Universidad de Los Andes
Facultad de Ciencias
Departamento de Química
Laboratorio de Cristalografía

Trabajo Especial de Grado

ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA Y MOLECULAR DEL CRISTAL MULTICOMPONENTE FORMADO ENTRE EL ÁCIDO TEREFTÁLICO Y LA 2-AMINOPIRIDINA

www.bdigital.ula.ve

Br. Mariana Serrano Guerrero
Tutor: Prof. Marilia Guillén G.
Cotutor: Prof. Asiloé J. Mora R.

Mérida, junio 2022

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Resumen.

En este trabajo se presenta el estudio de la estructura cristalina y molecular de la sal ácido tereftálico:2-aminopiridina en proporción 1:1 utilizando parámetros de síntesis (estequiometria, temperatura y disolvente) diferentes a los de la sal molecular ácido tereftálico:2-aminopiridina en proporción 1:2 reportado por Zaworotko *et al.* (2004). El estudio por difracción de rayos-X de muestra policristalinas, arrojó un patrón de difracción de polvo, en el cual se evidencia la obtención de una nueva fase cristalina sin restos de reactivos de partida y diferente a la sal molecular en proporción 1:2. El estudio por difracción de rayos-X de monocristal mostró que la sal molecular hidrogeno tereftalato de 2-aminopiridinio cristaliza en una celda triclínica con grupo espacial $P\bar{1}$ (No. 2) y parámetros de celda: a= 7.0404(7) Å, b= 9.406(10)Å, c = 9.7232(10)Å, α= 92.266(2)°, β= 107.965(2)° y γ= 107.002(2)°. La unidad asimétrica está conformada por un anión hidrógeno tereftalato y un catión 2-aminopiridinio no coplanares entre sí. El empaquetamiento cristalino de la sal molecular en proporción 1:1 se estabiliza por un enlace de hidrógeno del tipo O3—H8···O2 que da lugar a la formación de catámeros a lo largo del eje *b* descritos por el grafo *C(9)*, además de tres enlaces de hidrógeno del tipo N—H···O descritos por los grafos: *D(2)*, $R_4^2(8)$ y $C_2^2(13)$. También se encontraron dos interacciones de enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C—H···O que forman anillos en la diagonal [0-21], descritos con el grafo $R_4^2(8)$, esta última se identificó con la superficie de Hirshfeld en *dnorm*. Por otro lado, en el análisis de la superficie de Hirshfeld en *Shape index* de la sal molecular se encontró evidencia de dos interacciones del tipo C-H···π, además, el análisis de esta superficie en *Curvedness* permitió identificar dos regiones planas susceptibles a formar interacciones del tipo π···π. Todas estas interacciones contribuyen a un empaquetamiento eficiente con índice KPI de 72,1%.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I: Aspectos Generales 15

I.1 Química supramolecular 16

I.2 Ingeniería de cristales 21

I.3 Interacciones no covalentes 22

I.4 Interacciones electroestáticas 24

I.4.1 Interacción ion-ion 24

I.4.2 Interacciones ion-dipolo 24

I.4.3 Interacciones ion-dipolo inducido 25

I.5 Interacciones de van der Waals 25

I.5.1 Interacciones dipolo permanente – dipolo permanente (fuerzas de Keesom) 26

I.5.2 Interacciones dipolo permanente - dipolo inducido (fuerzas de Debye) 26

I.5.3 Interacciones entre dos dipolos instantáneos (Dispersión de London) 27

I.6 Interacciones π 27

I.7 Fuerzas hidrofóbicas 29

I.8 Enlace de hidrógeno 30

I.8.1 Definición del enlace de hidrógeno 30

I.8.2 Descripción Geométrica del enlace de hidrógeno 30

I.8.3 Definición energética del enlace de hidrógeno 33

I.9 Cristales Multicomponentes 34

I.9.1 Co-Cristales 36

I.9.2. Sales Moleculares 36

I.9.3 Solvatos 40

I.10 Ácido Tereftálico $C_8H_6O_4$ 40

I.11 2-aminopiridina $C_5H_6N_2$ 48

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

I.12 Planteamiento del problema 54
I.13. Hipótesis 55
I.14 Objetivos 55
I.14.1 Objetivo general 55
I.14.2 Objetos específicos. 55
I.15 Metodología 56
I.16 Referencias 57
CAPÍTULO II: Fundamentos teóricos de las técnicas de caracterización 66
II.1 Celda unidad y redes cristalinas 67
II.2 Elementos de simetría 69
II.2.1 Elementos de simetría puntual 69
II.2.1.1 Eje de Rotación (R) 69
II.2.1.2 Ejes de rotación-inversión ($\bar{R}$) 70
II.2.1.3 Plano de Reflexión (m) 70
II.2.1.4 Centro de inversión (i) 70
II.2.2 Elementos de simetría traslacional 71
II.2.2.1 Ejes helicoidales o Tornillo (Rn) 71
II.2.2.2 Planos de deslizamiento 71
II.3 Difracción de rayos-X en cristales 75
II.4 Ley de Bragg 77
II.5 Red recíproca y esfera de Ewald 79
II.6 Técnicas de difracción de rayos-X 81
II.6.1 Difracción de rayos-X en muestras policristalinas 81
II.6.2 Difracción de rayos-X de cristal único 83
II.7 Determinación estructural 85

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

II.7.1 Factores de estructura y el problema de las fases 85

II.7.2 Métodos directos para la resolución de estructuras cristalinas 86

II.7.3 Refinamiento estructural a través de mínimos cuadrados en SHELXL 87

II.8 Análisis de superficies de Hirshfeld 90

II.9 Referencias 95

CAPÍTULO III: Caracterización y estudio estructural del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1) 99

III.1 Síntesis y cristalización 100

III.2 Difracción de rayos-X en muestras policristalinas 100

III.3 Determinación y refinamiento estructural del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina mediante difracción de rayos-X en monocristal 103

III.3.1 Selección del cristal 103

III.3.2 Determinación y refinamiento de la estructura 104

III.4 Referencias 118

CAPÍTULO IV: Análisis de la estructura molecular y empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1) 119

IV.1 Estudio de la estructura molecular del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1) 120

IV.1.2 Análisis de la disposición espacial de las moléculas que componen el cristal multicomponente ácido tereftálico:2-aminopiridina 126

IV.2 Análisis del empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio 127

IV.2.1 Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio 127

IV.2.2 Análisis de las interacciones π-π en el empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio 134

IV.3 Análisis de las Superficies de Hirshfeld de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio 136

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

IV.4 Comparación del empaquetamiento cristalino de la sal molecular formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 con la sal molecular reportada en proporción 1:2 (LAPMUL)..... 145

IV.5 Referencias..... 148

CAPÍTULO V: Conclusiones..... 151

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO I: Aspectos Generales 15

Figura I.1. Estructura supramolecular: molécula del ADN 16

Figura I.2. Relación entre la química molecular y la química supramolecular 17

Figura I.3. Representación esquemática de la formación de una supermolécula 18

Figura I.4. Diferencia Cavitato y Clatrato 20

Figura I.5. Ensamble supramolecular de la estructura cristalina del compuesto (Z)-5-etiliideno -2-tiohidantoína 20

Figura I.6. Ejemplos de sintones supramoleculares: a) Homosintones (dímeros ácido-ácido y amida-amida); b) Heterosintones (dímeros ácido-piridina, amida-piridina, ácido-amida, amida-N-óxido) 22

Figura I.7. Clasificación de las fuerzas intermoleculares y energías relativas de los diferentes tipos de interacciones no covalentes 23

Figura I.8. Enlace iónico en el cloruro de sodio 24

Figura I.9. Interacción ion-dipolo en una solución acuosa de NaCl, los iones Na+ y Cl- están rodeados de moléculas de agua 25

Figura I.10. Inducción de polaridad de un ion cloruro sobre el hexano apolar 25

Figura I.11. Atracciones dipolares en un cristal 26

Figura I.12. Representación esquemática de la atracción dipolo-dipolo. 26

Figura I.13. Ilustración de la fuerza de atracción tipo Debye. 26

Figura I.14. Fuerzas de dispersión de London, atracción entre moléculas de etano. 27

Figura I.15. Geometrías de las interacciones π. (a) interacción catión- π (b) interacción anión- π, (c) ordenamiento cara-cara y (d) ordenamiento borde–cara. 28

Figura I.16. Estructuras supramoleculares originadas a partir de las fuerzas hidrofóbicas. 29

Figura I.17. Parámetros geométricos φ, d, D, θ y r para el enlace de hidrógeno. 30

Figura I.18. (a) Superposición del radio de van der Waals entre dos moléculas de agua. (b) Perfil de energía en función de la distancia para una interacción bimolecular. 32

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Figura I.19. Geometrías de enlaces de hidrógeno: (a) lineal; (b) inclinado; (c) donador bifurcado; (d) aceptor bifurcado; (e) donador trifurcado; (f) tres aceptores bifurcados. Un enlace de hidrógeno con tres átomos aceptores es raramente encontrado, por impedimento estérico 32

Figura I.20. Enlace de hidrógeno intramolecular del equilibrio ceto-enólico..... 33

Figura I.21. Esquema de fuerzas de enlace de hidrógeno donde se muestra las tres situaciones extremas de energías..... 34

Figura I.22. Diagrama de clasificación de cristales multicomponentes. 35

Figura I.23. Ejemplo de un co-cristal formado por un ácido carboxílico y una piridina, unidos por enlaces de hidrógeno 36

Figura I.24. Estructura de una sal molecular formada entre ácido carboxílico y piridina unidos por interacciones de enlaces de hidrógeno e interacciones ion-ion..... 37

Figura I.25. (a) Representación estructural del ácido tereftálico y su reacción (b). ... 41

Figura I.26. Ionización del ácido carboxílico..... 41

Figura I.27. Disociación del ácido tereftálico 42

Figura I.28. Ensamble molecular de ácidos carboxílicos, ilustrando los patrones de enlace (a) dímero y (b) catámero 42

Figura I.29. Esquema de la búsqueda y resultados de cristales multicomponentes del ion tereftalato..... 44

Figura I.30. (a) Representación estructural de la 2-aminopiridina. (b) Reacción de Chichibabin para la formación de2-aminoporidina 49

Figura I.31. Momento dipolar y enlaces por puente de hidrógeno de aminas 50

Figura I.32. Esquema de la búsqueda y resultados de cristales multicomponentes de la 2-aminopiridina 51

CAPÍTULO II: Fundamentos teóricos de las técnicas de caracterización 66

Figura II.1. (a) Conjunto de puntos que conforman la red cristalina. (b) Celda unidad y parámetros de celda..... 68

Figura II.2. Representación esquemática de la construcción de un cristal. 69

Figura II.3. Representación perpendicular de los ejes de rotación de orden: 2, 3, 4 y 6 70

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Figura II.4. Eje de rotación inversión de orden 4 70

Figura II.5. Plano de reflexión. 70

Figura II.6. Centro de inversión equivalente a 1 71

Figura II.7. Ejes helicoidales o de tornillo 2_1 71

Figura II.8. Plano de deslizamiento 72

Figura II.9. Las 14 redes de Bravais 74

Figura II.10. Representación esquemática de la difracción de rayos-X en cristales. . 76

Figura II.11. Expansión de un frente de ondas luego de hacer incidir un haz de rayos-X 76

Figura II.12. Funcionamiento interno del difractrómetro de rayos-X. 77

Figura II.13. Representación geométrica de la difracción de rayos-X en un cristal. . . 78

Figura II.14. (a) Definición del vector recíproco. (b) Relación de la celda unidad representada en el espacio real y reciproco 80

Figura II.15. Esfera de Ewald. 81

Figura II.16. Conos de difracción producidos por una muestra policristalina plana . . . 82

Figura II.17. Geometría Bragg-Brentano θ/2θ de un difractómetro convencional. 82

Figura II.18. Patrones de polvo de polimorfos conformacionales de ácido 4-metilhipúrico: el polimorfo I cristaliza en una celda ortorrómbica con grupo espacial P212121 y el polimorfo II cristaliza en una celda monoclínica con grupo espacial P21/c. 83

Figura II.19. Geometría de un Goniómetro de cuatro círculos. 85

Figura II.20. Representación de las distancias di y de en la superficie de Hirshfeld en dnorm la 2-aminopiridina. 92

Figura II.21. Representación de los sitios de mayor y menor densidad electrónica en la superficie de Hirshfeld en Shape index de la picolinamida. 93

Figura II.22. Identificación de regiones planas y de curvatura positiva en la superficie de Hirshfeld en Curvedness del ácido 4-bromohipúrico. 94

CAPÍTULO III: Caracterización y estudio estructural del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1) 99

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Figura III.1. Reacción entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina para formar hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 100

Figura III.2. Patrón de difracción de la muestra policristalina de ácido tereftálico y 2-aminopiridina. 101

Figura III.3. Superposición de los patrones de difracción de rayos-X de la muestra policristalina de ácido tereftálico y 2-aminopiridina y los reactivos de partida. 102

Figura III.4. Superposición de los patrones de difracción de rayos-X de la muestra policristalina en estudio y de la sal molecular ácido tereftalico: 2- aminopiridina en proporción 1:2 (LAPMUL). 103

Figura III.5. Imagen del cristal multicomponente hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridina utilizado para el experimento. 104

Figura III.6. Archivo .ins 105

Figura III.7. Parte del mapa de densidad electrónica visto mediante el archivo.lst . 107

Figura III.8. Parte de los datos generados en el archivo .lst para interpretar el mapa de densidad electrónica para el átomo 4. 107

CAPÍTULO IV: Análisis de la estructura molecular y empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1) 119

Figura IV.1. Unidad asimétrica de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 120

Figura IV.2. Intercepción entre los planos del anillo de la sal molecular ácido tereftálico: 2-aminopiridina. 127

Figura IV.3. Ejemplo de algunos grafos empleados para la descripción de enlaces de hidrógeno. 129

Figura IV.4. Vista en el plano cb del empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. Se identifican los grafos D(2), R_4^2 (8), C(9) y C_2^2 (13). 131

Figura IV.5. Enlace de hidrógeno tipo N2—H5•••O1 descrito por el grafo D(2) que une iones hidrógeno tereftalato y 2-aminopiridinio en la sal molecular en estudio. 132

Figura IV.6. Representación del grafo C(9) que se extiende a lo largo del eje b de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 132

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Figura IV.7. Representación del grafo R_4^2 (8) de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 133

Figura IV.8. Representación del grafo C_2^2 (13) de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 133

Figura IV.9. Presentación gráfica de los parámetros utilizados para la descripción del apilamiento de las interacciones π- π 134

Figura IV.10. (a) Interacción Cg1•••Cg1. (b) Interacción Cg2•••Cg2 de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 136

Figura IV.11. Superficies de Hirshfeld en dnorm, Shape index y Curvedness de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 137

Figura IV.12. Superficies de Hirshfeld en dnorm, de la sal molecular ácido tereftálico: 2-aminopiridina. 138

Figura IV.13. Enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C-H•••O, destacando los enlaces C13-H13•••O2 y C13-H13•••O3. 139

Figura IV.14. Grafo R_4^4 (14) formado por los enlaces C13-H13•••O3 y N1-H1•••O4. 139

Figura IV.15. Superficies de Hirshfeld en Shape index de la sal molecular de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 141

Figura IV.16. Superficies de Hirshfeld en Curvedness de la sal molecular de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 142

Figura IV.17. Interacciones C-H•••Cg e interacciones π••π de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. 142

Figura IV.18. Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes de la sal molecular ácido tereftálico: 2-aminopiridina. 144

Figura IV.19. Representación del espacio ocupado de la celda unidad de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio con las esferas de Van der Waals 145

Figura IV.20. Unidad asimétrica y etiquetado de cada átomo para la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina (a) proporción 1:1 (Cristal en estudio) y (b) proporción 1:2 (LAPMUL) 146

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Figura IV.21. Empaquetamiento cristalino de la sal molecular formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina (a) proporción 1:1 (Cristal en estudio) y (b) proporción 1:2 (LAPMUL)..... 147

