 6. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento isotrópico de los átomos no hidrógeno de la sal AF: 3-CA.

Átomos AF	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	Uiso (Å)
O1	0.88032	-0.01396	0.83076	0.0621
O2	0.81494	-0.08578	0.62664	0.0618
O3	0.95278	0.10666	0.86261	0.0651
O4	0.96195	0.20438	0.72001	0.0778
C1	0.84226	-0.02541	0.67344	0.0427
C2	0.93084	0.14152	0.72489	0.0458
C3	0.82700	0.03430	0.54504	0.0398
C4	0.86396	0.10636	0.56687	0.0384
C5	0.83816	0.15166	0.42832	0.0508
C6	0.77950	0.12901	0.27391	0.0650
C7	0.74422	0.05949	0.25234	0.0756
C8	0.76785	0.01313	0.38679	0.0624
Átomos 3-CA	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	Uiso (Å)
Cl1	0.55847	0.41196	0.31986	0.0944
N1	0.11355	0.32098	0.61066	0.0448
C9	0.24842	0.30384	0.53190	0.0422
C10	0.32943	0.35888	0.47309	0.0493
C11	0.45822	0.34362	0.40117	0.0591
C12	0.50573	0.27459	0.38908	0.0726
C13	0.42247	0.22087	0.44697	0.0728
C14	0.29243	0.23481	0.51832	0.0576





Tabla III. 7. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento anisotrópico de los átomos no hidrógeno de la sal AF: 3-CA.

Átomos AF	U_{11} (Å)	U_{22} (Å)	U_{33} (Å)	U_{23} (Å)	U_{13} (Å)	U_{12} (Å)
O1	0.1009	0.0346	0.0495	0.0062	-0.0124	-0.0118
O2	0.0964	0.0304	0.0578	-0.0007	-0.0047	-0.0068
O3	0.0944	0.0431	0.0558	0.0050	-0.0205	-0.0185
O4	0.1252	0.0373	0.0707	0.0017	0.0020	-0.0255
C1	0.0481	0.0344	0.0457	-0.0003	0.0028	-0.0006
C2	0.0505	0.0337	0.0538	0.0009	0.0084	-0.0039
C3	0.0448	0.0343	0.0405	0.0007	0.0049	0.0037
C4	0.0399	0.0342	0.0417	0.0027	0.0088	0.0033
C5	0.0606	0.0389	0.0534	0.0088	0.0087	0.0044
C6	0.0860	0.0600	0.0489	0.0163	-0.0001	0.0125
C7	0.1143	0.0649	0.0455	0.0013	-0.0207	0.0049
C8	0.0894	0.0427	0.0540	-0.0029	-0.0101	-0.0004
Átomos 3-CA	U_{11} (Å)	U_{22} (Å)	U_{33} (Å)	U_{23} (Å)	U_{13} (Å)	U_{12} (Å)
Cl1	0.0657	0.1259	0.0931	0.0004	0.0197	-0.0227
N1	0.0581	0.0306	0.0453	0.0027	-0.0012	-0.0016
C9	0.0523	0.0373	0.0363	-0.0035	-0.0074	0.0072
C10	0.0548	0.0446	0.0479	-0.0036	-0.0033	0.0030
C11	0.0491	0.0791	0.0487	-0.0070	-0.0020	0.0028
C12	0.0605	0.1017	0.0548	-0.0144	-0.0058	0.0298
C13	0.0916	0.0647	0.0608	-0.0121	-0.0125	0.0375
C14	0.0804	0.0424	0.0488	-0.0042	-0.0093	0.0127
Cl1	0.0657	0.1259	0.0931	0.0004	0.0197	-0.0227





III.3.2. Análisis de la estructura cristalina de la sal AF: 3-CA.

El cristal multicomponente formado por el anhídrido ftálico y la 3-cloroanilina, cristaliza en un grupo espacial $P2_1/c$ (no 14) y sistema cristalino monoclinico. Su unidad asimétrica se muestra en la figura III.6, y está compuesta por una molécula de ácido ftálico anhídrido que se encuentra en forma aniónica con carga negativa en resonancia sobre los átomos O3, C2 y O4, y una molécula de 3-cloroanilina que se encuentra en forma catiónica con la carga positiva sobre el N1, por lo que la estructura es una sal.

Al analizar las distancias de enlaces entre los átomos O1-C2 (1,2804 Å) y O2-C2 (1,2217 Å), se observa que las distancias son muy similares, pero la distancia O1-C1 tiene una distancia un poco mayor, corroborando la presencia del protón del ácido ftálico anhídrido debido al efecto inductivo generado por el oxígeno, y la presencia de la carga negativa se puede observar en las distancias de enlace de los átomos C2-O4 (1,2242 Å) y C2-O3 (1,2692 Å) ya que son distancia similares estabilizadas por resonancia. La migración de este protón se puede observar en el nitrógeno (N1) de la 3-cloroanilina con tres hidrógenos, corroborando la presencia de la carga positiva. Las distancias de enlace de la sal AF-3CA se encuentran en la tabla 13.

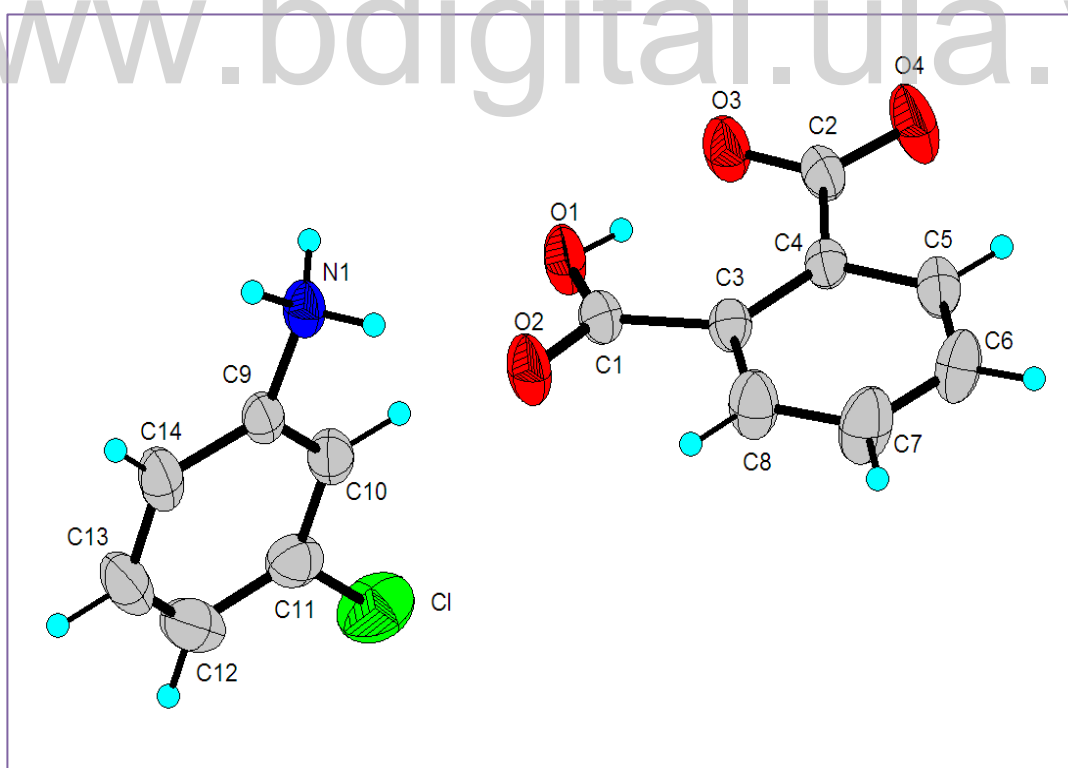


Figura III. 6. Unidad asimétrica del cristal multicomponente (sal) AF: 3-CA.



**Tabla III. 8.** Distancias de enlace para la sal AF: 3-CA.

AF	Distancia de enlace (Å)
O1-C1	1.2804
O2- C1	1.2218
O3- C2	1.2692
O4- C2	1.2243
C1-C3	1.5120
C2-C4	1.5097
C3-C8	1.3877
C3-C4	1.4137
C4 -C5	1.3917
C5 -C6	1.3685
C6 -C7	1.3634
C7 -C8	1.3771
3-CA	Distancia de enlace (Å)
N1-C9	1.4560
C9 -C14	1.3734
C9 -C10	1.3750
C10 -C11	1.3742
C11 -C12	1.3823
C12 -C13	1.3657
C13 -C14	1.3776



**Tabla III. 9.** Ángulos de enlace en la sal AF: 3-CA.

AF	Ángulo de enlace (°)
O2-C1-C3	119.19
O1-C1-O2	119.30
O1-C1-C3	121.50
O3-C2-O4	120.09
O4-C2-C4	119.42
O3- C2-C4	120.48
C1-C3-C4	128.68
C1-C3-C8	113.32
C4-C3-C8	118.00
C2- C4-C3	127.71
C3-C4-C5	117.86
C2-C4-C5	114.43
C4-C5-C6	122.62
C5-C6-C7	119.63
C6-C7-C8	119.38
C3-C8-C7	122.51
3-CA	Ángulo de enlace (°)
C10-C9-C14	121.64
N1-C9-C14	120.58
N1-C9-C10	117.78
C9-C10-C11	118.45
C11-C11-C12	120.12
C11-C11-C10	119.03
C10-C11-C12	120.82
C11-C12-C13	119.52
C12-C13-C14	120.72
C9-C14-C13	118.83



**Tabla III. 10.** Ángulos de torsión de la sal AF: 3-CA.

Átomos involucrados				Valor del ángulo (°)
O1	-C1	-C3	-C4	7.30
O1	-C1	-C3	-C8	-172.42
O2	-C1	-C3	-C4	-174.14
O2	-C1	-C3	-C8	6.14
O3	-C2	-C4	-C3	-4.21
O3	-C2	-C4	-C5	176.35
O4	-C2	-C4	-C3	176.86
O4	-C2	-C4	-C5	-2.58
C1	-C3	-C4	-C2	1.11
C1	-C3	-C4	-C5	-179.46
C8	-C3	-C4	-C2	-179.18
C8	-C3	-C4	-C5	0.24
C1	-C3	-C8	-C7	179.67
C4	-C3	-C8	-C7	-0.08
C2	-C4	-C5	-C6	179.30
C3	-C4	-C5	-C6	-0.20
C4	-C5	-C6	-C7	0.00
C5	-C6	-C7	-C8	0.19
C6	-C7	-C8	-C3	-0.15
N1	-C9	-C10	-C11	178.88
C14	-C9	-C10	-C11	-0.80
N1	-C9	-C14	-C13	-178.36
C10	-C9	-C14	-C13	1.31
C9	-C10	-C11	-C11	177.80
C9	-C10	-C11	-C12	-0.38
C11	-C11	-C12	-C13	-177.13
C10	-C11	-C12	-C13	1.02
C11	-C12	-C13	-C14	-0.49
C12	-C13	-C14	-C9	-0.65

Una búsqueda detallada en la base de datos de Cambridge (CSD versión **BUSCAR**), arrojó dos resultados de cristales multicomponentes con ácido ftálico y anilinas (tabla III.11), en donde se puede observar que para ambas estructuras el ácido ftálico se encuentra en forma aniónica (ion semiftalato) y están formadas con cationes orgánicos de anilina.



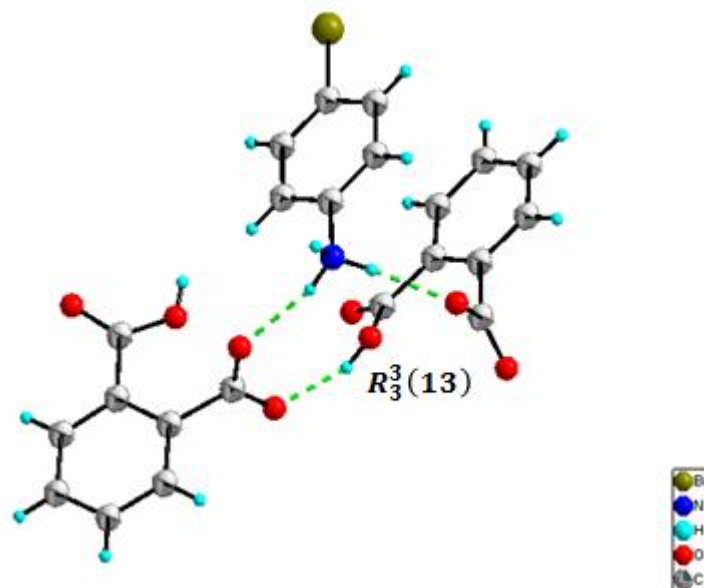


Tabla III. 11. Sales de ácido ftálico y anilinas reportadas.