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO I: Aspectos Generales 15

Tabla I.1. Estudio de pka en cristales multicomponentes sintetizados en el Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias. 39

Tabla I.2. Propiedades fisicoquímicas del ácido tereftálico 41

Tabla I.3. Estructuras polimórficas del ácido tereftálico 45

Tabla I.4. Cristales multicomponentes de ácido tereftálico con pérdida de un protón 46

Tabla I.5. Cristales multicomponentes de ácido tereftálico con pérdida de dos protones 47

Tabla I.6. Cristales multicomponentes de ácido tereftálico neutro (en forma de co-cristal) 48

Tabla I.7. Propiedades fisicoquímicas de la 2-aminopiridina 49

Tabla I.8. Estructura cristalina de 2-aminopiridina 51

Tabla I.9. Cristales multicomponentes de 2-aminopiridina en su forma catiónica (sal molecular) 52

Tabla I.10. Cristales multicomponentes de 2-aminopiridina en forma neutra (co-cristal) 53

Tabla I.11. Estructuras cristalinas que involucran el cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina 54

CAPÍTULO II: Fundamentos teóricos de las técnicas de caracterización 66

Tabla II.1. Sistemas cristalinos 73

CAPÍTULO III: Caracterización y estudio estructural del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1) 99

Tabla III.1. Reporte de las condiciones experimentales 100

Tabla III.2. Distancias de enlaces referenciales reportadas para compuestos orgánicos 108

Tabla III.3. Etapas de refinamiento estructural 109

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.4. Datos cristalográficos y condiciones experimentales obtenidos en el estudio del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina a través de difracción de rayos-X de cristal único 112

Tabla III.5. Coordenadas atómicas y factores de desplazamiento isotrópicos de los átomos no-hidrógeno del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1 113

Tabla III.6. Parámetros de desplazamientos isotrópicos y posiciones de átomos de hidrógeno del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1 113

Tabla III.7. Parámetros de desplazamientos anisotrópicos del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1 114

Tabla III.8. Distancias de enlace (Angstrom) del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1 115

Tabla III.9. Ángulos de enlace (Grados) del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1 116

Tabla III.10. Ángulos de torsión (Grados) del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1 117

CAPÍTULO IV: Análisis de la estructura molecular y empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1) 119

Tabla IV.1. Distancias de enlaces del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina proporción 1:1 121

Tabla IV.2. Comparación de distancias del ion hidrógeno tereftalato (HTF-) con respecto al promedio de distancias de las estructuras reportadas en la base de datos para el anión (32 reportes), para el ácido tereftálico neutro (TF, 83 reportes) y para el ion tereftalato (TF-2) de la sal molecular tereftalato de 2-aminopiridinio 1:2 123

Tabla IV.3. Comparación de distancias del ion 2-aminopiridinio (2AP+) con respecto al promedio de distancias de las estructuras reportadas en la base de datos para el catión (141 reportes), para la 2-aminopiridina en forma neutra (2AP, 22 reportes) y para el ion 2-aminopiridinio (2AP+) de la sal molecular tereftalato de 2-aminopiridinio 1:2 124

Tabla IV.4. Parámetros geométricos y simetría de los enlaces de hidrógeno presentes en la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-amininopiridina 130

Tabla IV.5. Interracciones π···π de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio 135

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla IV.6. Geometria de las interacciones C-H···π de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio 140

Tabla IV.7. Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld de la sal molecular ácido tereftálico: 2-aminopiridina 143

Tabla IV.8. Comparación de condiciones de síntesis, parámetros de celda y patrones de enlace de hidrógeno de la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 (en estudio) con la sal molecular reportada en proporción 1:2 (LAPMUL)..... 148

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

www.bdigital.ula.ve

Capítulo I

Aspectos Generales

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

I.1. Química Supramolecular.

La Química Supramolecular, comúnmente definida como “la química de los ensambles moleculares y de los enlaces intermoleculares” o “la química más allá de las moléculas”,[1] es un campo multidisciplinario que se ocupa de estudiar las “entidades supramoleculares” o “supermoléculas”, con el objetivo de desarrollar sistemas químicos altamente complejos a partir de componentes que interactúan mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.[2]

En este sentido, las entidades supramoleculares son un conjunto de moléculas unidas por interacciones no covalentes. Así como las moléculas individuales, las entidades supramoleculares se caracterizan tanto por el arreglo espacial de sus componentes (su arquitectura o superestructura), como por la naturaleza de los enlaces intermoleculares que mantienen unidos a sus componentes, lo que permite conocer propiedades estructurales, conformacionales, termodinámicas, cinéticas y dinámicas.[2]

www.bdigital.ula.ve

Esta disciplina surge como una herramienta para el diseño controlado de nuevos sistemas, con importantes aplicaciones en biología, física y ciencia de materiales. Un ejemplo de estructuras supramoleculares son las cadenas doble hélice de ADN, mostrada en la figura I.1, que posee un proceso de replicación debido a los enlaces de hidrógeno que mantienen unidas las dos hebras del ADN.[3]

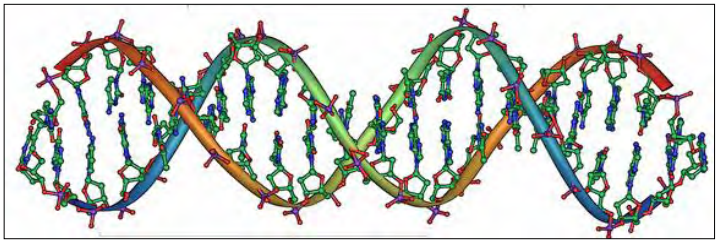


Figura I.1. Estructura supramolecular: molécula del ADN.[4]

Entre las interacciones intermoleculares que juegan un papel fundamental en la química supramolecular, se encuentra el enlace de hidrógeno, que representa la interacción

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

direccional más confiable, y es considerado un elemento fundamental para el reconocimiento molecular y en "Ingeniería de Cristales".[5] Sin embargo, las fuerzas intermoleculares son, en general, más débiles que los enlaces covalentes, por lo que las especies supramoleculares son termodinámicamente menos estables, cinéticamente más débiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas.[2] En la figura I.2 se representa esquemáticamente la relación entre la química molecular y la química supramolecular en términos de estructura y función.

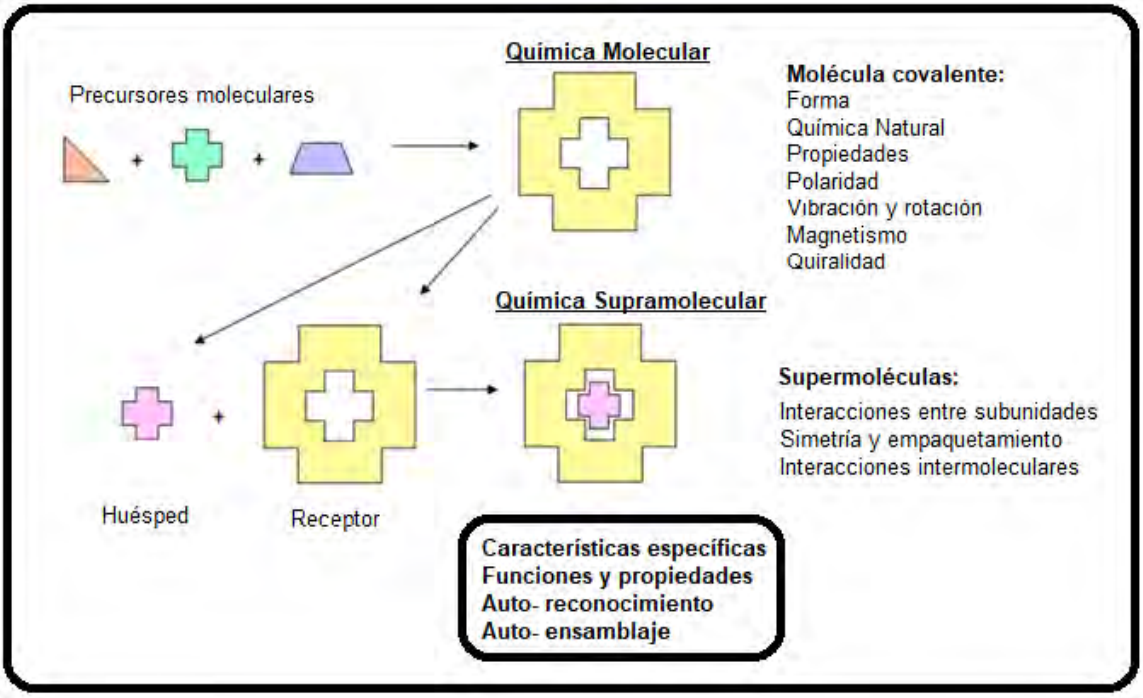


Figura I.2. Relación entre la química molecular y la química supramolecular.[6]

Originalmente, la química supramolecular se definió en términos de la interacción no covalente entre una molécula "huésped" y una "anfitrión", tal como se muestra en la figura anterior. Sin embargo, esta definición se ha ampliado al reconocimiento molecular y "autoprocesos", tales como, el autoensamblaje y la autoorganización, estrechamente relacionadas para la comprensión y diseño de sistemas supramoleculares.[6]

El reconocimiento molecular es la capacidad que tienen las moléculas de reconocerse entre sí, en términos de energía del enlace no covalente y de la selección de un sustrato y su receptor, permitiendo así ver la asociación de dos entidades químicas por la

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

existencia de interacciones basadas en la afinidad entre ambos en cuanto a forma, tamaño, conformación, polaridad y fuerzas intermoleculares.[7]
Por otra parte, el autoensamblaje se define como la asociación espontánea y reversible de entidades pequeñas en condiciones de equilibrio, para la formación de agregados estables y perfectamente estructurados.[8]

Basados en estos términos, la Química Supramolecular se encarga del estudio de dos áreas parcialmente solapadas entre sí y que se describen a continuación:

1. Las supermoléculas: son compuestos formados por dos o más moléculas o iones, unidos por fuerzas electrostáticas no covalentes, que mantienen una relación estructural única.[9] La unión de estos componentes sigue los principios de reconocimiento molecular, por ejemplo, un receptor y un sustrato, donde la unión de dichos elementos recibe el nombre de complejo anfitrión-huésped, como se representa esquemáticamente en la figura I.3.[2]

www.bdigital.ula.ve

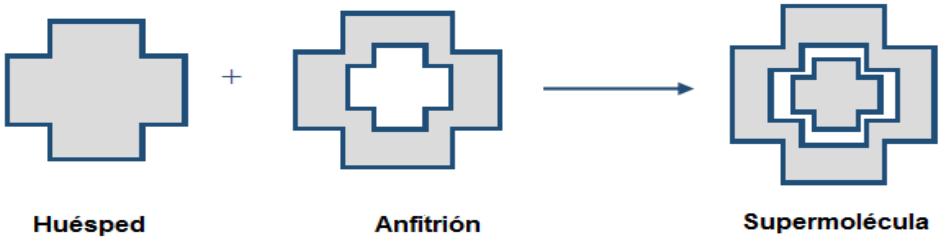


Figura I.3. Representación esquemática de la formación de una supermolécula.[10]

El anfitrión se define como la entidad molecular que posee sitios de unión convergentes (bases de Lewis, donadores de enlaces de hidrógeno, etc) y el huésped posee sitios de unión divergentes (cationes metálicos, ácidos de Lewis, aceptores de enlace de hidrógeno, haluros, etc). En consecuencia, un sitio de enlace se define como la región del anfitrión o huésped, capaz de formar una interacción no covalente.[1]

Según la definición del complejo anfitrión–huésped, una supermolécula presenta las siguientes características:[9]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

- Las supermoléculas son un complejo molecular altamente estructurado de al menos un anfitrión y un huésped.
- Las estructuras altamente organizadas se producen sólo por medio de múltiples sitios de unión.
- La relación anfitrión-huésped involucra un arreglo complementario en los sitios de unión.
- Los complejos moleculares están unidos generalmente por enlaces de hidrógeno, par iónico, por interacciones de ácidos-π a bases-π, enlaces metal-ligando o por fuerzas atractivas de van der Waals.
- Generalmente el anfitrión es una molécula o agregado grande con cavidades, tal como una enzima o compuestos cíclicos; el huésped puede ser un catión, un simple anión inorgánico o una molécula más compleja, como una hormona o un neurotransmisor.[9]

Uno de los primeros complejos anfitrión-huésped estudiado en el reconocimiento molecular para representar los componentes o bloques de construcción en los sistemas supramoleculares es el “clatrato”. Este término (en latín clathratus, que significa “encerrados por barrotes de una reja”) fue introducido por H. M. Powell en 1948 para describir este tipo de complejo de inclusión, y se dividen en dos grandes clases de acuerdo a la relación relativa entre el anfitrión y el huésped. En la primera, la molécula “anfitrión” posee cavidades intramoleculares (especies conocidas como cavitandos), que al unirse con un huésped genera un complejo denominado cavitato, que existe tanto en solución como en estado sólido. En la segunda clase de complejos de inclusión, el anfitrión presenta cavidades extramoleculares que se forman por la unión de dos o más moléculas anfitrionas. Estas cavidades se denominan clatrandos que asociados con el huésped origina las supermoléculas conocidas como clatratos.[1] En la figura I.4. se logra visualizar la diferencia entre cavitato y clatrato.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

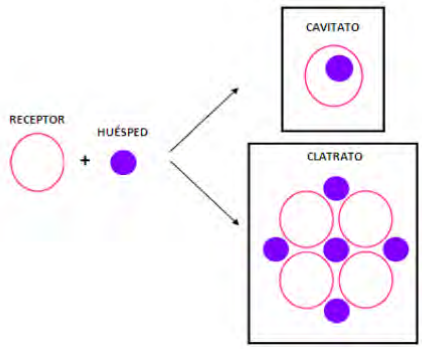


Figura I.4. Diferencia Cavitato y Clatrato.[3]

2. Los ensambles supramoleculares: son entidades polimoleculares, que resultan de la asociación 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.[2] Algunos ejemplos de estructuras supramoleculares incluyen: cristales, membranas, micelas, cadenas de ADN, proteínas, películas, entre otros. En la figura I.5 se puede observar el empaquetamiento cristalino de Z)-5-etiliideno -2-tiohidantoína como un ejemplo de ensamble molecular.

www.bdigital.ula.ve

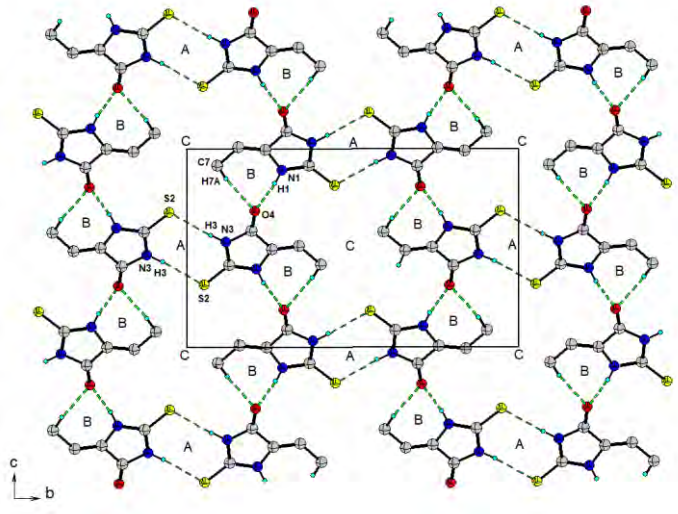


Figura I.5. Ensamble supramolecular de la estructura cristalina del compuesto (Z)-5-etiliideno -2-tiohidantoína.[11]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

El estudio de los principios de la química supramolecular permite diseñar estructuras supramoleculares con características arquitectónicas funcionales deseadas.[12] En este sentido, un cristal puede considerarse una estructura supramolecular, donde un fragmento de materia de magnitudes macroscópicas definidas contiene millones de moléculas enlazadas entre sí por interacciones no covalentes en un arreglo regular y periódico. Mientras que la cristalización es, por definición, un proceso de auto-ensamblaje en el sentido de que los componentes, bien sea átomos, iones o moléculas, se encuentran y reconocen mutuamente, generalmente en solución, y se juntan tan cerca como sea posible a su orientación óptima en el tiempo disponible, según sus propiedades intrínsecas, estéricas y electrónicas.[13]

I.2. Ingeniería de cristales.

En 1981, se define la ingeniería de los cristales como el entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y utilizando esta comprensión para el diseño de nuevos solidos con propiedades físicas y químicas particulares,[14] siendo esta característica lo que la hace de gran interés para la síntesis de nuevos materiales en áreas como: química orgánica, química inorgánica, catálisis y ciencia de materiales[15]. El objetivo principal de la ingeniería de cristales es el diseño y construcción de estructuras cristalinas, que derivan de una comprensión de las interacciones intermoleculares que prevalecen en los sólidos moleculares.

www.bdigital.ula.ve

El interés científico hacia la ingeniería de los cristales se debe a que es un medio para el desarrollo de dispositivos sofisticados y permite controlar el auto- ensamblaje y reconocimiento molecular, así como también, es capaz de resolver los problemas fundamentales de la nucleación y el crecimiento de cristales, permitiendo diseñar y construir la estructura del cristal con funciones específicas en cuanto a reactividad química, propiedades ópticas, magnéticas o eléctricas, o aún la capacidad de absorber dentro del cristal otra molécula pequeña.[14]

La química supramolecular y la ingeniería de cristales involucran el acoplamiento cooperativo de bloques de construcción supramoleculares, a través de ciertos motivos

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

denominados sintones.[16] Un sintón se define como las unidades estructurales dentro de supermoléculas que se pueden formar y autoensamblar por operaciones sintéticas concebibles bajo el control de interacciones intermoleculares. Existen dos tipos de sintones supramoleculares: los homosintones, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales idénticos auto-complementarios (figura I.6.(a)) y los heterosintones, aquellos que están compuestos por grupos funciónales diferentes pero complementarios (figura I.6.(b)).[17] Los sintones supramoleculares exhiben un patrón molecular determinado por interacciones propias y tienden a cristalizar en arreglos específicos favorecidos energéticamente hasta la formación de las supermoléculas; además, permiten predecir la disposición espacial entre dos o más moléculas de un sistema.[16]

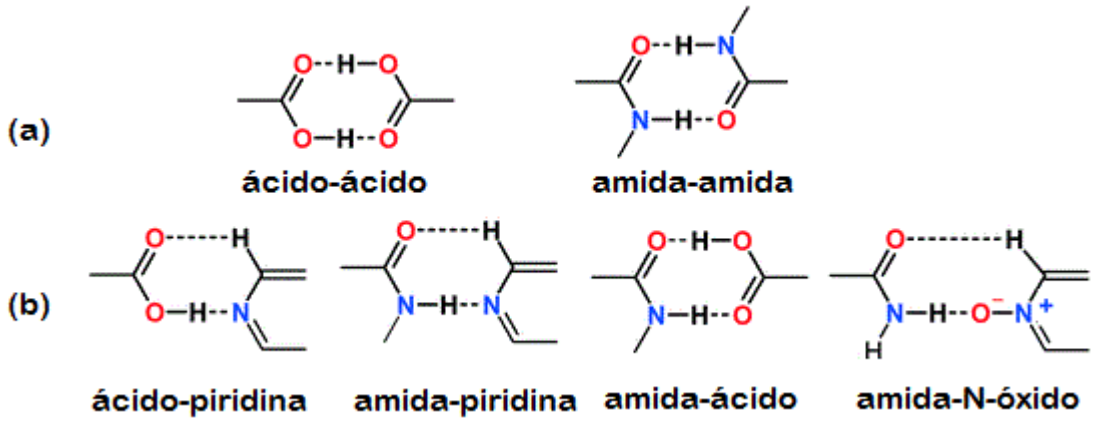


Figura I.6. Ejemplos de sintones supramoleculares: a) Homosintones (dímeros ácido-ácido y amida-amida); b) Heterosintones (dímeros ácido-piridina, amida-piridina, ácido-amida, amida-*N*-óxido).[18]

I.3. Interacciones no covalentes.

Las interacciones no covalentes o interacciones supramoleculares son las fuerzas que unen a las moléculas. Estas fuerzas se clasifican de acuerdo a la polaridad y naturaleza de las moléculas que están interactuando y los elementos que las conforman. Son débiles con respecto al enlace covalente que une átomos para formar moléculas. El término “no covalente” incluye un amplio rango de atracciones y repulsiones.[19] Se pueden distinguir diferentes tipos de interacciones intermoleculares o interacciones no covalentes con diferentes grados de fuerza y direccionalidad; estas interacciones se

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

catalogan como: fuerzas electrostáticas (ion-ion, ion-dipolo, ion-dipolo inducido), fuerzas de van der Waals (dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de dispersión de London), interacciones π, efectos hidrofóbicos y enlaces de hidrógeno.[3] En la figura I.7 se muestra un esquema de clasificación de las interacciones intermoleculares.

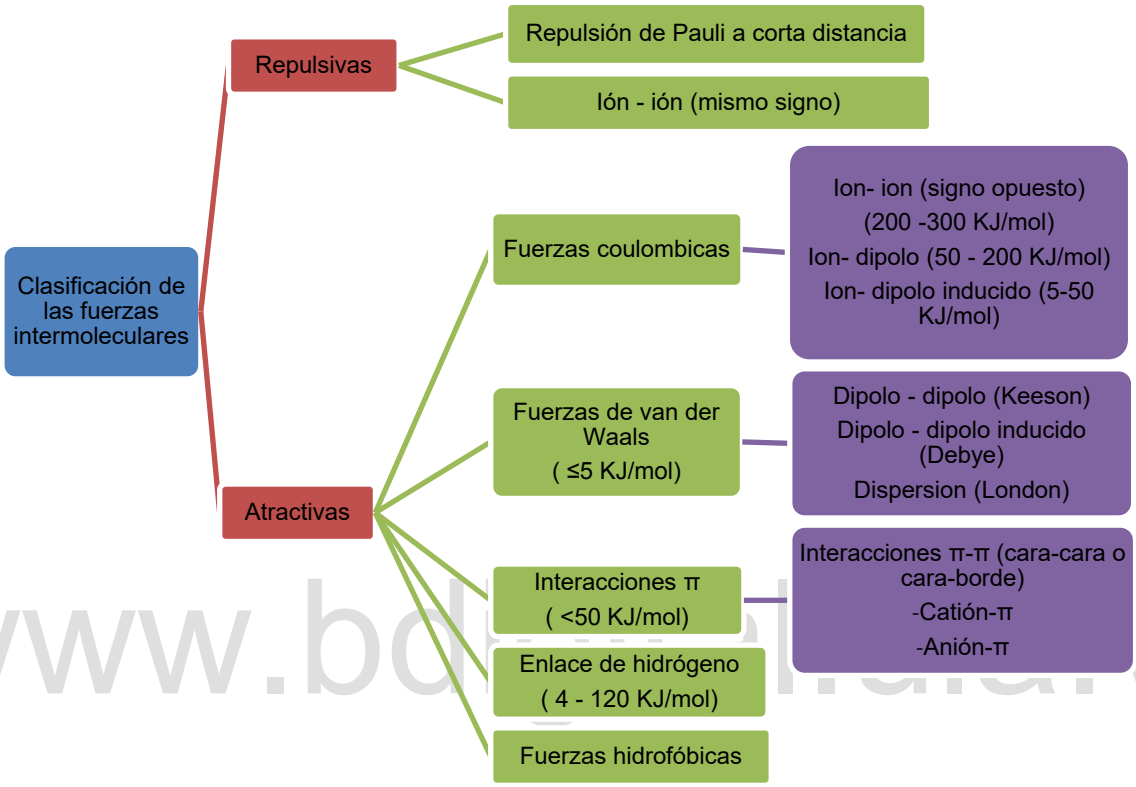


Figura I.7. Clasificación de las fuerzas intermoleculares y energías relativas de los diferentes tipos de interacciones no covalentes.[3]

La química supramolecular se basa en la combinación de un gran número de estas interacciones débiles, dando origen a la llamada “cooperatividad” para poder formar especies estables. La energía de muchas de las interacciones no-covalentes usadas en la química supramolecular van desde los 2 kJ/mol en las fuerzas de dispersión, de 4 a 120 kJ/mol para el enlace de hidrógeno, hasta aproximadamente 250 kJ/mol para una interacción ion-ion, notablemente menor que la energía típica de un enlace covalente que oscila entre 150 a 450 kJ/mol para enlaces sencillos.[20]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

I.4. Interacciones electrostáticas.

I.4.1. Interacción Ion-ion.

Este tipo de interacción de naturaleza coulómbica se manifiesta cuando están en contacto dos especies con cargas netas opuestas, ocurren a nivel catión-anión, que tienden a formar una unión electrostática, lo que dependerá en gran medida de la electronegatividad de los elementos constitutivos. Se considera la más fuerte de todas las interacciones no covalentes y puede compararse con el enlace covalente al tener una magnitud de energía de 300 kJ/mol. Este tipo de interacciones no son direccionales. En la figura I.8 se ilustra esta interacción entre el catión sodio y el anión cloruro.[21]

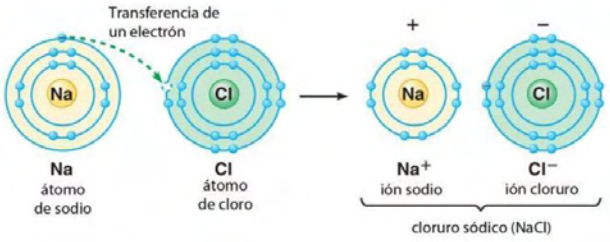


Figura I.8. Enlace iónico en el cloruro de sodio.[21]

www.bdigital.ula.ve

I.4.2. Interacciones Ion-dipolo.

Las fuerzas ion-dipolo se rigen por la ley de Coulomb. Las especies se atraen entre sí por la orientación de las cargas opuestas entre el dipolo y la especie cargada. La fuerza de atracción depende del tamaño y la carga del ion, así como de la magnitud del momento dipolar y el tamaño de la molécula.[22] En la figura I.11 se muestra un ejemplo de la interacción ion-dipolo que exhibe el cloruro de sodio disuelto en agua. La orientación de las moléculas de agua depende de la carga del ion (Na^+ y Cl^-).

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

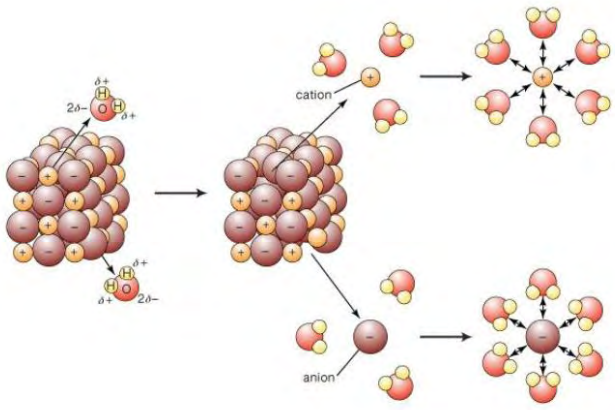


Figura I.9. Interacción ion-dipolo en una solución acuosa de NaCl, los iones Na^+ y Cl^- están rodeados de moléculas de agua.[23]

I.4.3. Interacciones ion-dipolo inducido.

Las interacciones ion-dipolo inducido tienen lugar entre un ion y una molécula apolar como se ilustra en la figura I.10. La proximidad del ion provoca una distorsión en la nube electrónica de la molécula apolar que la convierte de modo transitorio en una molécula polarizada; en este momento, se produce una atracción entre el ion y la molécula polarizada.[24]

www.bdigital.ula.ve

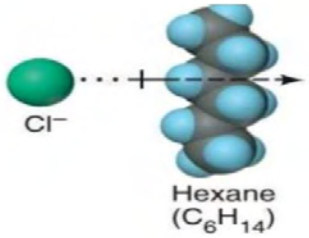


Figura I.10. Inducción de polaridad de un ion cloruro sobre el hexano apolar.[24]

I.5. Fuerzas de van der Waals.

Surgen de la distribución de la nube electrónica entre las especies que se encuentran cercanas. En este caso, la fuerza de la interacción depende de la polarizabilidad de las moléculas implicadas, estableciéndose interacciones más fuertes cuanto más polarizables sean éstas.[3] Son uniones de tipo dipolo-dipolo de carácter electrostático (ver Figura I.11). Podemos clasificarlas en tres tipos en función de la naturaleza de los dipolos, ya sean permanentes o inducidos.[3]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

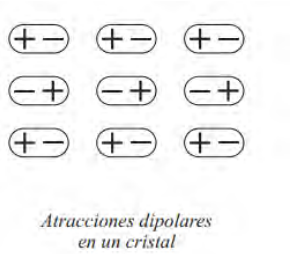
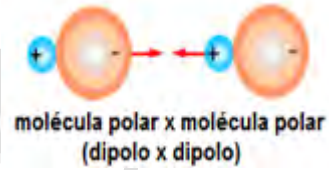


Figura I.11. Atracciones dipolares en un cristal.[3]

Dentro de este grupo de interacciones, destacan los siguientes tipos:

I.5.1. Interacciones dipolo permanente – dipolo permanente (fuerzas de Keesom).

Son las más frecuentes e intensas. Son fuerzas de atracción entre moléculas polares, es decir entre moléculas que poseen momentos dipolares distintos (polos opuestos); a mayor momento dipolar mayor fuerza de atracción (ver Figura I.12.).[22]



www.bdigital.ula.ve

Figura I.12. Representación esquemática de la atracción dipolo-dipolo.[25]

I.5.2 Interacciones dipolo permanente - dipolo inducido (fuerzas de Debye).

Son muy poco frecuentes y sólo aparecen en sistemas complejos con partes polares y partes apolares. En este caso, una molécula polar provoca una distorsión en la nube electrónica de una molécula apolar y la convierte, de modo transitorio, en un dipolo. En este momento se establece una fuerza de atracción entre las moléculas. Gracias a esta interacción, gases apolares como el O_2, el N_2 o el CO_2, se pueden disolver en agua,[26] este proceso se aprecia en la figura I.13.

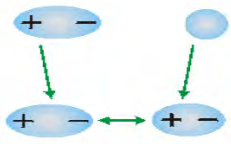


Figura I.13. Ilustración de la fuerza de atracción tipo Debye.[26]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

I.5.3. Interacciones entre dos dipolos instantáneos (Dispersión de London).

Son las de menor intensidad, pero muy importantes pues son las que cohesionan las moléculas de los compuestos apolares, como el Cl_2, así como las moléculas monoatómicas de los gases nobles. Surgen de las fluctuaciones de la distribución de electrones entre las especies apolares que están en estrecha proximidad entre sí. A medida que la nube de electrones se mueve alrededor de la ubicación momentánea de una molécula, se forma un dipolo instantáneo dentro de la molécula. Este "parpadeo" de la distribución de electrones (o dipolo) entre dos especies adyacentes alineará las moléculas de tal manera que una carga positiva parcial de una especie será atraída por una carga negativa parcial de otra molécula. Por lo tanto, los dos dipolos instantáneos se atraen y producen una interacción de London. La fuerza de estas interacciones depende de la polarizabilidad de la molécula; cuanto más polarizable sea la especie, mayor será la fuerza de la interacción.[6] (Ver Figura I.14.)

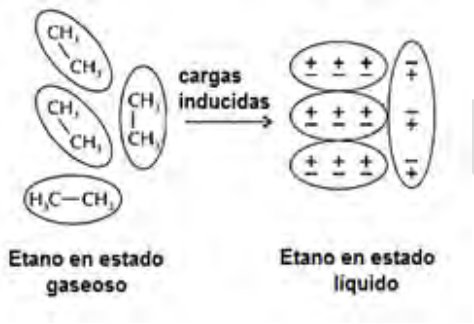


Figura I.14. Fuerzas de dispersión de London, atracción entre moléculas de etano.[25]

I.6. Interacciones π.