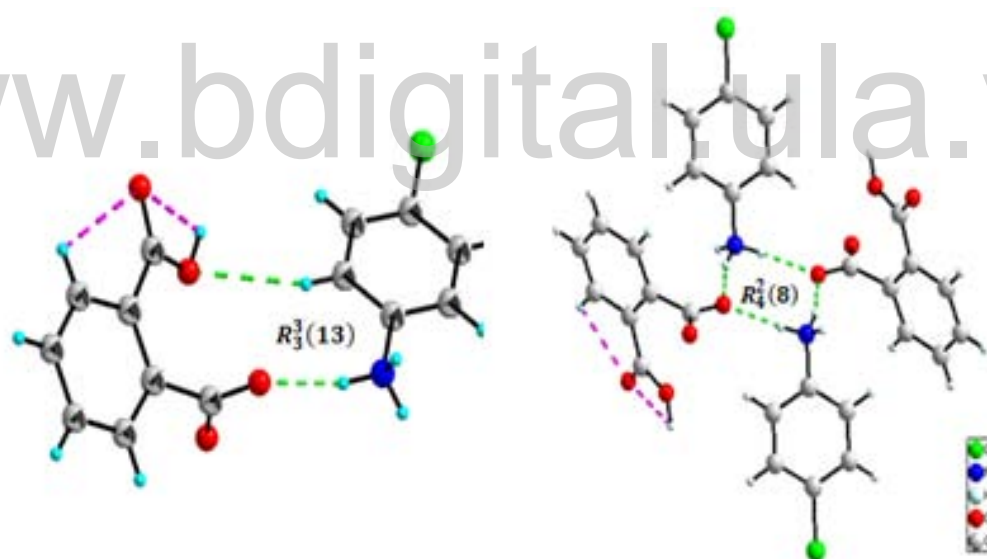
Compuesto	Diagrama molecular	Datos cristalográficos	Código CSD
Anhídrido ftálico de 4-cloroanilina		Sistema monoclinico Grupo espacial P2 ₁ /c (no. 14) Parámetros de celda a = 14.3610 Å b = 8.0094 Å c = 13.0715 Å β = 111.301°	QUBROV (Sivakumar, 2009)
Anhídrido ftálico de 4-bromoanilina		Sistema monoclinico Grupo espacial C2 (no. 5) Parámetros de celda a = 13.0890 Å b = 7.6670 Å c = 14.6900 Å β = 106.671°	EROROT (Liang, 2011)

El ácido ftálico posee una alta tendencia a acoplarse en ensamblajes supramoleculares, pero existe poca información relacionada con el ion semi ftalato ensamblado con anilinas. La interacción de enlace de hidrógeno predominante entre el ion semi ftalato con las anilinas es del tipo N-H...O teniendo solo una posible manera de formar dímeros y es del tipo ácido anilina. En la figura III.7, se muestra esta interacción en los compuestos reportados con códigos QUBROV y EROROT. Por otra parte las anilinas que se encuentran en forma catiónica, presentan una interacción del tipo C-H...O siendo descritas por el grafo $R_3^3(13)$ para el compuesto con el código QUBROV y el grafo $R_3^3(13)$ para el compuesto con el código EROROT





a)



b)

Figura III. 7. Dímeros observados en las sales reportadas con el ion semifitalato: a) EROROT y b) QUBROV.





III.3.3. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la sal AF:3CA.

La estructura cristalina de la sal AF-3CA es estabilizada por la formación de enlaces de hidrógenos fuertes del tipo N-H \cdots O y C-H \cdots O entre la anilina y el ácido ftálico, los parámetros geométricos y simetría de cada una de estas interacciones se muestran en la tabla III.12.

Tabla III. 12. Geometrías de enlaces de hidrógeno presentes en la sal AF:3-CA.

Tipo de enlace	Distancias [Å]			Ángulos	Simetría
O1 -- H1 .. O3	0.8200	1.5800	2.388(2)	167.00	-
N1 -- H1A .. O4	0.8900	1.8900	2.771(2)	173.00	-
C5 -- H5 .. O4	0.9300	2.3300	2.694(3)	103.00	-
C8 -- H8 .. O2	0.9300	2.2900	2.668(3)	103.00	-
N1 -- H1B .. O3	0.8900	1.8700	2.755(2)	173.00	$x, 3/2-y, 1/2+z$
N1 -- H1C .. O2	0.8900	1.8800	2.762(2)	172.00	$2-x, 1/2+y, -1/2-z$
C14 -- H14 .. O2	0.9300	2.5900	3.180(3)	122.00	$2-x, 1-y, -z$

El nitrógeno de la amina (N₁) se encuentra protonado, forma tres enlaces de hidrógenos, donde los hidrógenos de ese nitrógeno forman enlaces del tipo N-H \cdots O con el átomo O₄ del ácido ftálico a una distancia H \cdots A de 1.8900 Å. Por otro lado existen interacciones del ácido ftálico del tipo C-H \cdots O, con los átomos O₂ y O₄ con una distancia H \cdots A de 2.2900Å y 2.3300Å respectivamente y una interacción del tipo O-H \cdots O con el átomo O₃ con una distancia H \cdots A de 1.5800Å. Estas interacciones ocurren entre moléculas de 3-cloroanilina y ácido ftálico que poseen la misma simetría, es decir, las moléculas pertenecen a la misma unidad asimétrica. Estas interacciones pueden observarse en la figura III.8.



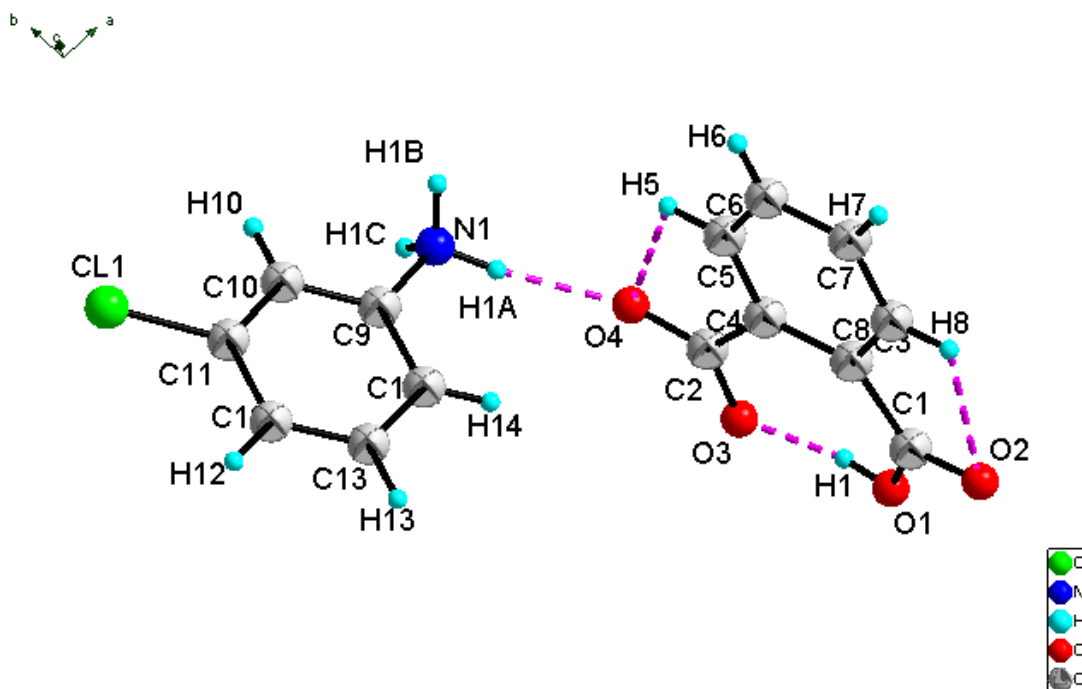


Figura III. 8. Unidad asimétrica y enlaces intramoleculares de la sal AF:3-CA.

La figura III.9. muestra todas las interacciones de enlace de hidrógeno presentes en el cristal multicomponente AF:3-CA. El grupo NH_3 interactúa por el hidrógeno 1BA (H1B) con una molécula de ácido ftálico formando un enlace de hidrógeno del tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}$ ($\text{N1-H1B}\cdots\text{O3}$ con simetría $x, 3/2-y, 1/2+z$) con una distancia $\text{H}\cdots\text{A}$ 1.8700Å, el hidrógeno 1C (H1C) proveniente del nitrógeno 1 (N1) interactúa con otra molécula de ácido ftálico formando un enlace de hidrógeno del tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}$ con el oxígeno 2 con una distancia $\text{H}\cdots\text{O}$ de 1.8800Å y simetría $2-x, 1/2+y, -1/2-z$. por otro lado se observa en la molécula de 3-cloroanilina la formación de un enlace de hidrógeno del tipo $\text{C-H}\cdots\text{O}$ ($\text{C14-H14}\cdots\text{O2}$) con otra molécula de ácido ftálico con simetría $2-x, 1-y, -z$ y una distancia $\text{H}\cdots\text{A}$ de 2.5900Å quedando descritos con el grafo $R_6^4(16)$.



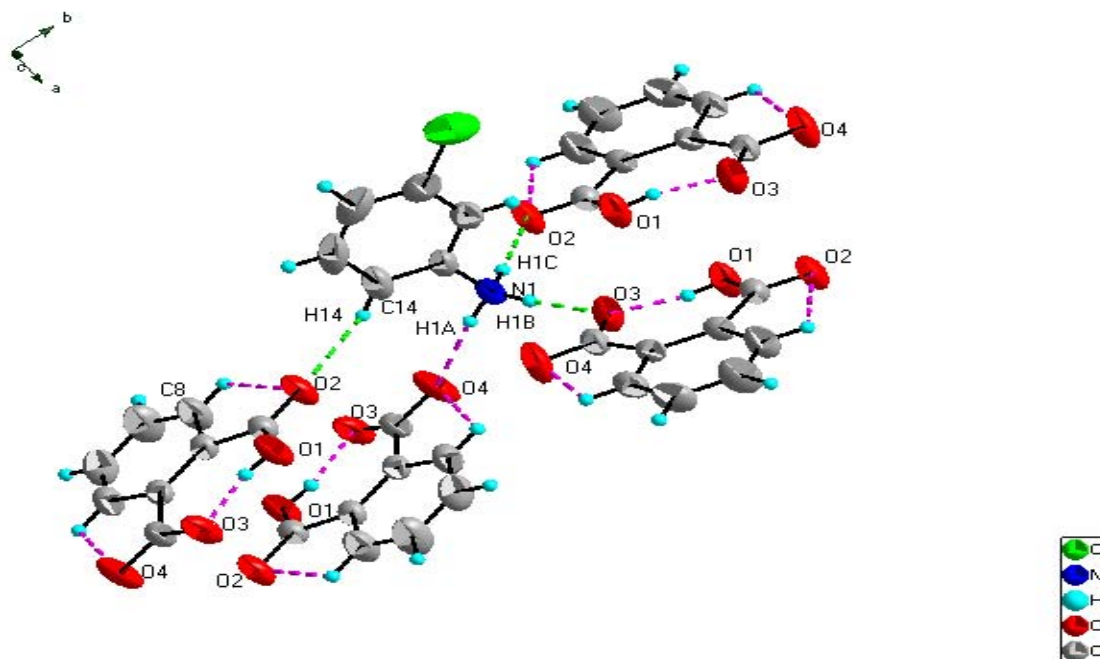


Figura III. 9. Enlaces intermoleculares del tipo N-H...O y C-H...O de la sal AF:3-CA.

www.bdigital.ula.ve

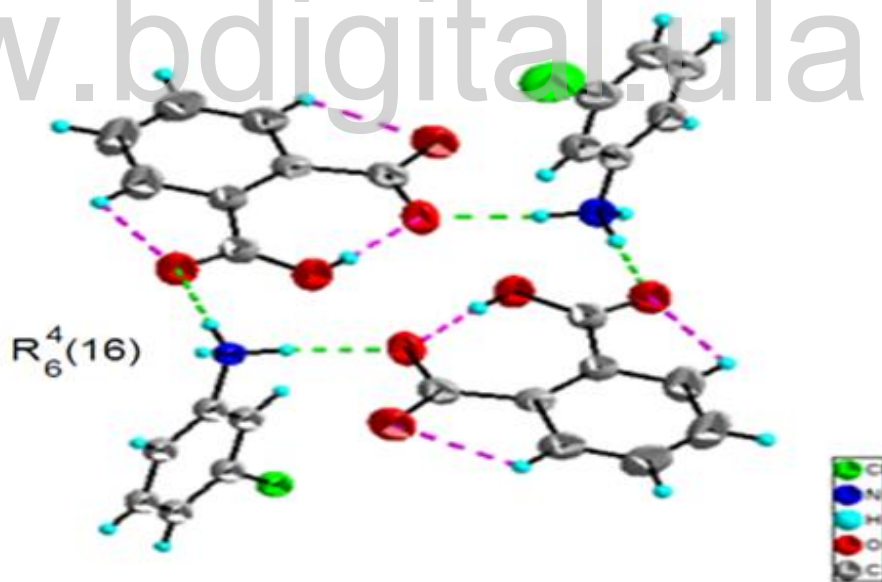


Figura III. 10. Enlaces intramoleculares e intermoleculares que describen el grafo $R_6^4(16)$ para la sal AF:3-CA.