Las interacciones π son un tipo de interacción no covalente que involucra sistemas π con carga deslocalizada. Al igual que en una interacción electrostática, el sistema π rico en electrones puede interactuar con un metal (catiónico o neutro), un anión, otra molécula e incluso otro sistema π.

La interacción catión-π tiene lugar entre la cara de un sistema π rico en electrones (benceno) con un catión adyacente (Li^+, Na^+, entre otros). La energía de este tipo de interacciones es del mismo orden de magnitud del enlace de hidrógeno o un puente salino; con un valor reportado de (5-80) kJ/mol.[27] La interacción de los iones sodio (Na^+) con benceno se ilustra en la figura I.15(a).

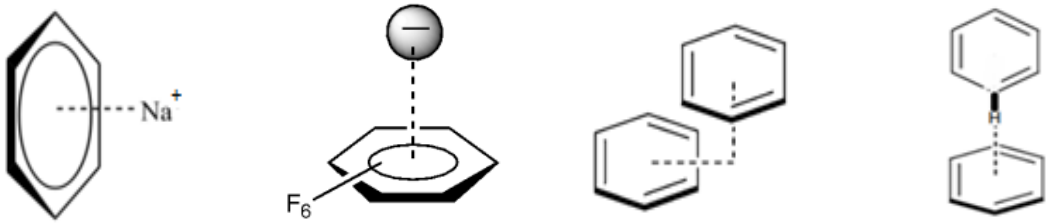
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Por otra parte, la interacción anión-π es opuesta a la interacción catión-π, aunque los principios subyacentes son idénticos. Se conocen muy pocos ejemplos a la fecha. Con el fin de atraer una carga negativa, la distribución de carga del sistema π debe estar invertida. Esto se consigue mediante la sustitución de grupos atractores de densidad electrónica fuertes junto al sistema π por ejemplo el hexafluorobenceno como se muestra en la figura I.15(b).[28] El efecto anión-π es explotado más ventajosamente en sensores químicos para aniones específicos.[29]

En el caso de las interacciones π-π ocurren entre sistemas que contienen anillos aromáticos y surgen por el traslape intermolecular de los orbitales *p* en los sistemas conjugados π, así que se hacen más fuertes conforme el número de electrones π se incremente.

Las interacciones π-π se presentan generalmente de dos formas: el primer tipo es la interacción cara-cara, en donde dos sistemas de anillos aromáticos paralelos, separados por una distancia no mayor de 3,80 Å,[30] se encuentran desplazadas uno del otro de tal manera que la interacción se da entre el centro de un anillo y la esquina del otro (figura I.15(c)). El segundo tipo ocurre cuando hay un ordenamiento borde-cara, en donde un átomo de hidrógeno de uno de los anillos interactúa en orientación perpendicular con respecto al centro del otro anillo; La interacción H···π se da justo en la mitad de los dobles enlaces involucrados (figura I.15(d)).[31]

www.bdigital.ula.ve



a) b) c) d)

Figura I.15. Geometrías de las interacciones π. (a) interacción catión- π (b) interacción anión- π, (c) ordenamiento cara-cara y (d) ordenamiento borde–cara.[28,32]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

I.7. Fuerzas hidrofóbicas.

Son un resultado especial de las fuerzas de London y de las repulsiones entre sustancias con diferentes polaridades. Este tipo de interacción corresponde a la tendencia de compuestos apolares a autoasociarse en un ambiente acuoso, se producen cuando las zonas hidrófobas de una misma molécula o de moléculas diferentes se aproximan entre sí para disminuir el área de superficie de contacto con el agua.[33]

Esto se logra debido a que el agua que se encuentra en las adyacencias de las moléculas apolares adquieren conformaciones altamente arregladas, implicando en un descenso de la entropía del sistema y las moléculas apolares se unen formando pequeñas esferas a fin de minimizar el área de superficie expuesta al agua, formando capas alrededor de ellas a las cuales se les denominan como esferas de solvatación.[34]

Las interacciones hidrofóbicas permiten explicar el comportamiento de las moléculas de agua frente a moléculas no polares (moléculas con muy bajas solubilidad en agua), por ejemplo, hidrocarburos, que usualmente tienen cadenas carbonadas muy largas que no interaccionan con las moléculas de agua; dichas moléculas disminuyen su entropía debido a que las moléculas de agua las rodean; incrementando el orden del soluto y la entropía del solvente.[35,36] En la figura I.16 se muestra la estructura de un liposoma, micela y bicapas lipídicas formadas por efectos hidrofóbicos.

www.bdigital.ula.ve

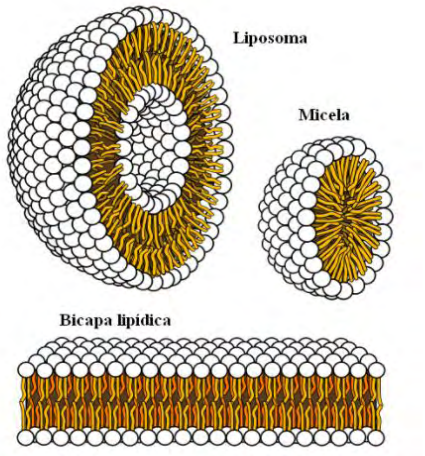


Figura I.16. Estructuras supramoleculares originadas a partir de las fuerzas hidrofóbicas.[37]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

I.8. Enlace de hidrógeno.

I.8.1. Definición del enlace de hidrógeno.

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) definen el enlace de hidrógeno en los siguientes términos:

"El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento de molécula X-H, en el cual X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma o en diferentes moléculas, en el cual existe evidencia de la formación de enlace".[38]

Un enlace de hidrógeno típico se puede representar como X–H···A–Y, donde los tres puntos indican el enlace. X–H representa el donante del enlace de hidrógeno. El aceptor puede ser un átomo o un anión A, o un fragmento o una molécula A–Y, donde A está unido a Y.[38] Los átomos X y A pueden ser cualquiera de los siguientes elementos: O, N, C, F, Cl, S, P.[39] En algunos casos, X y A son los mismos, en estos casos las distancias X-H y A-H y las fuerzas son iguales, formando una simetría en los enlaces de hidrógeno.[40]

www.bdigital.ula.ve

Los enlaces de hidrógeno se caracterizan por ser direccionales e influyen en los modos de empaquetamiento en las estructuras cristalinas.

I.8.2. Descripción Geométrica del enlace de hidrógeno.

El enlace de hidrógeno está constituido por un grupo donador de hidrógeno X-H y un grupo aceptor A. Por lo tanto, se puede describir en función de los siguientes parámetros: d, D, θ, ϕ y r, como se muestra en la Figura I.17. Donde d, r y θ son parámetros independientes y ϕ y D son parámetros auxiliares.[41]

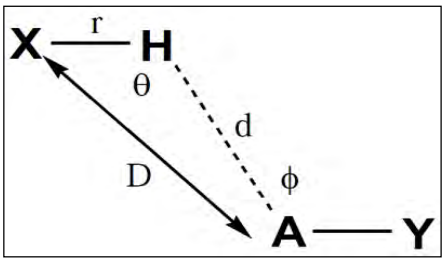


Figura I.17. Parámetros geométricos φ, d, D, θ y r para el enlace de hidrógeno.[41]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Donde:[42]

d: es la distancia H-A ϕ: es el ángulo H-A-Y D: es la distancia X-A

r: es la distancia X-H θ:es el ángulo interno X-H-A

El ángulo formado entre X-H···A tiende a ser lineal y cuanto más se acerca el ángulo a 180º, más fuerte es el enlace de hidrógeno y más corta es la distancia H···A.[38]

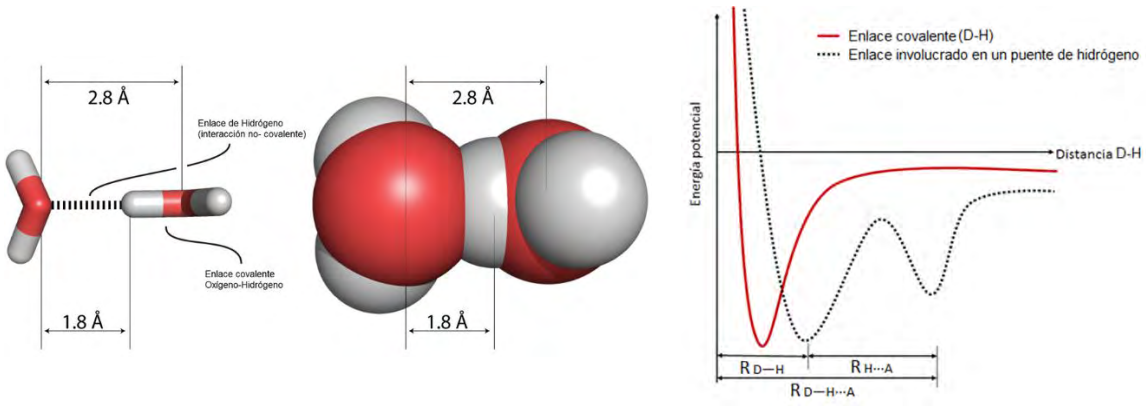
Se encontró que la distancia de X a A era menor que la suma de los radios de van der Waals de X y A, y este acortamiento de la distancia se tomó como un indicador infalible del enlace de hidrógeno. Sin embargo, esta observación empírica es cierta solo para enlaces de hidrógeno fuertes. En la mayoría de los casos, se encuentra que la distancia entre H y A es menor que la suma de sus radios de van der Waals.[38]

La distancia de los enlaces de hidrógeno es asimétrica, es decir, el átomo de hidrógeno no necesariamente se encuentra localizado a la mitad de la distancia entre los átomos punteados. Sus distancias de enlace varían (medidas desde el átomo de hidrógeno) entre 1,5 Å y 2,6 Å; y la distancia entre dos átomos unidos a través del hidrógeno varía entre 2,4 Å y 3,5 Å.[43]

Cada átomo tiene con respecto a otros con los que no esté unido (ya sea en otra molécula o en otra parte de la misma) un “tamaño” efectivo, conocido como su radio de van der Waals. A medida que se acercan dos átomos no enlazados, aumenta la atracción entre ellos, que llega al máximo justamente cuando se “tocan”, es decir, cuando la distancia entre los núcleos es menor o igual a la suma de los radios de van der Waals, por ejemplo, en la atracción de dos moléculas de agua (figura I.18.a). Si son forzados a juntarse aún más, la atracción es rápidamente reemplazada por repulsión de van der Waals, de modo que los átomos no enlazados aceptan juntarse, pero resisten vigorosamente la sobrecarga,[44] aumentando así la energía potencial del enlace (figura I.18.b). Los radios de van der Waals son normalmente mucho mayores que los radios de enlace covalente, ya que en los radios de van der Waals existen dos pares de electrones de valencia entre

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

los átomos no enlazados, mientras que en el radio covalente existe un solo par entre átomos enlazados.



(a) (b)

Figura I.18. (a) Superposición del radio de van der Waals entre dos moléculas de agua. (b) Perfil de energía en función de la distancia para una interacción bimolecular.[45]

El enlace de hidrógeno puede clasificarse en dos tipos:

Enlace de hidrógeno intermolecular: ocurre por el efecto de interacción entre dos o más moléculas que poseen grupos donadores y aceptores de hidrógeno. A su vez dependiendo de la cantidad de grupos donadores y aceptores se puede clasificar en: donador bifurcado (c); aceptor bifurcado (d); donador trifurcado (e) y tres aceptores bifurcados (f).[46]

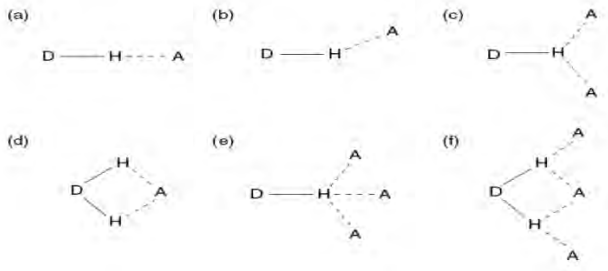


Figura I.19. Geometrías de enlaces de hidrógeno: (a) lineal; (b) inclinado; (c) donador bifurcado; (d) aceptor bifurcado; (e) donador trifurcado; (f) tres aceptores bifurcados. Un enlace de hidrógeno con tres átomos aceptores es raramente encontrado, por impedimento estérico.[41]

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Enlace intramolecular: un átomo de hidrógeno enlazado a dos átomos de la misma molécula.[46]

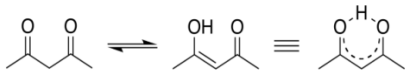


Figura I.20. Enlace de hidrógeno intramolecular del equilibrio ceto-enólico. [47]

I.8.3. Definición energética del enlace de hidrógeno.

La energía del enlace de hidrógeno depende de una serie de contribuciones asociadas a los siguientes términos:[48]

$$\Delta E = ES + PL + EX + CT + MIX$$

Ecuación I.1. Contribuciones energéticas en el enlace de hidrógeno.[48]

Donde, cada componente tiene el siguiente significado físico:[48]

ES= Interacción electrostática. PL= Interacción de polarización.

EX= Repulsión de intercambio. CT= Transferencias de carga.

MIX= Término de acoplamiento.

www.bdigital.ula.ve

Las fuerzas involucradas en la formación de un enlace de hidrógeno incluyen limites covalente, electrostático, fuerzas de van der Waals para cualquier interacción del tipo X—H···A.[38] La figura I.21. muestra las tres situaciones extremas de energías para el enlace de hidrógeno estudiado en sistemas cristalinos, que se describe mediante una degradación de colores para intentar construir una escala visual de energías y sus contribuciones. Los enlaces de hidrógeno muy débiles (menor a 1 $kJ \cdot mol^{-1}$), se encuentran en el extremo de la región van der Waals. A medida que el enlace se hace más fuerte, aumenta su energía tendiendo hacia el límite electrostático ($63 kJmol^{-1}$), mientras que los enlaces de hidrógeno más fuertes se aproximan al límite covalente ($\sim 168 kJmol^{-1}$).[48,49]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

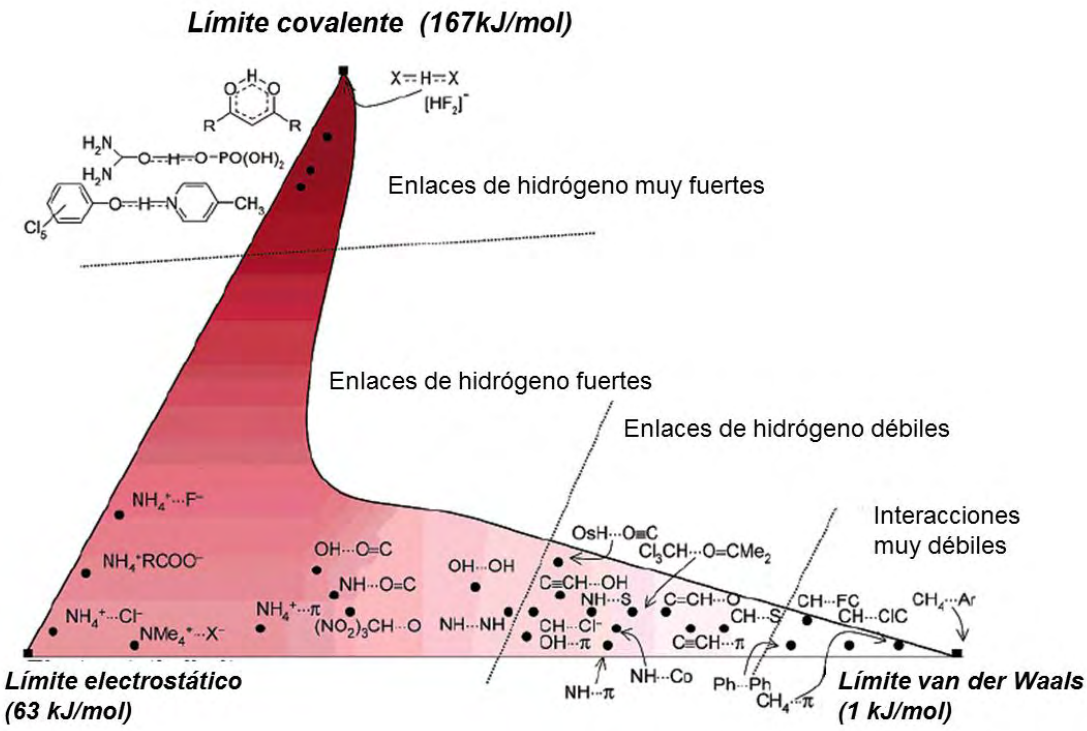


Figura I.21. Esquema de fuerzas de enlace de hidrógeno donde se muestra las tres situaciones extremas de energías.[49]

www.bdigital.ula.ve

I.9. Cristales Multicomponentes.

Desde hace años, la cristalización se conoce como una técnica de purificación debido a su naturaleza inherente de exclusión. En la recristalización a partir de una solución que contiene numerosos componentes, generalmente se obtiene un solo componente en un alto estado de pureza. Por otra parte, el reconocimiento molecular es un fenómeno muy específico y cuando una solución se encuentra en condición de sobresaturación o super enfriamiento, ocurre un proceso cinéticamente controlado que llamamos nucleación y que resulta de la aparición de un solo componente en fase sólida en un arreglo regular y periódico, conocido como cristal. A pesar de que la cristalización es usada para obtener un compuesto de alta pureza, es posible encontrar cristales que contienen dos o más compuestos en el arreglo cristalino, denominados cristales multicomponentes.[13]

Los cristales multicomponentes pueden ser definidos como materiales que contienen dos o más entidades moleculares discretas dentro de un mismo arreglo molecular, definidos en términos de cooperatividad molecular, enlaces no covalentes, redes moleculares y

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

enlaces de hidrógeno. Las unidades estructurales que componen dichos sistemas multicomponentes se mantienen unidas por distintas interacciones no covalentes, basándose en la complementariedad química y la geometría entre las moléculas que interactúan. Dentro de esta familia de cristales multicomponentes, se encuentran las sales moleculares, los co-cristales, solvatos, clatratos y compuestos de inclusión.[50] En la figura I.22. se muestra un esquema clasificatorio de los tipos de cristales multicomponentes.

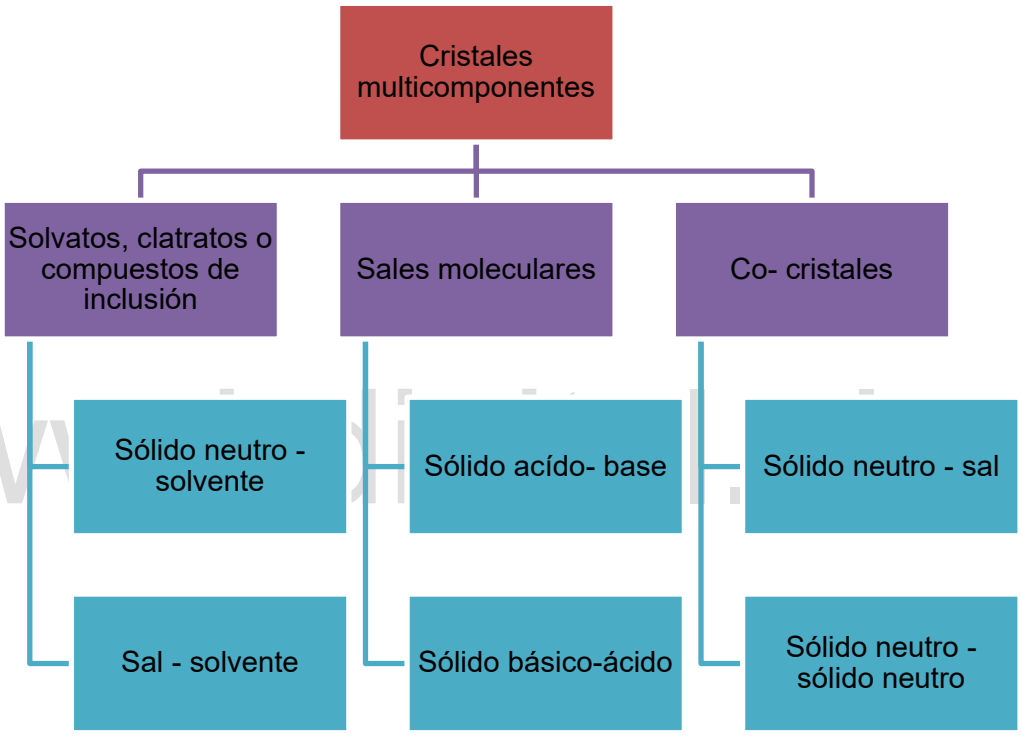


Figura I.22. Diagrama de clasificación de cristales multicomponentes.[50]

Los cristales multicomponentes se sintetizan generalmente por evaporación lenta de una solución que contiene cantidades estequiométricas de los componentes; sin embargo, existen otros métodos adecuados para su preparación, tales como: la sublimación, recristalización con solventes y molienda de los sólidos formadores del cristal.[51]

Los cristales multicomponentes poseen numerosas aplicaciones en la industria farmacéutica y de alimentos, así como también en investigaciones en ciencia de materiales. Son numerosos los estudios de cristales multicomponentes con ingredientes

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

farmacéuticamente activos (API),[52] debido a las mejoras de las propiedades físicas y químicas de los productos farmacéuticos resultantes, especialmente cambios en la solubilidad, higroscopicidad, puntos de fusión, absorción, entre otros.[53]

I.9.1 Co-Cristales.

Un co-cristal es un cristal multi-componente en el cual dos o más especies neutras, que son sólidos bajo condiciones ambientales, coexisten en una sola fase unidos mediante interacciones no covalentes".[17] Estos materiales son de sumo interés por sus aplicaciones en diversas áreas como la ciencia de materiales, la industria farmacéutica y la nanotecnología.[54]

En el área farmacéutica los co-cristales representan una nueva clase de formas cristalinas, siendo atractivos 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.[54] En la figura I.23 se muestra un ejemplo de un co-cristal formado por un ácido carboxílico y una piridina, unidos por enlaces de hidrógeno.

www.bdigital.ula.ve

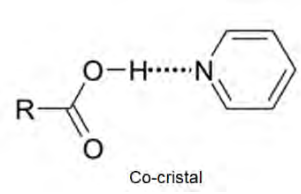


Figura I.23. Ejemplo de un co-cristal formado por un ácido carboxílico y una piridina, unidos por enlaces de hidrógeno.[55]

I.9.2. Sales Moleculares.

El término sal molecular se sugiere en situaciones donde ambos anión y catión se derivan de moléculas ácidas y básicas, o especies aceptoras y donantes de electrones. Esta expresión es apropiada cuando ambos componentes iónicos son moléculas orgánicas neutras antes de la transferencia de protones o electrones. El término “sal molecular”, es el equivalente a las sales conocidas en la química tradicional, en las cuales uno o ambos

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

componentes son contraiones simples (digamos Cl^- o Na^+), pero basándose en el empaquetamiento cristalino, hay más combinaciones de sintones de enlace de hidrógeno en sales moleculares debido a los múltiples grupos funcionales tanto en la especie catiónica como en la especie aniónica en comparación con las sales tradicionales, en las que el enlaces de hidrógeno con los contraiones son más simples y fáciles de predecir. En la figura I.24 se visualiza la estructura de una sal molecular.[56]

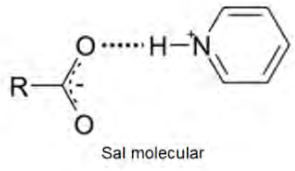


Figura I.24. Estructura de una sal molecular formada entre ácido carboxílico y piridina unidos por interacciones de enlaces de hidrógeno e interacciones ion-ion.[55]

Las sales moleculares y los co-cristales son cristales multicomponentes que se pueden distinguir por la ubicación del protón entre un ácido y una base. El fenómeno de transferencia de protones es muy importante, debido a su amplia presencia como paso elemental en muchas reacciones químicas y en sistemas biológicos. Gracias a los avances de las técnicas de difracción de rayos-X y difracción de neutrones es posible determinar con precisión la ubicación del protón en un enlace de hidrógeno. Para ello se toman en cuenta diferentes parámetros que permiten evaluar este tipo de fenómeno en el estado sólido.[56]

En el caso de ácidos carboxílicos con piridinas, como es el del interés de este trabajo, se puede determinar si se trata de un co-cristal neutro o de una sal molecular, considerando las distancias de enlace C-O, C=O y los ángulos de enlace C-N-C, C-N+-C. Las distancias de enlace O-C: 1,30 Å; C=O: 1,20 Å y un ángulo de enlace C-N-C de 117-118º, indican un sintón neutro; mientras que una distancia intermedia O-C-O- de 1,25 Å y un ángulo C-N+-C ligeramente obtuso (120-121º), expresa un estado ionizado. El parámetro de distancia C-O, se expresa como Δr < 0,03Å para la forma iónica COO- y Δr = 0,08Å para la especie neutra COOH.[56]

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

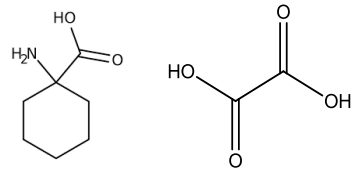
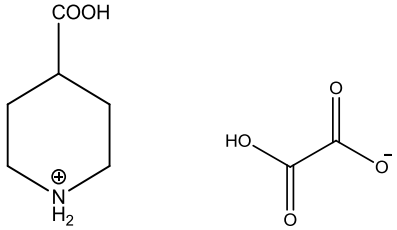
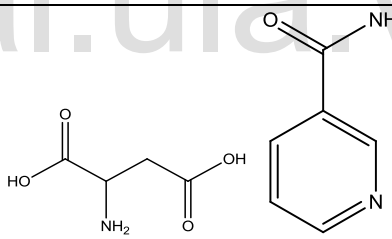
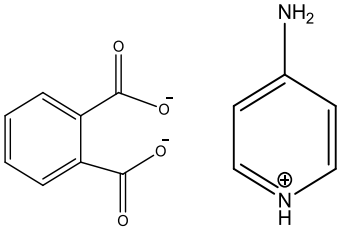
Para predecir y por lo tanto controlar la síntesis de un cristal multicomponente, es necesario conocer si en solución se producirá o no transferencia de protones. Esto depende de la basicidad y acidez de los grupos funcionales que participarán en el enlace de hidrógeno. Una forma de obtener una respuesta cualitativa es observar la diferencia en pKa valores de los grupos funcionales ácidos y básicos y esto puede lograrse con regla del ΔpKa, que establece que para valores de ΔpKa = pKa (base protonada) − pKa (ácido) menores que 0 se forma un co-cristal (todos los componentes en sus estados neutros), y para diferencias mayores de 3, se forma una sal molecular (todos los componentes están cargados, pero el complejo general es neutral). Para cristales multicomponentes con un valor de ΔpKa intermedio entre 0 y 3, no se puede hacer una predicción precisa sobre el resultado. Estos cálculos a menudo se basan únicamente en pKa calculados para especies en soluciones acuosas.[55]

Podemos aplicar la regla ΔpKa a diferentes cristales multicomponentes sintetizados en el Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, con el propósito de estudiar transferencia protónica en la formación de complejos ácido-base y predecir el tipo de cristal multicomponente que se obtiene. (Ver tabla I.1.).

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla I.1. Estudio de pka en cristales multicomponentes sintetizados en el Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias.

Cristal multicomponente	Diagrama molecular
Acido 1-aminociclohexano-1- carboxílico: ácido oxálico.[57]	 pKa=2,66 pKa=1,27 ΔpKa = 1,39 Co- cristal
Ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico: ácido oxálico.[58]	 pKa=4,83 pKa=1,27 ΔpKa =3,56 Sal molecular
Ácido aspártico:nicotinamida.[59]	 pKa=1,99 pKa=4,79 ΔpKa = 2,8 Co-cristal
Ftalato de 4-aminopiridina.[60]	 pKa=2,95 pKa=9,11 ΔpKa =6,16 Sal molecular

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

De acuerdo a la regla del ΔpKa, en el presente trabajo se pretende sintetizar un cristal multicomponente entre el ácido tereftálico (pKa_1=3,51), (pKa_2=4,82) y la *2*-aminopiridina (pKa=6,82). En la primera disociación del ácido tereftálico, el valor de ΔpKa_1=3,31, mientras que para la segunda disociación ΔpKa_2=2,00. El valor del ΔpKa_1 predice la formación de una sal molecular, en cambio, para la segunda disociación el valor del ΔpKa_2 no permite hacer una predicción precisa sobre el resultado.

I.9.3. Solvatos.

Los hidratos y solvatos son fases individuales de los componentes principales –compuesto y disolvente– que implican una relación estequiométrica fija entre estos componentes, unidos mediante interacciones no covalentes. Estos sólidos cristalinos multicomponentes contienen una o varias moléculas de compuesto anfitrión, por ejemplo: compuestos puros, co-cristales o sales moleculares; y moléculas huésped, por ejemplo, agua (hidrato) u otros solventes orgánicos (solvato), incorporadas en la estructura del cristal. El agua y otras moléculas solventes a menudo forman enlaces de hidrógeno con las moléculas anfitrión y ayudan a estabilizar la red cristalina.[61] En los solvatos se modifican las interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino y, por lo tanto, también se modifican las propiedades del material solvatado.[62]

www.bdigital.ula.ve

I.10. Ácido Tereftálico $C_8H_6O_4$.