Esta sal crece en forma de láminas supramoleculares que se fortalecen aún más por las interacciones de $C14-H14 \cdots O2$ y $N1-H1C \cdots O2$. En general, las interacciones de enlace de hidrógeno del tipo $N-H \cdots O$ y $O-H \cdots O$ en conjunto con las interacciones de enlace de hidrógeno del tipo $C-H \cdots O$ enlazan aniones semiftalato y cationes de 3-cloroanilina adyacentes para formar una red de una sola celda unidad de espesor y que se extiende en dos dimensiones a lo largo del eje C. Las capas adyacentes de la red supramolecular están unidos a través Interacciones $-Cl \cdots C3$ con una distancia de 3.5109 Å entre los cationes de 3-cloroanilina y semiftalato inversamente relacionados

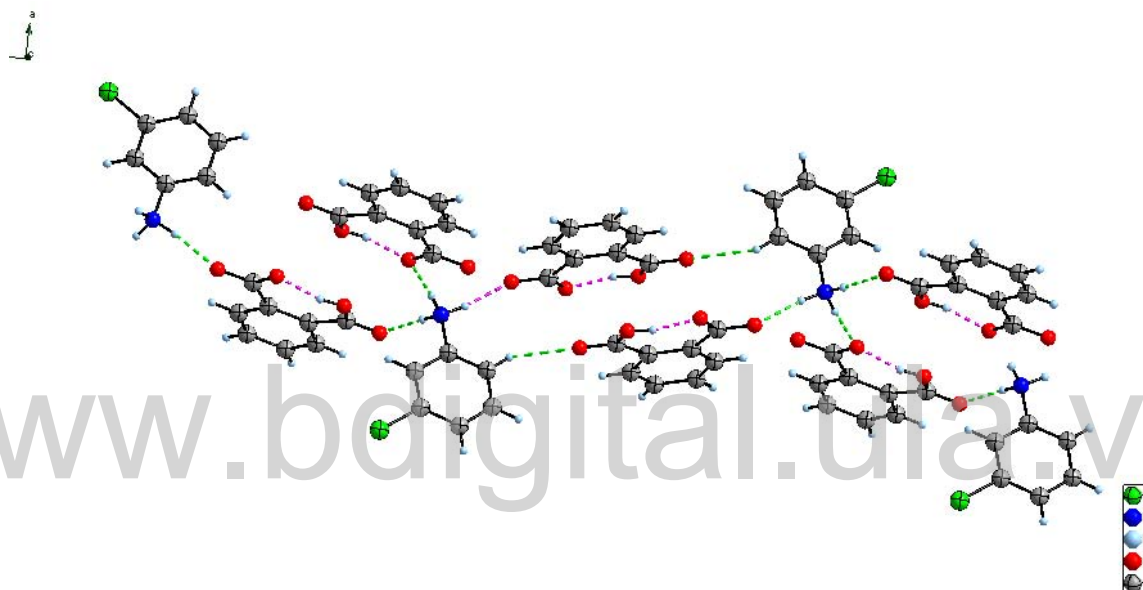


Figura III. 11. Interacciones de enlace de hidrógeno que forman la red bidimensional de la sal AF:3-CA.



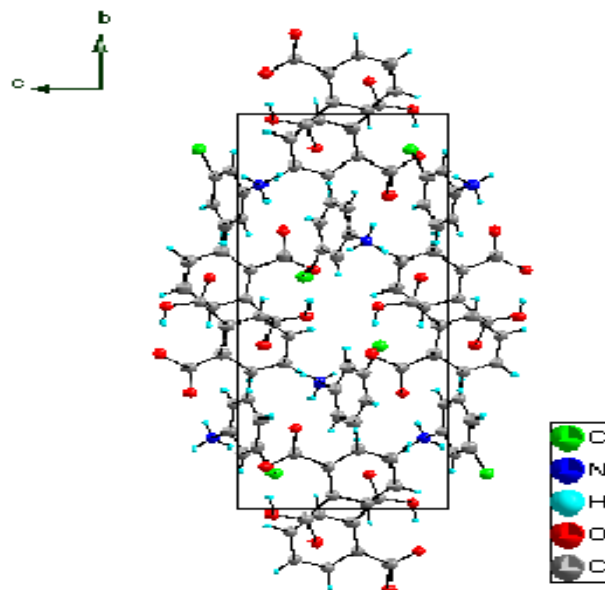


Figura III. 12. Empaquetamiento cristalino de la sal AF:3-CA a lo largo del eje a.

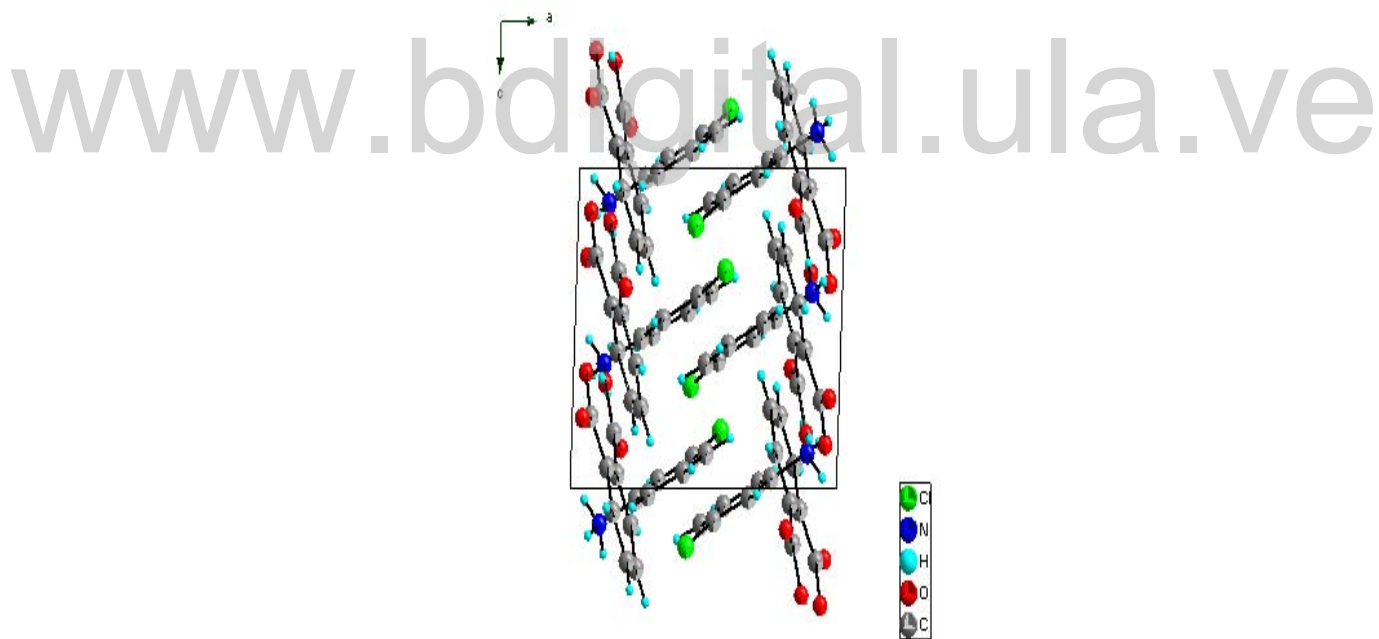


Figura III. 13. Empaquetamiento cristalino de la sal AF:3-CA a lo largo del eje b.



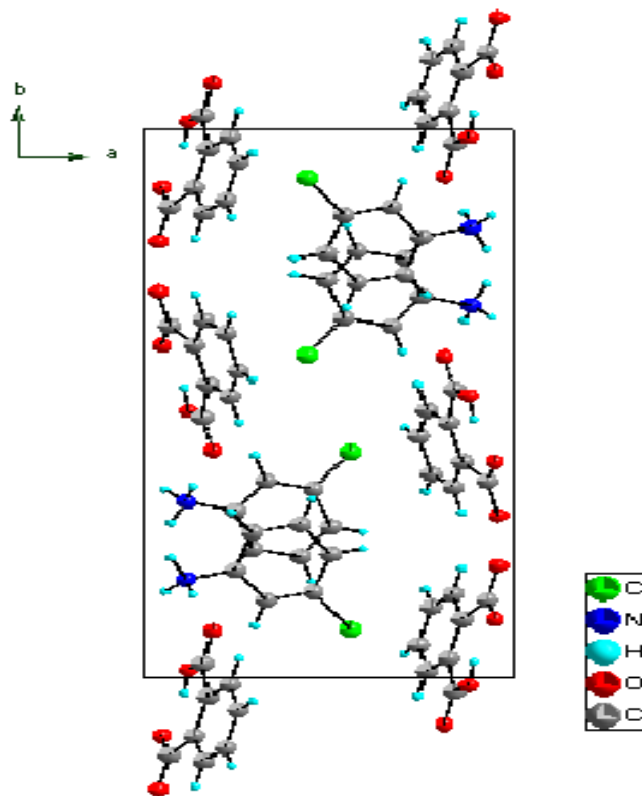


Figura III. 14. Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje c.





Referencias.

Conley, R. (1979). *"Espectroscopía infrarroja"* (1 ed., Vol. 1). Madrid: Alhambra.

Liang, Z. P. (2011). 4-Bromoanilinium hydrogen phthalate. *Acta Crystallographica Section E*, 67, o1430.

Sivakumar, R. J. (2009). N—H...O and O—H...O hydrogen bonded supramolecular networks in 4-chloroanilinium, 2-hydroxyanilinium and 3-hydroxyanilinium hydrogen phthalates. *Acta Crystallographica. Section C*, 0108-2701.

Wade, L. (2004). *Química Orgánica*. Madrid: Pearson Educación, S. A.

www.bdigital.ula.ve





CAPÍTULO IV.

***Estudio estructural del cristal multicomponente (sal)
anhídrido ftálico 3-bromoanilina (AF:3-BA)***





IV.1. Metodología de síntesis.

El cristal multicomponente Ácido ftálico- 3bromoanilina (AF-3BA) se preparó mezclando cantidades estequiometrias del anhídrido ftálico comercial (ALDRICH 96%) y 3-bromoanilina comercial (ALDRICH 98%) en una relación 1:1. Se pesaron $(0.1281 \pm 0,0001)$ g del ácido ftálico y se tomó $(0,1 \pm 0,05)$ mL de la 3-cloroanilina, y se disolvieron en una mezcla de metanol (96%) – agua (5 mL). Con agitación constante durante 30 minutos y a una temperatura no mayor a 50°C se evaporó hasta la mitad del solvente.

La solución obtenida se selló con papel parafinado y se dejó a temperatura ambiente para evaporación lenta de solvente. Se obtuvieron cristales en forma de bastones. La figura IV.1 muestra el esquema de reacción para la formación del cristal multicomponente AF-3BA.

Tabla IV. 1. Características físicas de los compuestos de partidas (AF, 3-BA) y del producto obtenido (AF-3BA).

Compuesto	Color	Morfología	Punto de fusión / Punto de ebullición
AF	Blanco	Láminas	$(130-132)^{\circ}\text{C}$
3-BA	Amarillo	Líquido	$(110)^{\circ}\text{C}$
AF-3BA	Amarillo claro	Cristales	$(181,2-181,8)^{\circ}\text{C}$

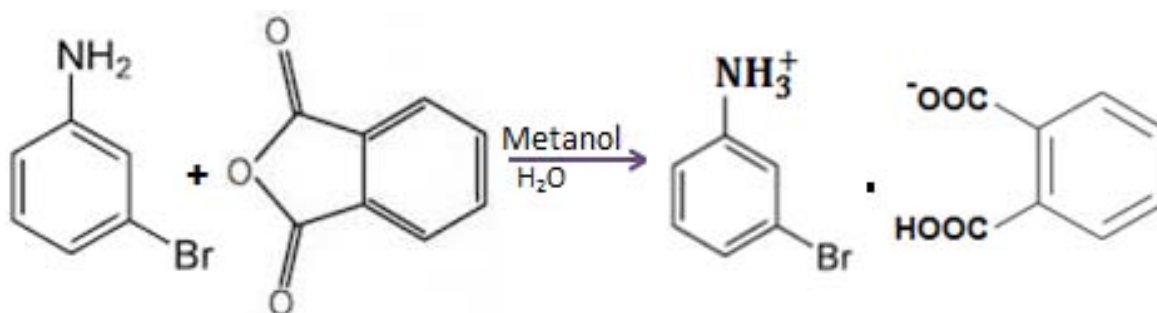


Figura IV. 1. Esquema de reacción para la formación del cristal multicomponente AF-3BA.





IV.2. Caracterización por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier del cristal multicomponente (sal) AF-3BA.

Los espectros del anhídrido ftálico, en conjunto con la 3-bromoanilina y el producto obtenido (AF-3BA) al igual que en la sal AF-3CA, fueron comparados entre sí, en donde es posible observar diferencias significativas con respecto al espectro de la sal AF-3BA y los espectros de los compuestos de partida, indicando la formación del nuevo cristal multicomponente. Tal como se esperaba, las bandas de los grupos funcionales característicos de los productos de partida están presentes en el espectro del nuevo compuesto, con desplazamiento, desaparición y aparición de algunas bandas.