El ácido tereftálico o 1,4-bencenodicarboxílico, es un polvo blanco de flujo libre compuesto de cristales redondeados, en forma de agujas si se recristaliza lentamente. Posee dos sustituyentes del grupo ácido carboxílico (COOH) en la posición 1 y 4.[63] Es un compuesto estable con baja solubilidad en la mayoría de los solventes, se utiliza como materia prima para poliésteres insaturados, así como un comonómero en algunos poliésteres saturados. Se obtiene por la oxidación de los grupos metilo en el *p*-xileno.[64]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

(a) (b)

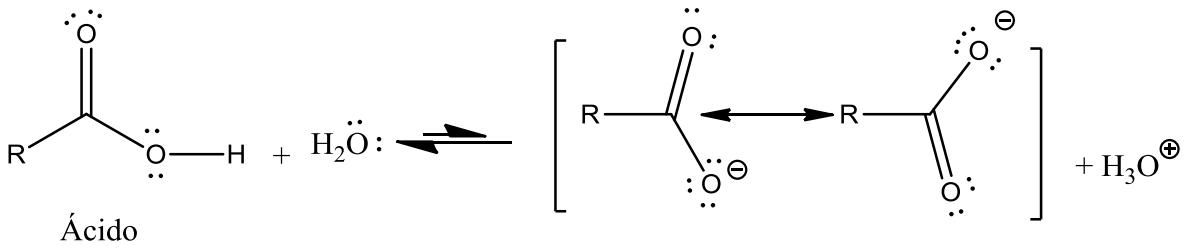
Figura I.25. (a) Representación estructural del ácido tereftálico y su reacción (b).[64]

Tabla I.2. Propiedades fisicoquímicas del ácido tereftálico.[63]

Masa molecular (g/mol)	166,13
Densidad (25 ℃) (g/cm³)	1,58
Punto de fusión (°C)	427
Constante de disociación Ka_1 / pKa_1	$2,9x10^{-4}$/ 3,51
Constante de disociación Ka_2 / pKa_2	$3,5x10^{-5}$/ 4,82
Solubilidad en agua (25 ℃) (g/100mL)	0,0017

www.bdigital.ula.ve

La reacción más característica de los ácidos carboxílicos es su ionización, proceso mediante el cual el ácido es capaz de donar protones por medio de la ruptura heterolítica del enlace O-H ácido para dar un protón y un ion carboxilato con la carga negativa dispersa de manera equitativa sobre los dos átomos de oxígeno.[65]

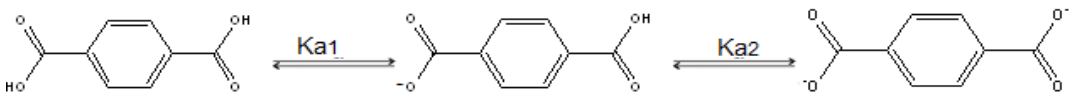


Ácido Carboxilato

Figura I.26. Ionización del ácido carboxílico.[65]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Los diácidos tienen dos constantes de disociación: Ka1 es para la primera disociación y Ka2 es para la segunda disociación, para formar el dianión. El segundo grupo carboxilo es menos ácido que el primero, debido a la energía adicional que se requiere para crear una segunda carga negativa cerca de otra carga negativa mutuamente repulsiva. Este efecto de repulsión disminuye a medida que la cadena se hace más larga.[65]



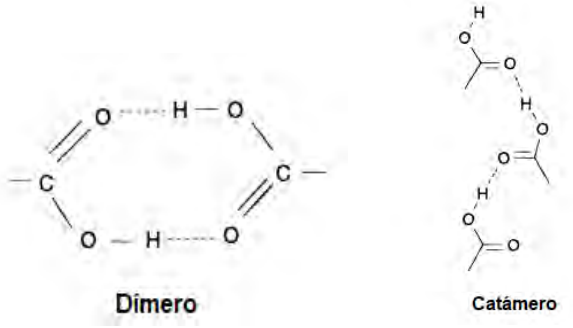
Ácido tereftálico $Ka_1=2,9X10^{-4}$ Ion hidrógeno tereftalato $Ka_2=3,5x10^{-5}$ Ion tereftalato

$+ H_2O$ $+ H_3O^+ + H_2O$ $+ 2\ H_3O^+$

Figura I.27. Disociación del ácido tereftálico.[65]

A su vez, este grupo funcional se puede relacionar fácilmente a nivel intermolecular a través de enlaces de hidrógeno para formar distintas conformaciones, que dependen de la disposición que adopte el grupo O–H en el grupo carboxilo O=C–O–H. Dependiendo del tamaño del grupo R, los ácidos carboxílicos pueden auto-organizarse en dímeros que son dos subunidades estructuralmente similares unidas por enlaces de hidrógeno; y arreglos abiertos, conocidos también como catámeros.[66]

www.bdigital.ula.ve



(a) (b)

Figura I.28. Ensamble molecular de ácidos carboxílicos, ilustrando los patrones de enlace (a) dímero y (b)catámero.[67]

La conformación de dímeros cíclicos, es comúnmente la más observada en los ácidos carboxílicos en el estado sólido y presenta un arreglo del grupo O–H tipo *synplanar*. La conformación catámero, consiste en moléculas relacionadas entre sí por simetría

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

espacial, en la que un grupo carboxilo se une a dos vecinos por vía de enlaces de hidrógeno, para formar una cadena infinita de unidades moleculares. Los ácidos carboxílicos contienen los sintones más estudiados para analizar los enlaces de hidrógeno. En el contexto de estructuras cristalinas, los ácidos carboxílicos exhiben una amplia diversidad en su química supramolecular y esto conduce a la observación de estructuras polimorfas. Los polimorfos de ácidos carboxílicos son consecuencia de un tipo de "isomerismo supramolecular", de un particular arreglo en el empaquetamiento cristalino y de una flexibilidad torsional característica.[68]

Estructuras cristalinas que involucran el ácido tereftálico.

Se realizó una búsqueda en la base de datos de Cambridge CSD (versión 5.40 Aug. 2.019)[69] de cristales que contengan ácido tereftálico (en forma neutra y en forma iónica), aplicando como criterio de búsqueda solo estructuras orgánicas. Se encontraron 318 reportes para el ion tereftalato, de las cuales se descartaron 105 entre estructuras que poseen enlaces covalentes con el ion tereftalato y reportes de estructuras duplicadas, dando como resultado 214 reportes correspondientes a cristales multicomponentes, tres (3) de ellos pertenecen a estructuras polimórficas del ácido tereftálico (es decir, presentan la misma composición elemental y se caracteriza por diferencias en el empaquetamiento cristalino).[70] Los reportes muestran que el ácido tereftálico es capaz de desprotonarse por uno de sus lados (19 reportes) o desprotonarse por ambos lados (119 reportes) para formar sales moleculares. También se encontraron 71 reportes de co-cristales, donde el ácido tereftálico cristaliza de forma neutra. En la tabla I.3 se muestran los reportes de los polimorfos del ácido tereftálico; mientras que en las tablas I.4 e I.5 se muestran algunos ejemplos de sales moleculares con ácido tereftálico con pérdida de un protón y dos protones, respectivamente. En la tabla I.6 se muestran algunos ejemplos de co-cristales con ácido tereftálico. En la figura I.29 se resumen los criterios de búsqueda y resultados de cristales multicomponentes del ion tereftalato.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

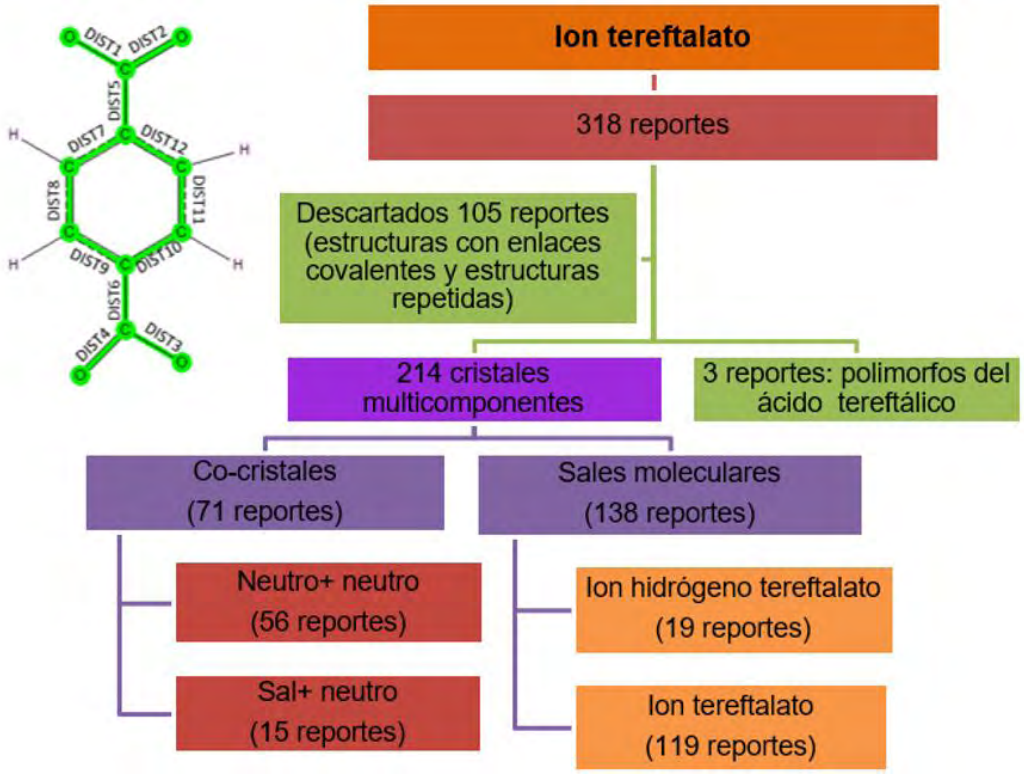
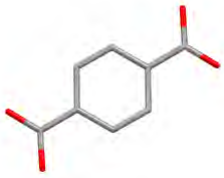
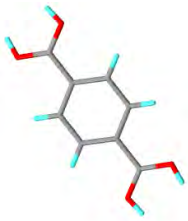


Figura I.29. Esquema de la búsqueda y resultados de cristales multicomponentes del ion tereftalato.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

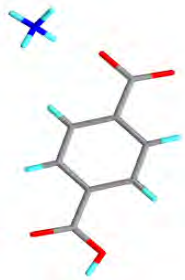
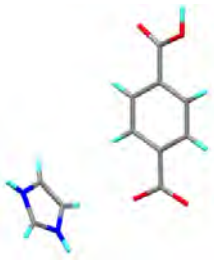
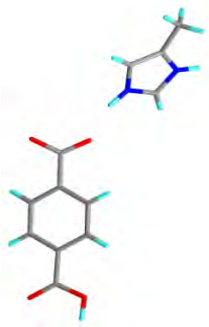
Tabla I.3. Estructuras polimórficas del ácido tereftálico.

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
Ácido tereftálico **TEPHTH**[71]	a= 7.730 Å b= 6.443 Å c= 3.749 Å α= 92.75 º β= 109.15 º γ= 95.95 º	P-1 (2)	423,15	7.5	
Ácido tereftálico **TEPHTH01**[71]	a= 9.54(1)Å b= 5.34(1)Å c= 5.02(1)Å α=86.95(5)º β=134.65(5)º γ=104.90(5)º	P-1 (2)	423,15	16.4	
Ácido tereftálico **TEPHTH13**[72]	a= 8.940(2) Å b=10.442(2)Å c=3.7900(10)Å α= 90.00 º β= 91.21(3) º γ= 90.00 º	C 2/m (12)	523,15	2.54	

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

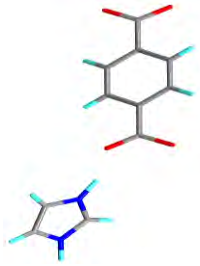
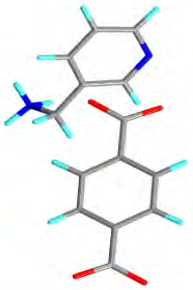
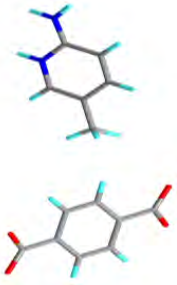
Tabla I.4. Cristales multicomponentes de ácido tereftálico con pérdida de un protón.

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
4-Carboxiben-zoato de amonio **AHTPAL01**[73]	a= 18.938(4) Å b= 3.8045(8) Å c= 11.480(2) Å α= 90º β= 97.96(3) º γ= 90 º	C 2/c (15)	293	7.16	
4-Carboxiben-zoato de imidazolio **HEPSAZ**[74]	a= 6.980(5) Å b=15.977(10)Å c= 9.641(6) Å α= 90º β= 95.398(12)º γ= 90º	P 2_1/c (14)	293	4.47	
Tereftálato de hidrógeno de 4-metilimida-zolio **LOCJUJ**[75]	a= 7.2649(5) Å b= 8.9459(7) Å c= 9.6844(7) Å α= 75.406(1) º β= 72.731(1) º γ= 77.966(2) º	P-1 (2)	298	4.91	

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

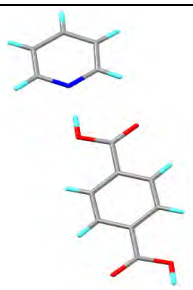
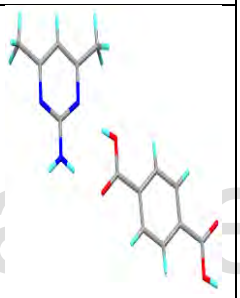
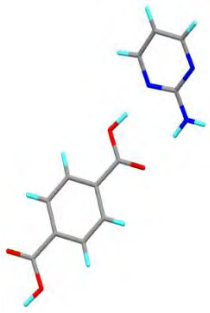
Tabla I.5. Cristales multicomponentes de ácido tereftálico con pérdida de dos protones.

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
Tereftelato de bis (imidazolio) **HILSAX**[76]	a= 9.6288(6) Å b= 8.3351(6) Å c= 9.8244(6) Å α =90 º β =113.854(1)º γ = 90 º	P 2_1/n (14)	298	4.58	
Tereftalato de bis (3-piridilmetila-mina) **SOVYOS**[77]	a= 8.541(5) Å b= 6.404(3) Å c= 17.555(9) Å α =90 º β = 96.94(3) º γ = 90 º	P 2_1/n (14)	193	4.28	
Tereftálato de bis (2-amino-5-metilpiridi-nio) **LAPNIA**[78]	a= 5.627(2) Å b= 14.480(6) Å c= 11.351(4) Å α = 90 º β = 99.622(7) º γ = 90 º	P 2_1/n (14)	100	7.44	

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla I.6. Cristales multicomponentes de ácido tereftálico neutro (en forma de co-cristal).

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
Solvato de piridina de ácido tereftálico **IYUNOF**[79]	a = 9.9855(7)Å b = 7.3212(5)Å c=11.9778(9)Å α =90 º β =113.144(2)º γ= 90 º	P 2_1/n (14)	160	4.49	
Acido (2-amino-4,6-dimetilpiridi-na) tereftálico **NIQNIL**[80]	a= 3.9689(2)Å b=15.1778(8)Å c=16.5995(8)Å α =90 º β =95.083(3) º γ =90 º	P 2_1/n (14)	293	4.16	
Ácido 2-aminopirimi-dina tereftálico **SUVJEY**[81]	a=13.0323(3)Å b=23.9443(1)Å c = 3.7927(1)Å α = 90 º β =90 º γ = 90 º	P n m a (62)	295	3.84	

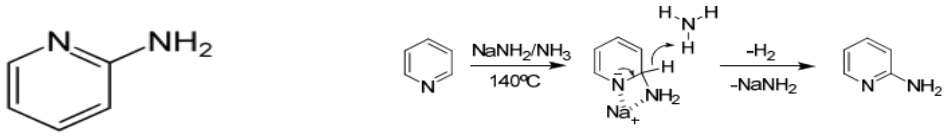
www.bdigital.ula.ve

I.11. 2-aminopiridina $C_5H_6N_2$.

La 2-aminopiridina o 2-piridilamina es una amina aromática heterocíclica [65] que se obtiene como un polvo cristalino color blanco o amarillo claro cuando se trata piridina con amida de sodio (reacción de aminación de Chichibabin).[82,83] El grupo amino (NH_2) está sustituido en la posición 2 con respecto al anillo piridina como se puede observar en la figura I.30. Entre las aplicaciones más destacadas de la 2- aminopiridina está el uso

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

como fármaco antiinflamatorio y antimicrobiano.[84] Es un agente derivatizante que se puede utilizar como marca fluorescente para detección de oligosacáridos, en separación cromatográfica y espectrometría de masas.[82]



(a) (b)

Figura I.30. (a) Representación estructural de la 2-aminopiridina. (b) Reacción de Chichibabin para la formación de2-aminoporidina.[83]

Tabla I.7. Propiedades fisicoquímicas de la 2-aminopiridina.[82]

Masa molecular (g/mol)	94,12
Densidad (20 ℃) (g/cm³)	1,24
Punto de fusión (°C)	50 – 52
Constante de disociación Ka/ pKa (20ºC)	$1.51x10^{-7}$/ 6.82
Solubilidad en agua	100%

www.bdigital.ula.ve

Las aminas son compuestos polares, ya que 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 participar como donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno. Las aminas terciarias, como no tienen enlaces N–H, no pueden formar este tipo de enlaces intermoleculares; sin embargo, pueden participar como aceptores de enlaces de hidrógeno.[65] Estas propiedades de polaridad de las aminas, se ilustran en la Figura I.31.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

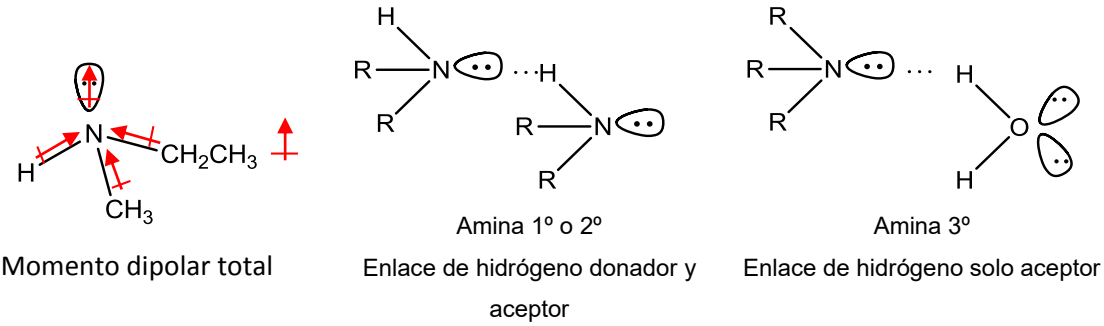


Figura I.31. Momento dipolar y enlaces por puente de hidrógeno de aminas.[65]

Estructuras cristalinas que involucran la 2-aminopiridina.