En el espectro del cristal multicomponente AF-3BA (figura IV 2), se observa una banda en 3307 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión simétrica y asimétrica N-H de una sal de amina primaria, en el espectro de la 3-cloroanilina la banda de vibración N-H de amina primaria aparece en 3461 cm^{-1} , observándose un desplazamiento de banda debido a la carga correspondiente al N, por otra parte en el espectro de AF-3CA aparece la flexión simétrica de NH_3^+ en 1490 cm^{-1} y la flexión asimétrica en 1544 cm^{-1} , mientras que en la 3-bromoanilina no aparecen estas bandas indicando la formación de la sal de la amina primaria presente en la estructura. Por otra parte en el espectro del anhídrido ftálico se observa la vibración de tensión simétrica y asimétrica para anhídridos cíclicos de 5 miembros en 1853 cm^{-1} y 1764 cm^{-1} , estas bandas características desaparecen en el espectro del producto indicando la desaparición del grupo anhídrido. En el espectro del producto aparece una banda correspondiente a la sal de ácido en 1596 cm^{-1} anunciando la parte anionica del cristal multicomponente obtenido, además se observa una vibración de tensión O-H del ácido en forma dímera en 2626 indicando la formación del ácido carboxílico (Conley, 1979). En la tabla 15 se resumen las asignaciones de las bandas características para los tres espectros.



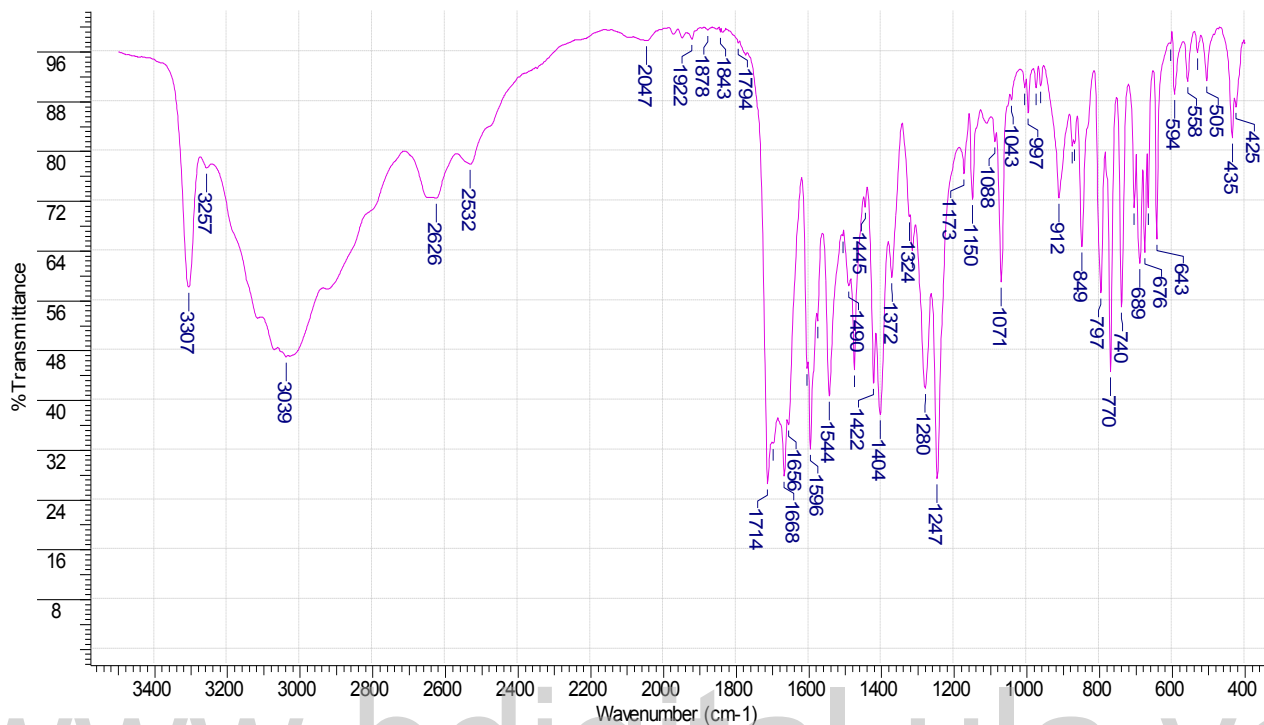


Figura IV. 2. Espectro del cristal multicomponente AF-3BA.

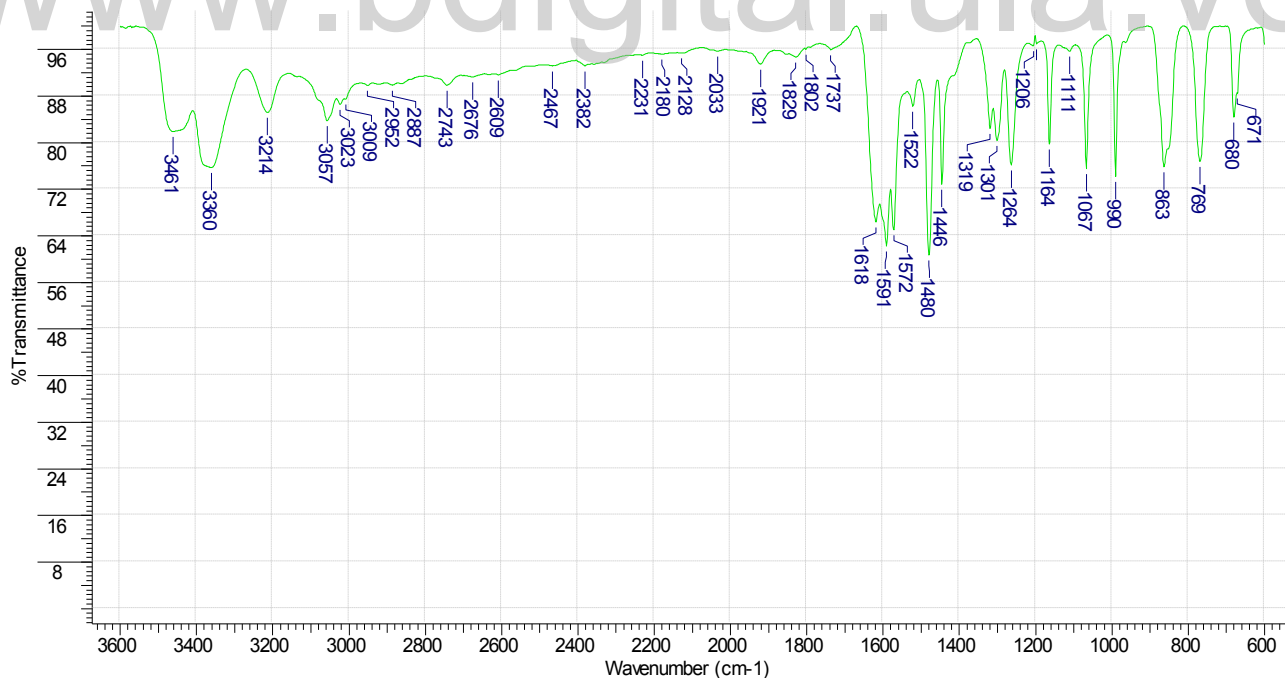


Figura IV. 3. Espectro del producto de partida 3-BA.





Tabla IV. 2. Asignación de las bandas del infrarrojo para los compuestos de partida y de la sal AF-3BA obtenida.

Banda de referencia ^[21] (cm ⁻¹)	AF (cm ⁻¹)	3-BA (cm ⁻¹)	AF-3BA (cm ⁻¹)	Vibración asignada
3550-3330	-----	-----	3307	Tensión asimétrica $N - H_3^+$
1600-1575	-----	-----	1490	Flexión simétrica $N - H_3^+$
1500	-----	-----	1576	Flexión asimétrica $N - H_3^+$
3490	-----	3461	-----	Tensión $N - H_2$ primaria
1854	1853	-----	-----	Tensión simétrica C-O (anhídridos cíclicos de 5 miembros)
1779	1764	-----	-----	Tensión simétrica C-O (anhídridos cíclicos de 5 miembros)
1600-1560	-----	-----	1596	Tensión asimétrica COO^-
1550-1440	-----	-----	1544	Tensión simétrica COO^-
1320-1210	-----	-----	1247	Tensión C-O
3100-3000	3012,3077	3057	3039	Tensión Csp^2-H
810-750	-----	769	740	Flexión fuera del plano C-H (sustitución meta)





IV.3. Difracción de rayos-X de cristal único.

IV.3.1. Determinación y refinamiento de la estructura cristalina de la sal AF-3BA.

De la misma manera como se realizó para el AF-3CA, se seleccionó el cristal que tuviera las características adecuadas, utilizando un microscopio provistos de luz polarizada. El montaje del cristal se realizó de la misma manera en la que se describe en la sección II.2.2.3. Además se realizó la toma de datos en el difractor APEX DUO del Laboratorio de Difracción y fluorescencia de Rayos-X de la Unidad de Caracterización y Estructura de Materiales, del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT).

Luego de obtener los datos de la difracción, se determinó la estructura de la sal AF-3BA por medio de los métodos directos utilizando el programa SHELXS (Sheldrick, 2002) y luego se realizó el refinamiento por el método de mínimos cuadrados mediante el programa SHELXL de la siguiente manera:

- ❖ El primer ciclo de refinamiento se realizó para fijar las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de temperaturas isotrópicas.
- ❖ Después de generar mis nuevos archivos .Res y .Ins se analizaron las distancias y ángulos en el mapa de las transformadas de Fourier que se encuentra en el archivo .Res para identificar los átomos en la unidad asimétrica y se renombraron de acuerdo al tipo de átomo: nitrógeno, oxígeno, bromo o carbono.
- ❖ En el siguiente refinamiento se introdujo el comando ANIS para fijar parámetros anisotrópicos.
- ❖ Luego de generar el siguiente archivo .Res, se prosiguió al cálculo de los enlaces de hidrógeno utilizando la instrucción adecuada para cada grupo como lo indica la tabla 8.
- ❖ Finalmente se realizó el refinamiento de escala de pesos.

Tabla IV. 3. Comandos para la asignación de los átomos de hidrógenos correspondientes a cada grupo.

Instrucción	Grupo
HFIX 83	OH
HFIX 43	Csp ² -H
HFIX 33	NH ₃





Al finalizar el refinamiento se obtuvieron los valores de confiabilidad (R_1 , wR_2 y S), y se muestran en la tabla IV.4.

Tabla IV. 4. Factores de confiabilidad obtenidos al finalizar el refinamiento estructural para la sal AF-3BA.

$R_1 = 0.0458$	$R_1 = \frac{\sum F_o - F_c }{\sum F_o }$
$wR_2 = 0.1255$	$wR = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i W_i (F_o^2)} \right\}^{1/2}$
$S = 0.99$	$Goof = \left\{ \frac{\sum_i W_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - P} \right\}^{1/2}$

La tabla IV.5 resume las condiciones en las que fue realizado la toma de datos y los parámetros de la celda unidad.

www.bdigital.ula.ve

Tabla IV. 5. Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio de difracción de rayos-X de la sal AF-3BA.

Datos Cristalográficos	
Compuesto	Ftalato de 3-Bromoanilina
Formula	C8 H5 O4, C6 H7 Br N
Fórmula Peso	338.15
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a	9.6248(8) Å
b	18.8892(14) Å
c	7.7767(5) Å
α	90°
β	91.907(3)°
γ	90°
V	1413.06(18) Å ³
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1.589
Tamaño del cristal [mm]	0.02 x 0.53 x 0.64





Recolección de datos	
Temperatura (K)	296
Radiación [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [Deg]	2.1, 27.5
Reflexiones totales	-12: 12 ; -24: 23 ; -8: 10
Reflexiones unicast	12832
R(int)	3240

En la tabla IV.6 se muestran las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de desplazamiento isotrópico. La tabla IV.7., indica los desplazamientos anisotrópicos.

Tabla IV. 6. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento isotrópico de los átomos no hidrógeno de la sal AF-3BA.

Átomos AF	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	Uiso (Å)
O1	0.8205(3)	0.58507(11)	1.1265(3)	0.0616(9)
O2	0.8841(3)	0.51355(11)	1.3313(3)	0.0649(9)
O3	0.9567(3)	0.39357(12)	1.3627(3)	0.0675(9)
O4	0.9680(3)	0.29562(13)	1.2211(3)	0.0793(10)
C1	0.8475(3)	0.52483(16)	1.1734(4)	0.0435(11)
C2	0.9367(3)	0.35830(17)	1.2259(4)	0.0468(11)
C3	0.8337(3)	0.46469(15)	1.0453(4)	0.0403(10)
C4	0.8693(3)	0.39214(15)	1.0678(4)	0.0404(10)
C5	0.8440(3)	0.34683(17)	0.9305(4)	0.0546(11)
C6	0.7854(4)	0.3687(2)	0.7772(5)	0.0668(14)
C7	0.7522(5)	0.4384(2)	0.7545(5)	0.0779(16)
C8	0.7759(4)	0.48488(18)	0.8880(5)	0.0630(14)
Átomos 3-BA	X (Å)	Y (Å)	Z (Å)	Uiso (Å)
Br1	0.55804(4)	0.08591(3)	0.81055(6)	0.1028(3)
N1	0.1135(3)	0.17877(12)	1.1103(3)	0.0461(8)
C9	0.2439(3)	0.19663(15)	1.0318(4)	0.0436(10)
C10	0.3252(3)	0.14252(18)	0.9729(4)	0.0504(11)
C11	0.4496(3)	0.1595(2)	0.9004(4)	0.0634(14)
C12	0.4919(4)	0.2291(3)	0.8888(5)	0.0792(18)
C13	0.4087(5)	0.2818(2)	0.9462(5)	0.0793(16)
C14	0.2830(4)	0.26651(18)	1.0185(4)	0.0590(14)





Tabla IV. 7. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento anisotrópico de los átomos no hidrógeno de la sal AF-3BA.