Se realizó una búsqueda en la base de datos de Cambridge CSD (versión 5.40 Aug. 2.019)[69] de cristales que contienen 2-aminopiridina (en forma neutra o forma catiónica), aplicando como criterio de búsqueda solo estructuras orgánicas. Se encontraron 148 reportes para la 2-aminopiridina, de las cuales se descartan 27 entre estructuras que poseen enlaces covalentes con la 2-aminopiridina y reportes de estructuras duplicadas, dando como resultado 121 reportes correspondientes a cristales multicomponentes. Además, existe un (1) reporte de la estructura de la 2-aminopiridina (Refcode: AMPYRD), cuyos parámetros de celda y figuras de mérito se resumen en la tabla I.8. Además, los resultados de la búsqueda muestran que este compuesto es capaz de encontrarse en su forma catiónica, formando una sal (109 reportes) o en forma neutra, formando un co-cristal (11 reportes). Esta búsqueda muestra la alta capacidad de la 2-aminopiridina para ionizarse y formar sales moleculares. En las tablas I.9 y I.10 se muestran algunos ejemplos de sales moleculares que involucran a la 2-aminopiridina en forma catiónica y de co-cristales que involucran a la 2-aminopiridina en forma neutra, respectivamente. En la figura I.32 se resumen los criterios de búsqueda y resultados de cristales multicomponentes de la 2-aminopiridina.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

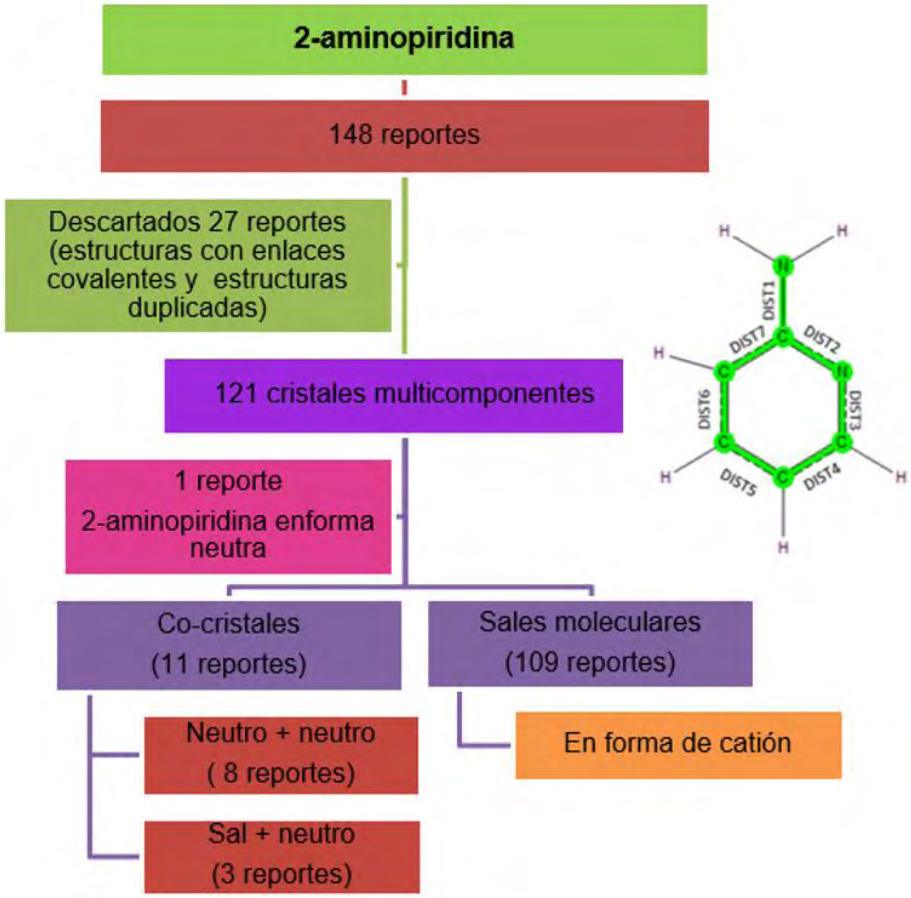
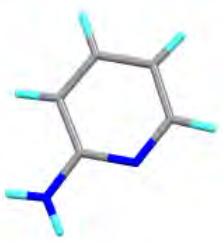


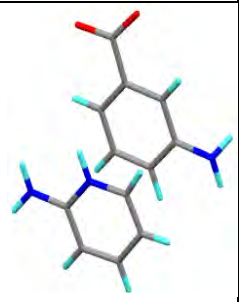
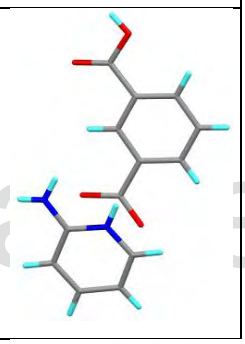
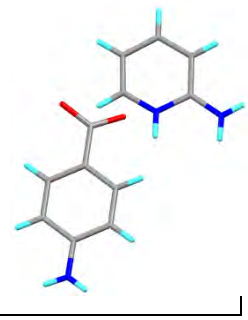
Figura I.32. Esquema de la búsqueda y resultados de cristales multicomponentes de la 2-aminopiridina.

Tabla I.8. Estructura cristalina de 2-aminopiridina.

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
2-Aminopiridina **AMPYRD**[85]	a= 11.709(4) Å b= 5.673(6) Å c= 7.594(6) Å α =90 º β = 95.55(4) º γ = 90 º	P 2_1/c (14)	295	3.7	

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

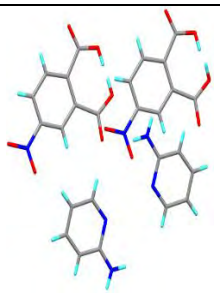
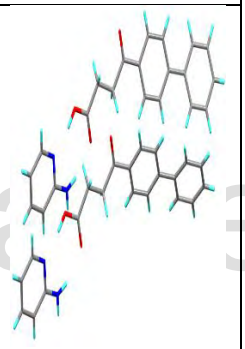
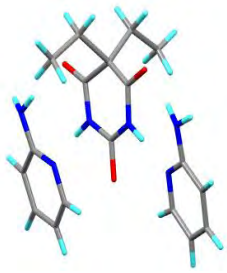
Tabla I.9. Cristales multicomponentes de 2-aminopiridina en su forma catiónica (sal molecular).

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
3-amoniben-zoato de 2-aminopiridi-no **BEXPUQ**[86]	a= 9.6455(5) Å b=10.9229(7)Å c=11.9761(15)Å α = 90 º β = 112.932(7) º γ = 90 º	P 2_1/c (14)	293	3.63	
Isoftalato de 2-aminopiridi-no **LAQGOA**[87]	a=12.5619(13)Å b =8.0768(9) Å c=12.2356(13)Å α =90 º β =109.831(2) º γ = 90 º	P 2_1/c (14)	100	3.31	
4-aminobenzo ato de 2-aminopiridi-no **LAPPIC**[78]	a =18.932(2) Å b= 5.6894(7) Å c=10.4151(13)Å α =90 º β = 90 º γ = 90 º	P c a 2_1 (29)	100	2.84	

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla I.10. Cristales multicomponentes de 2-aminopiridina en forma neutra (co-cristal).

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
Ácido 4-nitroftálico 2-piridinamina **ROJSIT**[87]	a= 7.2185(3) Å b= 13.3491(5) Å c= 14.6420(6) Å α = 88.636(2) º β = 80.863(2) º γ = 75.254(2) º	P 1 (2)	296	6.23	
Piridin-2-amina del ácido 4-(bifenil -4 il)4oxobuta-noíco **UCETOO**[88]	a= 9.6556(7) Å b= 35.344(3) Å c=12.1501(13)Å α =90 º β =118.701(6)º γ =90 º	P 2_1/c (14)	295	6.7	
Ácido 5,5-dietilbarbitu-rico bis (2-Aminopiridi-no) **BARAPY10**[89]	a= 9.914(2)Å b= 10.004(2)Å c= 10.861(2)Å α = 108.76(2)º β = 92.28(2)º γ = 104.24 º	P 1 (2)	295	6.50	

www.bdigital.ula.ve

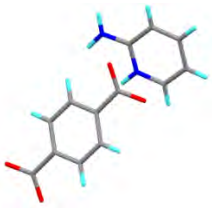
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Estructuras cristalinas que involucran el cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina.

Se realizó una búsqueda relacionada con el cristal multicomponente formando entre la 2-aminopiridina y el ácido tereftálico en la base de datos de Cambridge CSD (versión 5.40 Aug. 2.019).[69] Se encontró un reporte de este cristal multicomponente, en forma de sal molecular con una relación estequiométrica 1:2. Está sal se preparó mezclando 2-aminopiridina (0,060g, 0,64mmol) y ácido tereftálico (0,053g, 0,32mmol) en 2 mililitros de metanol evaporado lentamente a temperatura ambiente.[78] Sin embargo, no se ha reportado la sal molecular con una relación estequiómetrica 1:1 o solvatos e hidratos de estos compuestos, por lo que la modificación de las condiciones de síntesis en este trabajo especial de grado puede dar lugar a la formación de un nuevo cristal multicomponente entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina.

Tabla I.11. Estructuras cristalinas que involucran el cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina.

www.bdigital.ula.ve

Nombre del compuesto y CSD REFCODE	Parámetros de celda	Grupo espacial	Temperatura (K)	Factores de discrepancia (%)	Diagrama estructural
Tereftalato de bis (2-aminopiridi-nio) **LAPMUL**[78]	a=5.199(0)Å b= 14.606(2) Å c=11.190(4)Å α = 90 º β = 95,09(0) º γ = 90 º	P 2_1/n (14)	100	4.34	

I.12. Planteamiento del problema.

Resulta de importancia estudiar las estructuras cristalinas y moleculares, así como las propiedades estructurales, de cristales multicomponentes preparados a partir de aminas y ácidos carboxílicos que muestren actividad biológica o catalítica cuando actúan por separado. En particular se pretende preparar y estudiar por difracción de rayos-X el

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 en condiciones controladas para obtener la estequiometria deseada.

I.13.Hipótesis.

La combinación entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina con parámetros de síntesis (estequiometria, temperatura y disolvente) diferentes a los del cristal multicomponente reportado por Zaworotko y colaboradores (LAPMUL)[78], podría dar como resultado un cristal multicomponente novedoso.

I.14. Objetivos.

I.14.1. Objetivo general.

Realizar la caracterización estructural del cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción estequiométrica 1:1 empleando la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.

I.14.2. Objetos específicos.

www.bdigital.ula.ve

1. Preparar el cristal multicomponente formado entre el ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 empleando la técnica de evaporación lenta de solvente.
2. Realizar una caracterización preliminar del cristal multicomponente formado entre el ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 por difracción de rayos-X de muestra policristalinas.
3. Determinar la estructura molecular del cristal multicomponente formado entre el ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 utilizando los datos de difracción de rayos-X de monocristal.
4. Analizar las características geométricas de la estructura molecular del cristal multi-componente formado entre el ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1.
5. Analizar las interacciones intermoleculares presentes en el empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente formado entre el ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1.
6. Evaluar las contribuciones de las interacciones intermoleculares que tienen lugar en el empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente formado entre el

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 empleando superficies de Hirshfeld.

I.15. Metodología.

Síntesis y recristalización del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina.

La síntesis del cristal multicomponente consiste en disolver cantidades equimolares del ácido dicarboxílico (ácido tereftálico, 2mmol) y la amina (2-aminopiridina, 2mmol), en 10mL de etanol caliente. Una vez completa la disolución, la mezcla se lleva a un balón de destilación y se somete a reflujo por media hora a 50°C, pasado este tiempo, la mezcla resultante se filtra y se deja en reposo en un vaso de precipitado sellado con papel parafinado a temperatura ambiente hasta la aparición de cristales.

Difracción de rayos-X de muestras policristalinas

Se obtendrá el patrón de difracción en muestras policristalinas del material precipitado empleando el difractómetro Siemens D5005, del Laboratorio de Cristalografía, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.

www.bdigital.ula.ve

Difracción de rayos-X de monocristal

La toma de datos de difracción se llevará a cabo empleando el difractómetro Bruker APEX II, del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT).

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

I.16. Referencias.

1. Steed, J. W; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*. Second edition; John Wiley & Sons: 2009.

2. Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. VCH: Weinheim, Alemania, 1995.

3. Hernandez, O. Química supramolecular. Organocatalizadores y receptores con estructuras de agujero oxianiónico. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. España. 2019.

4. Luque, J., Herraez, A. *Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*, primera edición; Harcourt: Madrid, España, 2001.

5. Desiraju, G. and Sharma, K. *Crystal Engineering and Molecular Recognition: Twin Facets of Supramolecular Chemistry*. JWS, Ltd: Chinchester England, 1996, Vol.2. Cap. 2.

6. Steed, J.W; Tuner, D.R; Wallace, K.J. *Core Concepts in Supramolecular Chemestry and Nanochemestry*. Jhon Wiley and sons, Ltd: 2007. pp 1-4.

7. Robles, C.J. Reconocimiento molecular: diseño y síntesis de una nueva familia de módulos estructurales. Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, Consejo de Investigaciones Científicas, Departamento de Química Orgánica, España, 1997.

8. Ocampo P.M. Estudios sobre el comportamiento de complejos metálicos con bases de schiff compartimentales en la obtención de compuestos polinucleares: química supramolecular y clasificación. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, España, 2008.

9. Cram, D. Host-Guest Chemistry: Complexes between organic compounds simulate the substrate selectivity of enzymes. *J. M. Science* **1974,** *183*, 803-809.

10. Ariga, K., Kunitake, T Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications. Springer-Verlag: Berlin, Alemania, 2006, pp 208.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

11. Delgado, G., Mora, A., Seijas, L. Combined DFT calculation, Hirshfeld surface analysis, and Energy framework study of non-covalent interactions in the crystal structure of (*Z*)-5-ethylidene-2-thiohydantoin determined by poder X-ray diffraction. *J. M. Science.* **2021,***1236*, 1-11.

12. Dodziuk, H. *Introduction to Supramolecular Chemistry.* Kluwer Academic Publishers: 2002.

13. Desiraju, G. Crystal Engineering: A Brief Overview. J. *Chem. Sci*. **2010**, *122(5)***,** 667-675.

14. Braga, D., Desiraju, G. R., Miller, J. S., Orpen A. G., Price, S.L. Innovation in crystal engineering. *Cryst. Eng. Comm.* **2002***. 83*, 500-509.

15. Aakeröy, C. B. and Beatty, A. M. Crystal Engineering of Hydrogen Bonds Assamblies. A progress report. *Aust. J. Chem.* **2001**, 409-421.

16. Desiraju, G.R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**,*34*, 2311-2327.

17. Almarsson. Ö., Zaworotko, M.J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?. *Chem Commun.* **2004**, 1889-1896.

18. Reddy, L. S., Babu, N. J., & Nangia, A. Carboxamide–pyridine N-oxide heterosynthon for crystal engineering and pharmaceutical cocrystals. *Chem. Commun.*, **2006**,*13.* 1369–1371.