Átomos AF	U_{11} (Å)	U_{22} (Å)	U_{33} (Å)	U_{23} (Å)	U_{13} (Å)	U_{12} (Å)
O1	0.0967(18)	0.0291(13)	0.0583(15)	0.0027(11)	-0.0066(13)	0.0065(12)
O2	0.1062(19)	0.0347(12)	0.0526(15)	-0.0073(11)	-0.0158(13)	0.0110(12)
O3	0.0988(19)	0.0446(13)	0.0574(15)	-0.0063(13)	-0.0248(13)	0.0186(13)
O4	0.126(2)	0.0386(14)	0.0733(17)	-0.0029(13)	0.0022(16)	0.0265(14)
C1	0.0469(17)	0.0375(19)	0.046(2)	-0.0014(16)	-0.0001(14)	0.0001(14)
C2	0.0519(18)	0.0349(18)	0.054(2)	-0.0036(17)	0.0075(15)	0.0027(14)
C3	0.0423(15)	0.0373(17)	0.0413(18)	0.0014(14)	0.0032(13)	-0.0049(13)
C4	0.0404(15)	0.0371(17)	0.0441(18)	-0.0041(15)	0.0076(13)	-0.0048(13)
C5	0.064(2)	0.0441(19)	0.056(2)	-0.0112(18)	0.0086(17)	-0.0065(16)
C6	0.090(3)	0.061(2)	0.049(2)	-0.0177(19)	-0.0035(19)	-0.011(2)
C7	0.113(3)	0.070(3)	0.049(2)	0.000(2)	-0.022(2)	-0.006(3)
C8	0.088(3)	0.045(2)	0.055(2)	-0.0007(19)	-0.0129(18)	0.0007(19)
Átomos 3- BA	U_{11} (Å)	U_{22} (Å)	U_{33} (Å)	U_{23} (Å)	U_{13} (Å)	U_{12} (Å)
Br1	0.0659(3)	0.1486(6)	0.0950(4)	0.0105(3)	0.0193(2)	0.0339(3)
N1	0.0588(15)	0.0329(13)	0.0464(15)	-0.0017(12)	-0.0011(12)	0.0026(12)
C9	0.0553(18)	0.0392(18)	0.0356(17)	0.0057(14)	-0.0076(13)	-0.0063(15)
C10	0.0526(19)	0.0500(19)	0.048(2)	0.0047(16)	-0.0064(15)	-0.0015(16)
C11	0.0476(19)	0.089(3)	0.053(2)	0.011(2)	-0.0060(16)	-0.0032(19)
C12	0.066(3)	0.115(4)	0.056(2)	0.019(3)	-0.0072(19)	-0.039(3)
C13	0.104(3)	0.074(3)	0.059(2)	0.009(2)	-0.011(2)	-0.045(3)
C14	0.086(3)	0.045(2)	0.0451(19)	0.0057(16)	-0.0135(18)	-0.0135(18)
Br1	0.0659(3)	0.1486(6)	0.0950(4)	0.0105(3)	0.0193(2)	0.0339(3)





IV.3.2. Análisis de la estructura cristalina de la sal AF-3BA.

El cristal multicomponente formado por el anhídrido ftálico y la 3-cloroanilina, cristaliza en un grupo espacial $P2_1/c$ (no 14) y sistema cristalino monoclinico. Su unidad asimétrica se muestra en la figura 30, y está compuesta por una molécula de ácido ftálico anhidro que se encuentra en forma aniónica con carga negativa en resonancia sobre los átomos O3, C2 y O4, y una molécula de 3-bromoanilina que se encuentra en forma catiónica con la carga positiva sobre el N1, por lo que la estructura es una sal.

Al analizar las distancias de enlaces entre los átomos O1-C1 (1,2199 Å) y O2-C1 (1,2841 Å), se observa que las distancias son muy similares, pero la distancia O2-C1 tiene una distancia un poco mayor, corroborando la presencia del protón del ácido ftálico anhidro debido al efecto inductivo generado por el oxígeno, y la presencia de la carga negativa se puede observar en las distancias de enlace de los átomos C2-O4 (1,2225 Å) y C2-O3 (1,2644 Å) ya que son distancia similares estabilizadas por resonancia. La migración de este protón se puede observar en el nitrógeno (N1) de la 3-cloroanilina con tres hidrógenos, corroborando la presencia de la carga positiva. Las distancias de enlace de la sal AF-3BA se encuentran en la tabla IV.8.

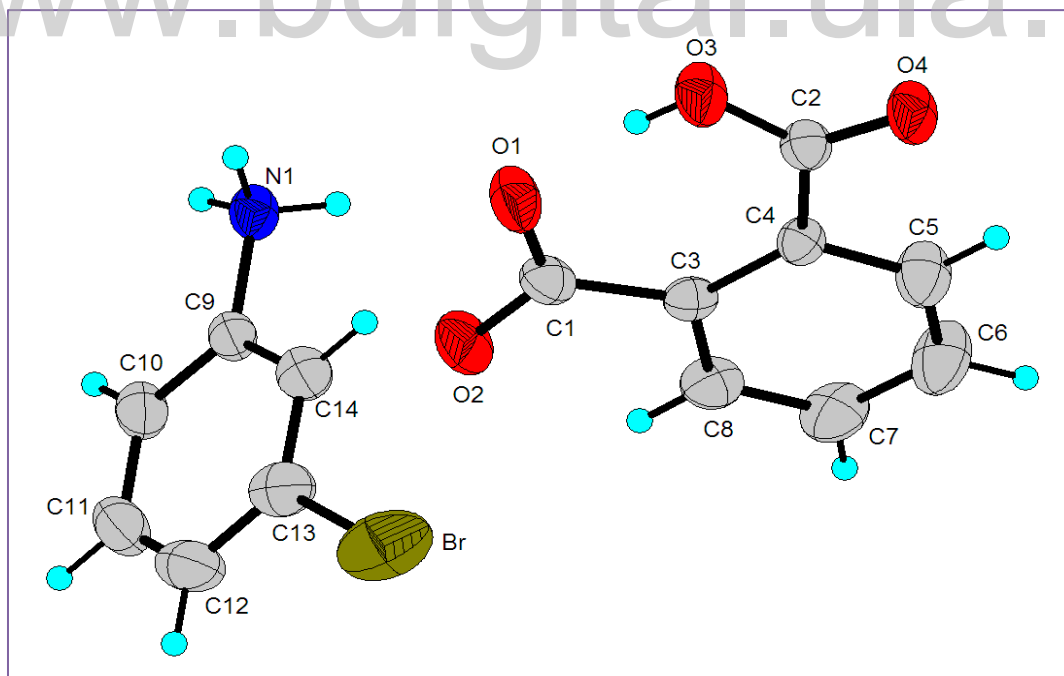


Figura IV. 4. Unidad asimétrica de la sal AF-3BA.



**Tabla IV. 8.** Distancias de enlace para la sal AF-3BA.

AF	Distancia de enlace (Å)
O1-C1	1.220(4)
O2-C1	1.284(4)
O3-C2	1.265(4)
O4-C2	1.223(4)
C1-C3	1.514(4)
C2-C4	1.513(4)
C3-C8	1.381(5)
C3-C4	1.422(4)
C-4-C5	1.384(4)
C5-C6	1.366(5)
C6-C7	1.365(5)
C7-C8	1.373(5)
3-BA	Distancia de enlace (Å)
N1-C9	1.454(4)
C9-C14	1.377(4)
C9-C10	1.375(4)
C10-C11	1.378(4)
C11-C12	1.380(7)
C12-C13	1.362(6)
C13-C14	1.382(6)
Br1 C11	1.8861

www.bdigital.ula.ve



**Tabla IV. 9.** Angulos de enlace de átomos no hidrógeno de las sal AF-3BA.

AF	Ángulo de enlace (°)
C1 -O2 -H2	109.00
O2 -C1 -C3	121.31
O1 -C1 -O2	119.28
O1 -C1 -C3	119.39
O3 -C2 -O4	120.37
O4 -C2 -C4	118.91
O3 -C2 -C4	120.69
C1 -C3 -C4	128.86
C1 -C3 -C8	113.53
C4 -C3 -C8	117.59
C2 -C4 -C3	127.00
C3 -C4 -C5	117.77
C2 -C4 -C5	115.20
C4 -C5 -C6	122.93
C5 -C6 -C7	119.51
C6 -C7 -C8	119.12
C3 -C8 -C7	123.06
3.BA	Ángulo de enlace (°)
C10 -C9 -C14	121.81
N1 -C9 -C14	119.75
N1 -C9 -C10	118.44
C9 -C10 -C11	118.38
Br1 -C11 -C12	120.63
Br1 -C11 -C10	118.64
C10 -C11 -C12	120.70
C11 -C12 -C13	119.72
C12 -C13 -C14	120.96
C9 -C14 -C13	118.42



**Tabla IV. 10.** Ángulos de torsión de la sal AF-3BA.

Átomos involucrados	Valor del ángulo
O1 -C1 -C3 -C4	-174.74
O1 -C1 -C3 -C8	6.63
O2 -C1 -C3 -C4	6.83
O2 -C1 -C3 -C8	-171.81
O3 -C2 -C4 -C3	-6.28
O3 -C2 -C4 -C5	175.50
O4 -C2 -C4 -C3	175.83
O4 -C2 -C4 -C5	-2.39
C1 -C3 -C4 -C2	3.04
C1 -C3 -C4 -C5	-178.78
C8 -C3 -C4 -C2	-178.37
C8 -C3 -C4 -C5	-0.19
C1 -C3 -C8 -C7	179.03
C4 -C3 -C8 -C7	0.23
C2 -C4 -C5 -C6	179.16
C3 -C4 -C5 -C6	0.77
C4 -C5 -C6 -C7	-1.36
C5 -C6 -C7 -C8	1.33
C6 -C7 -C8 -C3	-0.81
N1 -C9 -C10 -C11	179.23
C14 -C9 -C10 -C11	-0.68
N1 -C9 -C14 -C13	-178.82
C10 -C9 -C14 -C13	1.09
C9 -C10 -C11 -Br1	177.38
C9 -C10 -C11 -C12	-0.55
Br1 -C11 -C12 -C13	-176.54
C10 -C11 -C12 -C13	1.35
C11 -C12 -C13 -C14	-0.93

Como se mencionó en la sección III.3.2, sólo existen 2 estructuras reportadas en la base de datos de Cambridge con ácido ftálico y anilinas alogenadas, y al igual que en las estructuras reportadas que tienen los códigos QVRON Y ERROT, predominan las interacciones del tipo N-H \cdots O, C-H \cdots O y O-H \cdots O.





IV.3.3. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino de la sal AF-3BA.

La estructura cristalina de la sal AF-3CA es estabilizada por la formación de enlaces de hidrógenos fuertes del tipo N-H...O, O-H...O y C-H...O entre la anilina y el ácido ftálico, los parámetros geométricos y simetría de cada una de estas interacciones se muestran en la tabla IV.11.

Tabla IV. 11. Geometrías de enlaces de hidrógeno presentes en la sal AF:3-BA.

Tipo de enlace	Distancias [Å]			Ángulos	Simetría
O2 -- H2 .. O3	0.8200	1.5800	2.382(3)	167.00	-
C5 -- H4 .. O4	0.9300	2.3400	2.700(4)	103.00	-
C8 -- H7 .. O1	0.9300	2.3000	2.675(4)	104.00	-
N1 -- H1A .. O4	0.8900	1.8800	2.767(4)	174.00	-1+x,y,z
N1 -- H1B .. O1	0.8900	1.8800	2.764(3)	172.00	1-x,-1/2+y,5/2-z
N1 -- H1C .. O3	0.8900	1.8800	2.768(4)	175.00	-1+x,1/2-y,-1/2+z
C14 -- H14 .. O1	0.9300	2.5900	3.170(4)	121.00	1-x,1-y,2-z

En la unidad asimétrica del cristal multicomponente sal AF-3BA, la molécula de ácido ftálico muestra una interacción del tipo O-H...O (O2-H2...O3) con una distancia de enlace H...A de 1.5800Å, además muestra dos interacciones del tipo C-H...O (C5-H4...O4 y C8-H7...O1) con distancias de enlace de 2.3400Å y 2.3000Å respectivamente. En la figura IV.5. pueden observarse las interacciones intramoleculares que presenta este semifalato.



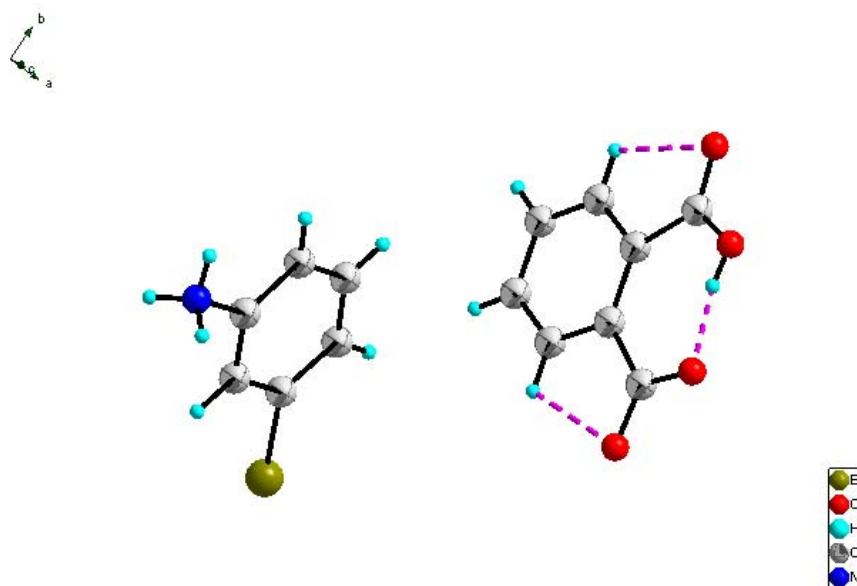


Figura IV. 5. Unidad asimétrica y enlaces intramoleculares de la sal AF:3-BA.

El nitrógeno de la amina (N_1) se encuentra protonado, formando tres enlaces de hidrógenos, donde los hidrógenos de ese nitrógeno forman enlaces del tipo $N-H\cdots O$.

El átomo $O1$ del ácido ftálico se encuentra interactuando con el hidrógeno ($H1B$) de la 3-bromoanilina ($N1-H1B\cdots O1$) a una distancia $H\cdots A$ de 1.8800 Å y simetría $1-x, -1/2+y, 5/2-z$, otra molécula de semifthalato interactúa con el hidrógeno ($H1C$) de la 3-bromoanilina ($N1-H1C\cdots O3$) con una distancia de 1.8800 Å y simetría $-1+x, 1/2-y, -1/2+z$, y el hidrógeno $H1A$ de la anilina interactúa con otra molécula de semifthalato ($N1-H1A\cdots O4$) con una distancia de 1.8800 Å y simetría $-1+x, y, z$. Finalmente se observa una interacción del tipo $C-H\cdots O$ ($C14-H14\cdots O1$) entre una molécula de 3-bromoanilina y una molécula de semifthalato con una distancia de 2.5900 Å y una simetría $1-x, 1-y, 2-z$. estas interacciones están descritas por el grafo $R_6^4(16)$ y se observan en las figuras IV.6 y IV.7..



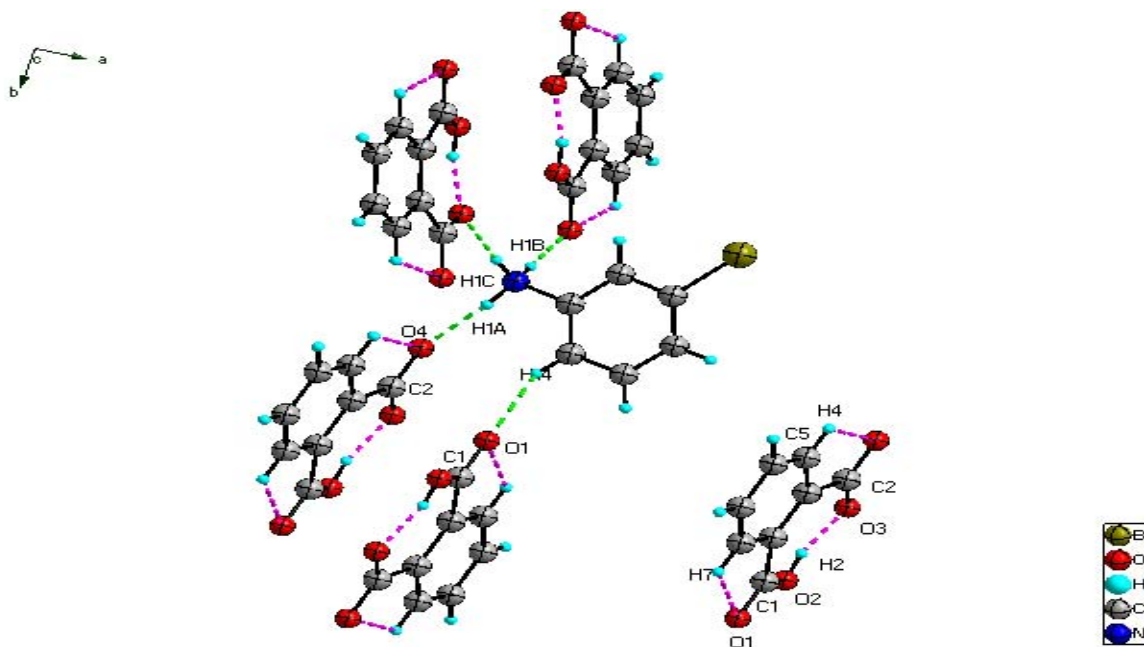


Figura IV. 6. Enlaces intermoleculares de la sal AF-3BA.

www.bdigital.ula.ve

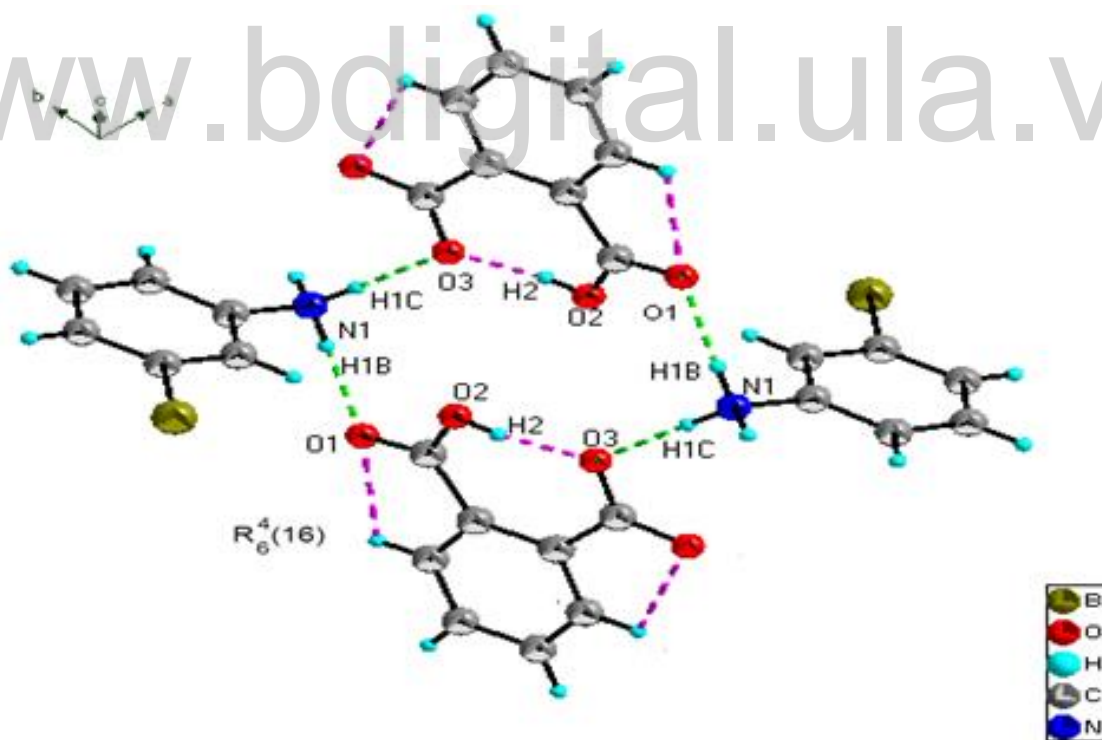


Figura IV. 7. Enlaces intramoleculares e intermoleculares que describen el grafo $R_6^4(16)$ para la sal AF-3BA.





Esta sal, al igual que la reportada en el capítulo III, crece en forma de láminas supramoleculares que se fortalecen aún más por las interacciones de $C14-H14 \cdots O2$ y $N1-H1C \cdots O2$. En general, las interacciones de enlace de hidrógeno del tipo $N-H \cdots O$ y $O-H \cdots O$ en conjunto con las interacciones de enlace de hidrógeno del tipo $C-H \cdots O$ enlazan aniones semiftalato y cationes de 3-bromoanilina adyacentes para formar una red de una sola celda unidad de espesor y que se extiende en dos dimensiones a lo largo del eje C. Las capas adyacentes de la red supramolecular están unidos a través Interacciones $-Cl \cdots C3$ con una distancia de 3.5458 \AA entre los cationes de 3-bromoanilina y semiftalato inversamente relacionados.

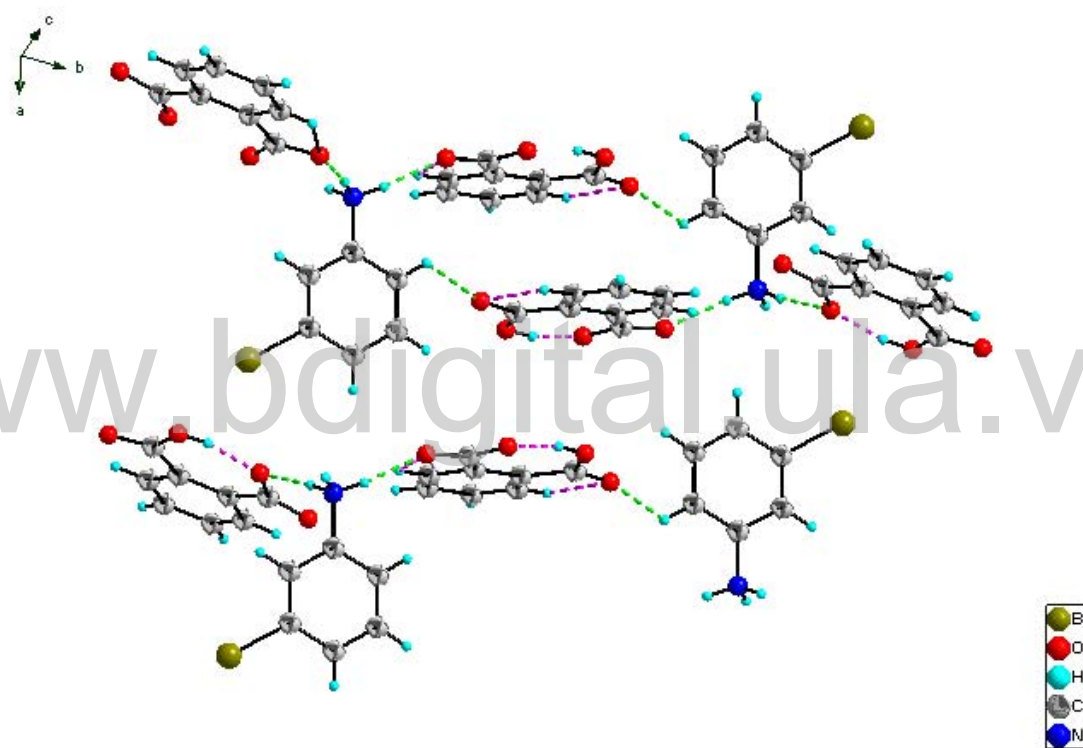


Figura IV. 8. Interacciones de enlace de hidrógeno que forman la red bidimensional de la sal AF-3BA.



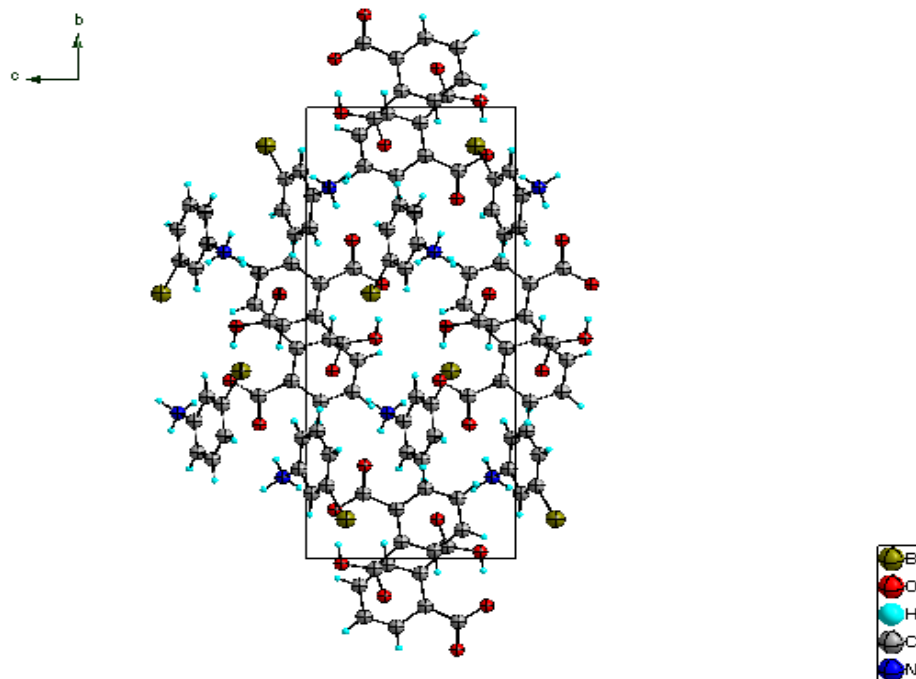


Figura IV. 9. Empaquetamiento cristalino de la sal AF-3BA a lo largo del eje a.

www.bdigital.ula.ve

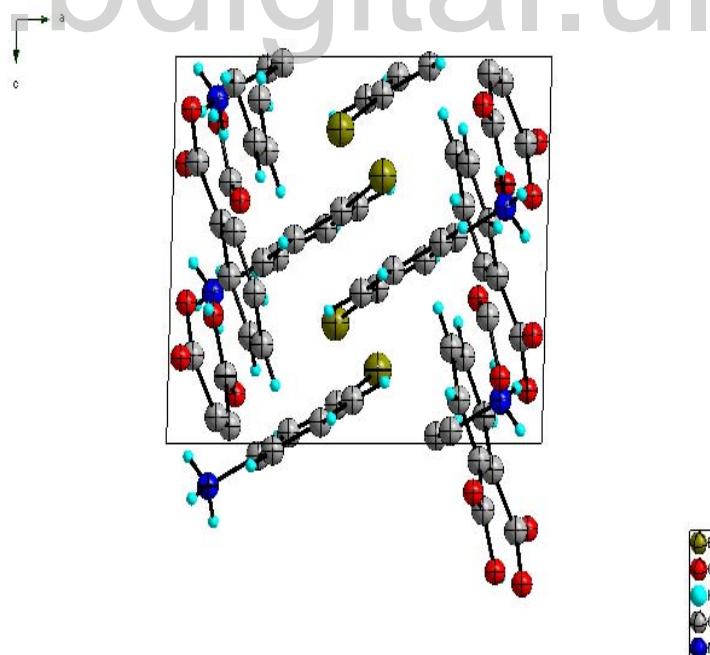


Figura IV. 10. Empaquetamiento cristalino de la sal AF-3BA a lo largo del eje b.



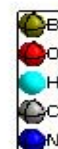
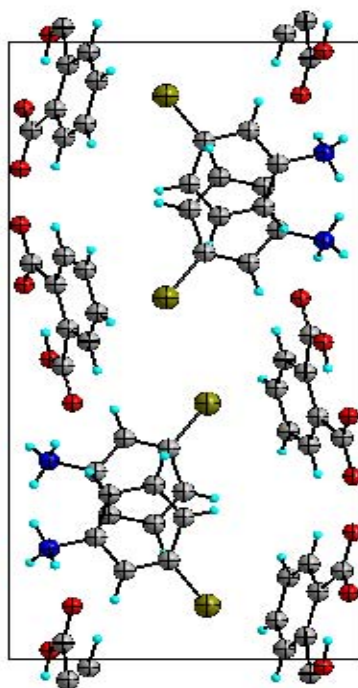


Figura IV. 11. Empaquetamiento cristalino de la sal AF-3BA a lo largo del eje c.

www.bdigital.ula.ve





Referencias.

Conley, R. (1979). *"Espectroscopía infrarroja"* (1 ed., Vol. 1). Madrid: Alhambra.

Liang, Z. P. (2011). 4-Bromoanilinium hydrogen phthalate. *Acta Crystallographica Section E*, 67, o1430.

Sivakumar, R. J. (2009). N—H...O and O—H...O hydrogen bonded supramolecular networks in 4-chloroanilinium, 2-hydroxyanilinium and 3-hydroxyanilinium hydrogen phthalates. *Acta Crystallographica. Section C*, 0108-2701.

Wade, L. (2004). *Química Orgánica*. Madrid: Pearson Educación, S. A.

www.bdigital.ula.ve





CAPÍTULO V.

***Análisis comparativo de los cristales multicomponentes
AF-3CA y AF-3BA en función de su isoestructuralidad.***





V.1. Isomorfismo.

El término isomorfismo que es proveniente del griego *iso-morfos*, cuyo significado se traduce como igual forma, ha generado diversas controversias en estructuras cristalinas desde que fue empleado por Mitscherlich en el año 1819. Esto puede atribuirse al hecho de que la palabra isomorfa se refiere sólo a las similitudes externas entre las sustancias cristalinas, es por esto que los motivos de ensamble idénticos o casi idénticos de sustancias orgánicas afines deben distinguirse por una terminología más apropiada

Entonces podemos definir a los cristales isomorfos como una característica morfológica que existe independientemente del estado cristalino. Sin embargo, para evitar confusiones, siempre que sea posible la palabra isomorfa se sustituye por su sinónimo isométrico (Alajos, László, & Gyula, 1993).

Por otra parte, para estimar el grado de isoestructuralidad se recomiendan dos descriptores: (a) el índice de similitud de las celdas unidad, y (b) el índice de isoestructuralidad.

(a) Índice de similitud de las celdas unidad (π): Además de las relaciones axiales similares y ángulos interaxiales, el movimiento interno de los parámetros de celda se puede estimar a través de la ecuación (13), donde a , b , c y a' , b' , c' son los parámetros de red ortogonalizados de los cristales relacionados:

$$\pi = (a + b + c)/(a' + b' + c') - 1 = 0 \quad (\text{Ecuación 13})$$

En el caso de que exista una gran similitud (π) es parcialmente cero (0).

(b) Índice de isoestructuralidad ($I_i(n)$): El índice de estructuralidad viene dado por la ecuación 14, que relaciona las diferencias de las distancias (ΔR_i) entre las coordenadas del cristal de los átomos idénticos no hidrógeno dentro de la misma sección de las unidades asimétricas de los cristales relacionados con el número de esas diferencias (n).

$$I_i(n) = \left[\left[\frac{\sum (\Delta R_i)^2}{n} \right]^{1/2} - 1 \right] \times 100 \quad (\text{Ecuación 14})$$

Vale la pena resaltar que $I_i(n)$ toma en cuenta tanto las diferencias en la geometría de las moléculas como las diferencias de posición causados por las operaciones de rotación y traslación. Además un ajuste total o parcial realizado por mínimos cuadrados fija las posiciones ocupadas por los átomos idénticos, resultando en diferentes superposiciones





de los cristales en estudio. Por su parte cuando se utilizan los valores refinados de (ΔR_i) en la ecuación 14, el nuevo índice de isoestructuralidad o también llamado índice de isometricidad molecular da como resultado una medida directa del grado de isomorfismo aproximado para las moléculas en estudio (Alajos, László, & Gyula, 1993).

Existe otra manera de definir las condiciones de isoestructuralidad que no depende de las coordenadas atómicas sino de los volúmenes ocupados en la celda unidad de los compuestos estudiados, esto se denomina **Índice de Isoestructuralidad Volumétrica**, que se define como la relación de porcentaje del volumen de superposición de las moléculas en las estructuras analizadas con el promedio de los correspondientes volúmenes moleculares y viene dado por la siguiente ecuación:

$$I_v = \frac{2V_\rho}{(V_1+V_2)} \times 100\% \quad (\text{Ecuación 15})$$

Donde V_1 y V_2 son los volúmenes de fragmentos comparados y V_ρ es la intersección de esos volúmenes. Como $(V_1 + V_2)/2$ es el volumen promedio, I_v también puede ser expresado como la proporción del solapamiento del volumen. Por lo tanto, se realiza un promedio implícito sobre las unidades asimétricas y los resultados dependerán del grado de similitud de las celdas unidad. Entonces si existen estructuras idénticas se obtendrá un I_v igual al 100% y si por el contrario no hay solapamiento el I_v será del 0%. Por otra parte si $V_1 \neq V_2$ el máximo teórico de I_v estará definido por la siguiente ecuación:

$$I_v^{max} = \frac{(2\min\{V_1, V_2\})}{(V_1+V_2)} \times 100\% \quad (\text{Ecuación 16})$$

Sabiendo que V_ρ no puede tener valores mayores que el menor valor de los volúmenes superpuestos (László & Alajos, 1999).

En el campo de la química supramolecular y de la ingeniería de cristales se dice que, dos estructuras isomorfas pueden generarse a partir de la preparación de dos síntesis distintas, creando dos estructuras cristalinas idénticas con características cristalográficas iguales.

Un buen ejemplo de este tipo de estructuras, donde se reportan 4 cristales multicomponentes de tipo sales que son aproximadamente isomorfos (Gilidewell, Low, & colaboradores, 2005). Para cada estructura cristalina, los iones están vinculados en láminas complejas unidas por una combinación de enlaces de hidrógeno de tipo O-H...O y N-H...O. Dentro de estas láminas, pueden identificarse dos subestructuras unidimensionales distintas, una cadena





de anillos de borde fusionado con un grafo del tipo $R_3^3(13)$, y una cadena de doble hélice con grafo de tipo $C_2^2(9)$.

Las cuatro estructuras cristalizan en el mismo sistema monoclinico con grupo espacial $C2/c$, y poseen valores similares de a, b y c con un $Z= 8$. En las figuras 18 a 21 se muestran las estructuras isomorfas.

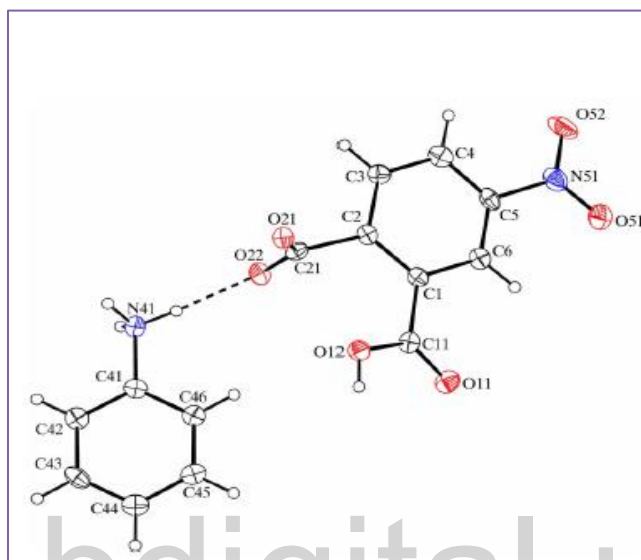


Figura V. 1. Estructura isomorfa con átomo de hidrógeno, respectivamente etiquetada, mostrando un enlace de hidrógeno intramolecular del tipo N-H...O.

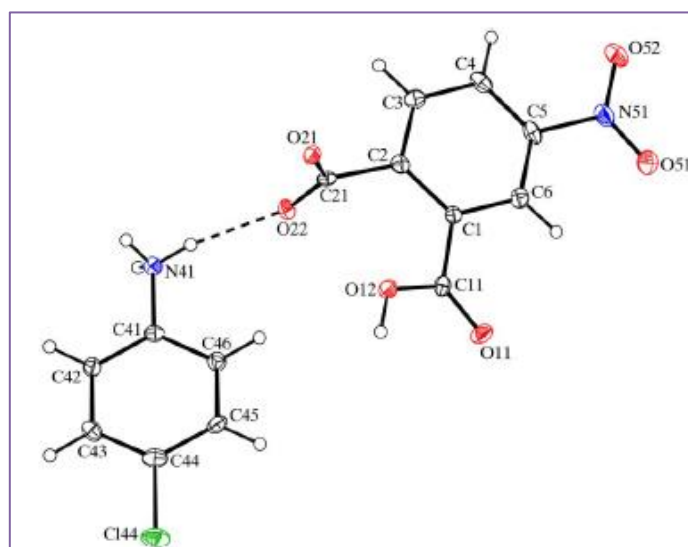


Figura V. 2. Estructura isomorfa de Cloro, respectivamente etiquetada con enlace de hidrógeno intramolecular del tipo N-H...O.



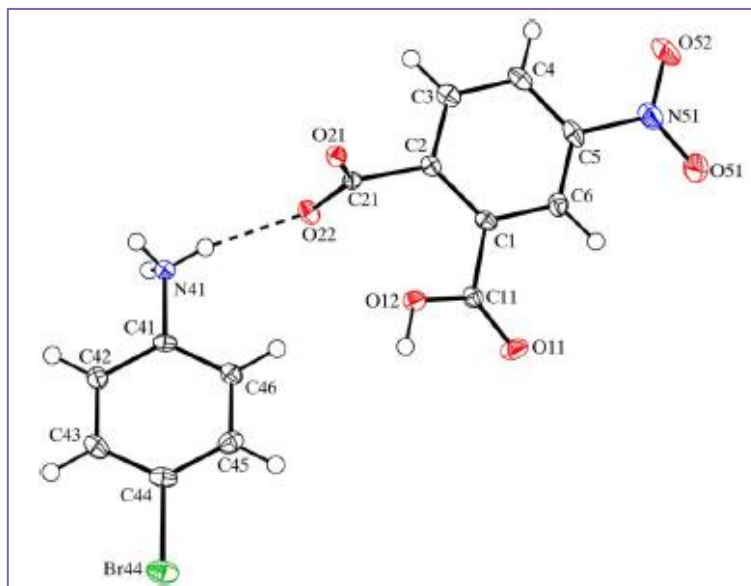


Figura V. 3. Estructura isomorfa con átomo de Bromo, respectivamente etiquetada, mostrando un enlace de hidrógeno intramolecular del tipo N-H...O.

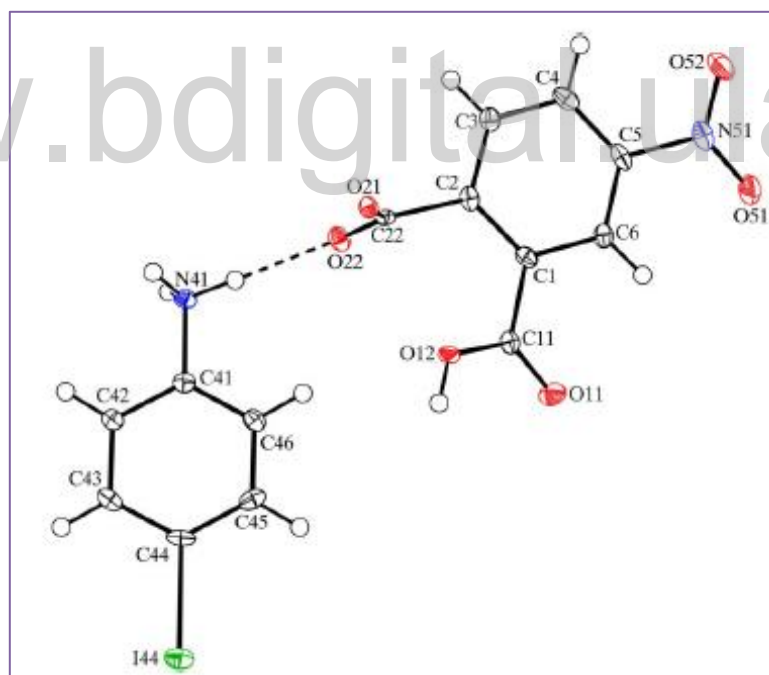


Figura V. 4. Estructura isomorfa de Iodo, respectivamente etiquetada con enlace de hidrógeno intramolecular del tipo N-H...O.





V.2. Cálculo del índice de isoestructuralidad de los cristales AF-3CA y AF-3BA.

En vista de las similitudes que presentan los compuestos reportados en los capítulos III y IV, decidimos realizar un estudio comparativo para ambas estructuras, en donde es necesario calcular parámetros que nos muestren el grado de similitud entre ellas.

Primero determinamos el índice de similitud de las celdas unidad por medio de la ecuación 13, este índice (llamado en mercury RMS ó descrito en la sección V.1 . π) puede ser calculado en el programa Mercury (**Buscar bibliografía**), el cual también permite superponer ambas estructuras. En la figura V.5, se observa el RMS calculado por mercury y las imágenes de superposición de las unidades asimétricas de los cristales multicomponentes AF-3CA y AF-3BA.

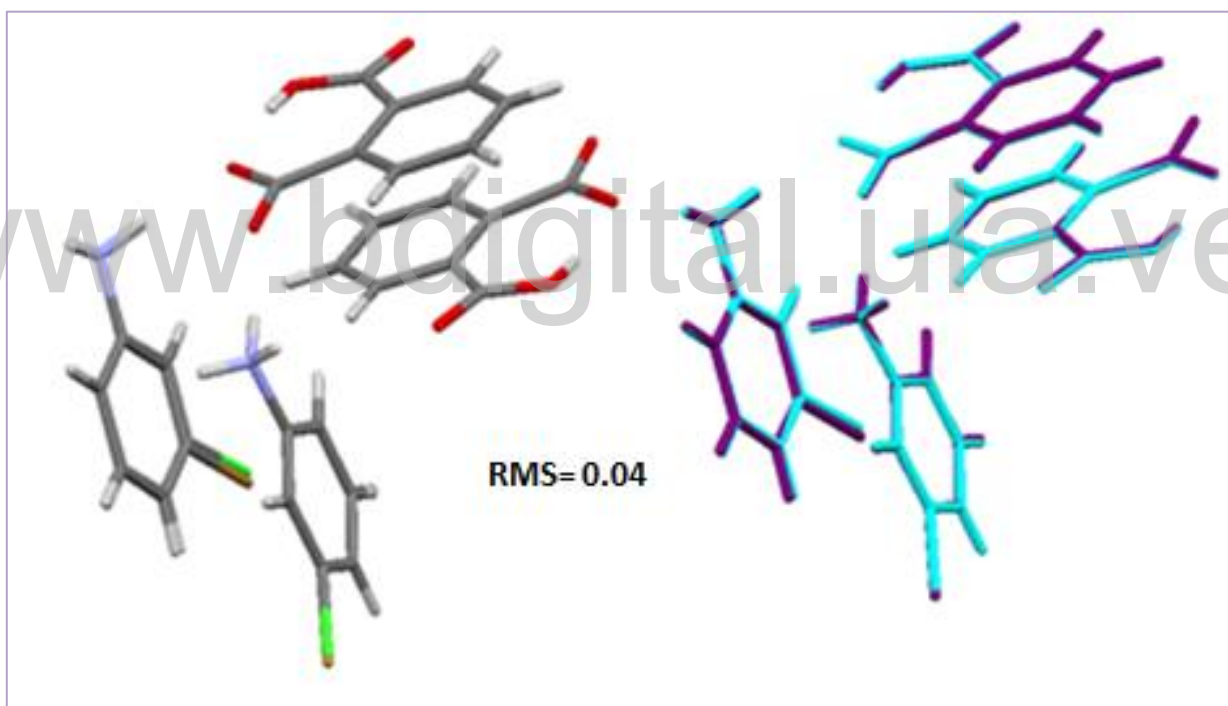


Figura V. 5. Índice de similitud de las celdas unidad calculado con el programa Mercury e imágenes superpuestas de la unidades asimétricas de las sales AF-3CA y AF-3BA.





Para determinar el índice de isoestructuralidad en función de las diferencias de las distancias de enlace, nos regimos por la ecuación n°14. Par ello se tomaron las distancias refinadas de los átomos no hidrógeno, dando un valor de n=20, luego se aplicó la ecuación n°14 y realizando el cálculo matemático dio un índice de isoestructuralidad de:

$$I_i(n) = \left[\frac{\sum(\Delta R_i)^2}{n} \right]^{1/2} - 1 \times 100 = 95.98\%$$

V.2. Cálculo del índice de isoestructuralidad Volumétrica de las celdas de los cristales multicomponentes AF-3CA y AF-3BA.

Como se ha descrito en la sección V.1, existe otra manera de estimar la isoestructuralidad de dos agregados supramoleculares. Se realiza utilizando las ecuaciones 15 y 16 por medio de un programa llamado isov creado por L. Fabian y A. Kalman (László & Alajos, 1999) , y el I procedimiento consiste en:

- ❖ colocar la carpeta del programa ejecutable en el disco C en conjunto con los archivos res de las estructuras en estudio, (Ambos archivos se han de llamar shelx1.res y shelx2.res).
- ❖ Una vez abierto el programa, en símbolo del sistema, debe escribir el siguiente comando: **isov.exe shelx1.res shelx2.res > result.out.**
- ❖ Se generara un archivo result.out el cual contiene el índice de isoestructuralidad volumétrico.

Para las estructuras AF-3CA y AF-3BA se calculó el índice de isoestructuralidad volumétrica dando un valor de **Iv(max)= 98.8%**.





V.4. Análisis comparativo de los cristales multicomponentes AF-3CA y AF-3BA en función de los índices de isoestructuralidad calculados.

Luego de lograr estimar los índices de isoestructuralidad es necesario comparar los resultados con los valores estimados en la bibliografía.

El índice de similitud de la celda unidad, que relaciona las posiciones atómicas ortogonalizadas, fue calculado por el programa Mercury, en donde arrojó un valor RMS de 0.04, este valor en la literatura establece que si la similitud entre las posiciones atómicas es muy grande, este valor debe ser cercano a cero (0), es decir que desde el punto de vista de las posiciones atómicas este valor es bastante aceptable debido a que se acerca al valor estipulado.

El índice de isoestructuralidad que relaciona las diferencias de las distancias de enlace en función de esas diferencias, fue calculado rigiéndonos por la ecuación 14, en donde implanta que si existe una diferencia mínima entre las distancias de los átomos no hidrógeno, este valor estará muy cercano a cero, y al realizar el cálculo, consideramos nuestro valor aceptable ya que se encuentra en un valor de 95.98%.

Por otro lado, el índice de isoestructuralidad volumétrico máximo, calculado con el programa **ISOV**, muestra resultados de $I_v(\max)$ de 98.8%; Al igual que el índice de isoestructuralidad que relaciona las diferencias de las distancias de enlace en función de las diferencias, este valor para ser aceptable y considerar un índice de isoestructuralidad alto debe ser cercano a 100% y en vista de que nos hemos acercado significativamente a los valores establecidos en la literatura, podemos decir que hemos llegado a unas conclusiones óptimas de isoestructuralidad.





Referencias.

Alajos, K., László, P., & Gyula, A. (1993). Classification of the Isostructurality of Organic Molecules in the Crystalline State. *Acta Cryst.*, *B49*, 1039-1049.

Gilidewell, C., Low, J., Skakle, T., & Wardell, J. (2005). "Supramolecular structures of four isomorphous anilinium 2-carboxy-4 nitrobenzoate salts: 4-X-C₆H₄NH₃⁺. C₈H₄NO₆ - (X= H,Cl, Br and I). *Acta. Cryst.*, *61*, 276-280pp.

László, F., & Alajos, K. (1999). Volumetric measure of isostructurality. *Acta Cryst.*, *B55*, 1099-1108pp.

László, F., & Alajos, K. (1999). Volumetric measure of isostructurality. *Acta Cryst.*, *B55*, 1099-1108.

www.bdigital.ula.ve





www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO VI.

Conclusiones





VI.1. Conclusiones.

1) Se sintetizaron cuatro cristales multicomponentes, mediante molienda y evaporación lenta de solvente, de los cuales se caracterizaron para este trabajo dos de ellos: el semi-ftalato de 3-cloroanilina (AF-3CA) y el semi-ftalato de 3-bromoanilina (AF-3BA).

2) Ambos compuestos se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) y difracción de rayos-X de monocristal.

3) El análisis por espectroscopia infrarroja permitió deducir la formación de los nuevos compuestos, mediante la comparación de los espectros obtenidos para los cristales multicomponentes con los espectros de los compuestos de partida, observando aparición, desaparición, desplazamiento o disminución de algunas bandas de absorción, atribuidas a la formación de enlaces de hidrógeno.

4) Por medio de la difracción de rayos-X de monocristal se determinó la estructura molecular y la disposición espacial de los átomos presentes en los compuestos sintetizados.

5) El cristal multicomponente AF-3CA presenta en su unidad asimétrica una molécula de ácido ftálico que se encuentra en forma aniónica (ion semifalato) y la 3-cloroanilina en forma catiónica, por lo que el compuesto es una sal. El nitrógeno de la anilina forma un enlace de hidrógeno del tipo $N-H\cdots O$ con los oxígenos de varias moléculas de semifalato, observados también en las sales reportadas con este ion. El empaquetamiento cristalino del ion semifalato, originan una cadena infinita, definida por la formación del dímero amida:ácido. Las moléculas de 3-cloroanilina se mantiene unidas por intreracciones del tipo $N-H\cdots O$, $C-H\cdots O$ y $O-H\cdots O$ formando heterosintones descritos por los grafos $R^4_6(16)$ quedando definida la estructura cristalina del compuesto, estabilizada en su mayoría por enlaces de hidrógeno del tipo $N-H\cdots O$, formados mediante homosintones y heterosintones originando una red infinita bidimensional que crece a lo largo del eje c .

6) El cristal multicomponente AF-3BA se puede describir estructuralmente de la misma manera que el AF-3CA dado que resultaron ser isomorfos.

7) En vista de la similitud de las estructuras estudiadas AF-3CA y AF-3BA, se realizó un estudio de isoestructuralidad, dando valores de confiabilidad aceptables los cuales describen una similitud de celdas unidad de 0.04, un índice de isoestructuralidad de 95.98% y un índice de isoestructuralidad volumétrica máxima del 98.8%.





8) Se puede concluir además que se lograron sintetizar dos agregados supramoleculares isomorfos.

www.bdigital.ula.ve