19. Valera, K. Síntesis y caracterización estructural de co-cristales de aminoácidos sintéticos/ácidos carboxílicos con aminas/amidas. Tesis de Pregrado. Universidad de Los Andes, Venezuela, 2012.

20. Miranda de la Rosa, A. Estudios de reconocimiento molecular de aminoácidos básicos por receptores tipo ciclofano mediante calorimetría de titulación isotérmica y resonancia magnética nuclear de protón. Tesis de Maestría. Universidad de Sonora, México, 2010.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

21. Medina, M. Síntesis y determinación de la estructura cristalina y molecular de derivados N-carbomoilo e hidantoina de L-alanina. Tesis de Pregrado. Universidad de Los Andes,Venezuela, 2008

22. Chang, R. *Química General*. Undécima edición. Mc Graw Hill: México D.F. 2013.

23. Steven S. Zumdahl, Susan A. Zumdahl. *Chemistry*, Cengage Learning: Belmont, USA, 1993.

24. Calahorro, C. Química general introducción a la química teórica. Primera edición. Salamanca: España, 1994.

25. Acuña, F. *Química orgánica*. Primera edición. Editorial Universidad Estatal a Distancia: San José, Costa Rica, 2006.

26. Rincón L. *Enlace Químico*. Universidad de Los Andes. Facultad de Ciencias. Mérida-Venezuela. 2005.

27. Eric V. Anslyn, Dennis A. Dougherty. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books: USA, 2006.

28. Quiñonero, D., Garau, C., Rotger, C., Frontera, A., Ballester, P., Costa, A. y Deyá, P.M. Anion-π Interactions: Do They Exist?, *Angew. Chem. Int,* **2002***, 41(18)*. 3389-3392.

29. P. de Hoog, P. Gamez, I. Mutikainen, U. Turpeinen, and J. Reedijk (2004). An Aromatic Anion Receptor: Anion-π Interactions do Exist. *Angew. Chem*., **2004**. *116 (43)*. 5939, 5941.

30. Tahli, A., Köc, Ü., Elshaarawy, R., Kautz, A., & Janiak, C. *A Cadmium Anionic 1-D Coordination Polymer {[Cd(H2O)6][Cd2(atr)2(μ2-btc)2(H2O)4] 2H2O}n within a 3-D Supramolecular Charge-Assisted Hydrogen-Bonded and π-Stacking Network. Crystals,* **2016** *6(3), 23-33.*

31. Dickerson, R. E. *Principios de Química: Enlace en sólido y líquidos*. Cuarta edición. Editorial Reverté S. A: Barcelona, 1992, pp:505-515.

32. Cragg, P. J. *Supramolecular Chemistry: Fundamental Supramolecular Interactions.* Springer: London, New York, 2010, Vol. 1.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

33. Claramunt, R. *Química Bioorgánica y Productos Naturales.* UNED: Madrid, 2017.

34. Herrera, E., Ramos, M., Roca, P. & Viana, M. *Bioquímica básica.* Primera edicion. ELSEVIER: Madrid, 2014.

35. Cabildo, M.; Cornago, P. *Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental. Química verde*. Editorial UNED: Madrid, España, 2012.

36. Lewin, B.; López, A. A. *Genes.* Reverté*: España, 1996,* Vol. 1.

37. Bolivar, G. Fuerzas intermoleculares. 2021.

URL: https://www.lifeder.com/fuerzas-intermoleculares/ (Acceso: 11 de marzo, 2022).

38. Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. Defining the hydrogen bond: An Account (IUPAC TechnicalReport). *Pure Appl. Chem*. **2011**, *83*, 1619–1636.

39. Hamilton, W.C.; Ibers, J.A. *The Hydrogen Bonding in Solids.* W.N. Benjamin, Inc: New York, USA, 1968.

www.bdigital.ula.ve

40. Peterson, S. W.; Levy, H. A. Structure of Potassium Hydrogen Maleate by Neutron Diffraction. *Chem. Phys*. **1958**, *29*, 948.

41. Desiraju G. R. T. Steiner, (1999). The Weak Hydrogen Bond. In Structural Chemistry and Biology. *Oxford Press-IUCr*: New York, USA. 1999.

42. Viloria, P. Estructura y enlace en aminoácidos del tipo1,1 Acc4 y 1,1Acc5. Tesis de Pregrado. Universidad de Los Andes, Venezuela, 2007.

43. Sarauz M. Síntesis y caracterización estructural del derivado de N-carbamilo del aminoácido natural L-isoleucina. Tesis de Pregrado. Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Venezuela, 2017.

44. Morrison y Boyd. *Química orgánica*. Quinta edición. Pearson Addison Wesley: New York, 1998.

45. Yamaguchi, S., Kurihara, K., Kataoka, M. et al., Low-Barrier Hydrogen Bond in Photoactive Yellow Protein, *Quantum Beam Sci*.,**2009**, *vol.106*, no.2, 440-444.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

46. Steed, J.; Turner, D.; Wallace, K. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*, First Edition, Wiley ed: Great Britain, 2007.

47. Gonzales, M. Enlace por puente de hidrógeno. La guía de química. 2010. URL:https://quimica.laguia2000.com/conceptos-basicos/enlace-por-puente-de-hidrogeno (Acceso: 28 de enero, 2022).

48. Umeyama, H.; Morokuma, K. The origin of hydrogen bonding. An energy decomposition study. *JACS*. **1977**, *99 (5)*, 1316-1332.

49. Desiraju, G. R. (2002). Hydrogen bridges in crystal engineering: interactions without borders. *Acc. Chem. Res*.**2002**, *35 (7),* 565-573.

50. Aitipamula, S.; Banerjee, S.; Bansal, A.K.; Biradha, K.; et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name? *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147–2152.

51. Vishweshwar, P.; McMahon, J.A.; Bis, J.A. and Zaworotko, M.J. Pharmaceutical cocrystal. *J. Pharm. Sci*. **2006**, *95*, 499-516.

52. Desiraju, G. R. Crystal engineering: outlook and prospects. *Curr. Sci*. **2001**, *81*, 1038-1042.

53. Oswald, I.D.; Allen, D.R.; McGregor, P.A.; Motherwell W.D.; Pearso, S.; Pulham, C.R.; The formation of paracetamol adducts with hydrogen-bond acceptors. *Acta Crystallogr.* **2002**, *B58*.1075-1056.

54. Shan, N. ; Zaworotko, M. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discov.* **2008***. 13*, 440.

55. Lemmerer, A.; Govindraju, S.; Johnston, M., Motloung, X. and Savig, K. Co-crystals and molecular salts of carboxylic acid/pyridine complexes: Can calculated pKa's predict proton transfer? A case study of nine complexes. *CrystEngComm*. **2015**, *17*, 3591-3595.

56. Sarma, B.; Nath, N. K.; Bhogala, B. and Nangia, A. Synthon Competition and Cooperation in Molecular Salts of Hydroxybenzoic Acids and Aminopyridines. *Cryst. Growth Des.,* **2009***, 9(3)*, 1546-1557.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

57. Leal, Y. “Síntesis y Caracterización Estructural de co-cristales de los Aminoácidos Cíclicos 1-aminociclopentano y 1-aminociclohexano Carboxílicos”. Tesis de Pregrado. Universidad de los Andes, Venezuela, 2006.

58. Belandria, L. Estudio cristalográfico y patrones de redes de enlaces de hidrógeno en cocristales de ácidos carboxílicos y aminoácidos sintéticos. Tesis de Maestría, Universidad de los Andes, Venezuela, 2010.

59. Araque, R. Estudio estructural del co-cristal hidantoina del ácido aspártico: nicotinamida. Tesis de Pregrado, Universidad de los Andes, Mérida –Venezuela, 2013.

60. Márquez, Y. Síntesis y estructura supramolecular del cristal multicomponente del ftalato de 4-aminopiridina. Tesis de Pregrado, Universidad de los Andes, Venezuela, 2015.

61. Aaltonen, J.; Allesø, M., S; Mirza, Koradia, V.; Gordon, K.C., Rantanen, J. Solid form screening–a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. **2009**, *71*, 23–37.

62. Khankari, R.K., Grant, D.J. Pharmaceutical hydrates, *Thermochim. Acta.* **1995**, *248*, 61–79.

www.bdigital.ula.ve

63. Ácido tereftálico. Sigma-Aldrich. 2022. URL:https://www.sigmaaldrich.com/VE/es/product/mm/800762 (Acceso: 3 de enero del 2022).

64. Richard J. Sheehan. Terephthalic Acid, Dimethyl Terephthalate, and Isophthalic Acid, Estados Unidos,2011.

URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/14356007 (Acceso: 3 de enero del 2022).

65. Wade, L. G. Química Orgánica. Segunda edición. Editorial Pearson: México, 1993.

66. Desiraju, G. R. The Crystal as a Supramolecular Entity”. Jonh Wiley & Sons:Great Britain, 1996.

67. Beyer, T. Price. S. Dimer or Catemer? Low-Energy Crystal Packings for Small Carboxylic Acids. *Phys. Chem.* 2000, *104,* 2647-2655.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

68. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed*. 2002, *41*, 49-71.

69. Base de datos Groom, C.R., Bruno, I.J., Lightfoot, M.P., Ward, S.C. The Cambridge Structural Database *Acta Cryst*. **2016**, *B72*, 171-179.

70. Walter McCrone and Haleblian Jhon, (1965). Pharmaceutical Applications of Polymorphism. *J. Pharm. Sci*. **1965**, *58(8)*, 911-929.

71. Bailey, M.; & Brown, C. J. The crystal structure of terephthalic acid*. Acta Crystallog.* **1967***, 22(3), 387–391.*

72. Sledz, M.; Janczak, J.; Kubiak, R. New Cristalline modification of terephthalic acid. *J. Mol. Struct*. **2001**, *595,* 77-82.

73. Cheng, Z. Shi, H.; Ma, H.; Bian, L.; Wu, Q.; Gu, L.; Cai, S.; Xuan Wang, X.; Xiong, W.; An, Z.; Huang, W. Ultralong Phosphorescence from Organic Ionic Crystals under Ambient Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 678- 682.

74. Shi, C.;Zhang, X.; Yu, C.; Yao, Y.; Zhang, W. Geometric isotope effect of deuteration in a hydrogen-bonded host-guest cristal. *Nat.Commun.* **2018**,*9* (1). 1-9.

75. Meng, X.; Lin, Z.; Ai-Min Li, A.; Two three-dimensional networks in the binary molecular adducts 4-methylimidazolium hydrogen terephthalate and bis(4-methylimidazolium) terephthalate. *Acta Crystallogr, Sect.C, Cryst.Struct.Commun.* **2008**, *64*, o322-o325.

76. Zhi-gao, T. Bisimidazolium terephthalate*. Acta Crystallogr. S.* **2007**, *63*, o4067.

77. Yuge, T.; Sakai, T.; Kai, N.; Hisaki, I.; Miyata,M.; Tohnai, N. Topological Classification and Supramolecular Chiralityof 21-Helical LadderType Hydrogen-Bond Networks Composed of Primary Ammonium Carboxylates: Bundle Control in 21-Helical Assemblies *Chem.-Eur.J.* **2008**, *14 (10),* 2984-2993.

78. Bis, J.; Zaworotko, M. The 2-Aminopyridinium-carboxylate Supramolecular Heterosynthon: A Robust Motif for Generation of Multiple-Component. Crystals *Cryst.Growth Des.* **2005**, *5(3)*, 1169-1179.

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

79. Dale, S.; Elsegood, M.; Hemmings, M.; Wilkinson, A. *The co-crystallisation of pyridine with benzenepolycarboxylic acids: The interplay of strong and weak hydrogen bonding motifs. CrystEngComm.* **2004***, 6(36),* 207-214

80. Devi, P.; Muthiah, P. *Hydrogen-bonding patterns in the cocrystal 2-amino-4,6-dimethylpyrimidine–terephthalic acid (2/1). Acta Crystallograp.,* **2007***. 63(12),* o4822–o4823*.* doi:10.1107/s1600536807059703

81. Goswami, S.; Mahapatra, A.; Ghosh, K.; Nigam, G. D.; Chinnakali, K.; Fun, H. *2-Aminopyrimidine–terephthalic acid (1:1) complex. Acta Crystallogr.,Sect.C:Cryst.Struct.Commun.,* **1999***, 55(1),* 87–89.

82. 2-Aminopyridine. Sigma-Aldrich. 2022.

URL: https://www.sigmaaldrich.com/VE/es/product/aldrich/a77989 (Acceso: 11 de enero, 2022).

83. Collado, D. Ampliacion de la química organica avanzada.Química de los heterociclos. 2014.

URL:https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/7425/Tema_5.Piridina.pdf (Acceso: 23 de enero, 2022).

84. Buyukmurat, Y.; Akalin, E.; O zel, A.; Akyuz, S. Calculation and analysis of IR spectrum of 2-aminopyridine. *J. Mol. Struct.* **1999**. *482–483,* 579–584.

85. Chao, M.; Schempp, E.; Rosenstein,R.. 2-Aminopiridine. *ActaCrystallogr, Cryst.Chem.* **1975**, *31 (12)*, 2922 – 2924.

86. Banerjee, S.; & Murugavel, R. Formation of One-Dimensional Water Inside an Organic Solid: Supramolecular Architectures Derived by the Interaction of Aminobenzoic Acids with Nitrogen Bases and H2SO4*. Cryst.Growth Des.,* **2004***, 4(3),* 545–552.

87. Karmakar, A.; Baruah, A. M.; Baruah, J. B. Different spatial arrangements in the 4-nitrophthalic acid salts. *J. Mol. Struct.* **2008***, 891(1-3),* 254–257.

88. Ge, F.-Y.; Huo, L.-H.; Zhao, S.-N.; Deng, Z.-P.; Zhang, Z.-Y.; & Gao, S. (2016). Effect of Co-Crystal Formers on the Supramolecular Patterns and

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Luminescence Properties of Co-Crystals Comprising Fenbufen and Diverse N-Heterocycles. *Aust.J.Chem.* **2016**, *69*, 836.

89. Hsu, I.N.; & Craven, B. M. *The 2:1 crystal complex of 2-aminopyridine and 5,5-diethylbarbituric acid (barbital, Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1974**, *30(4), 994–997.*

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

www.bdigital.ula.ve

Capitulo II

Fundamentos teóricos de las técnicas de caracterización

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

II.1. Celda unidad y redes cristalinas.

El estado cristalino de la materia es considerado el de mayor orden. Un cristal puede ser definido como un sólido homogéneo cuyos constituyentes, ya sean átomos, iones o moléculas (motivos), se empaquetan de forma regular y periódica, formando una estructura microscópica ordenada. Los motivos que constituyen un cristal están unidos entre sí por interacciones de distinta naturaleza, tales como: enlaces metálicos, enlaces covalentes, enlaces iónicos y fuerzas de van der Waals; y dependiendo de estas podemos clasificar empíricamente los cristales.[1,2] En particular, en los sólidos donde sus motivos están unidos por enlaces de hidrógeno suelen clasificarse como cristales de van der Waals debido a la magnitud de las fuerzas de enlace, sin embargo, la propiedad direccional de esta interacción, le confiere a los cristales de enlaces de hidrógeno ciertas características propias de un cristal covalente.[3]

Los cristales tienen ordenamiento de largo alcance, es decir, para describirlo podemos considerar un fragmento de este y evaluar sus propiedades estructurales en cualquier región del cristal. Ahora bien, la periodicidad de un cristal hace referencia a un conjunto de puntos aislados o motivos que se repiten periódicamente en tres dimensiones, a esta repetitividad se le denomina *red cristalina*, tal como se muestra en la figura II.1(a), donde el elemento geométrico de menor volumen y mayor simetría que permite reproducir por traslación en las tres direcciones la red en su totalidad se denomina *celda unidad*.[1,2]

La celda unidad está definida por tres vectores no co-planares entre sí **a, b** y **c**; la magnitud de estos vectores y los ángulos formados entre pares de ellos, son llamados parámetros de celda unidad, a, b, c, α, β, y γ, representada en la figura II.1(b).[4]

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

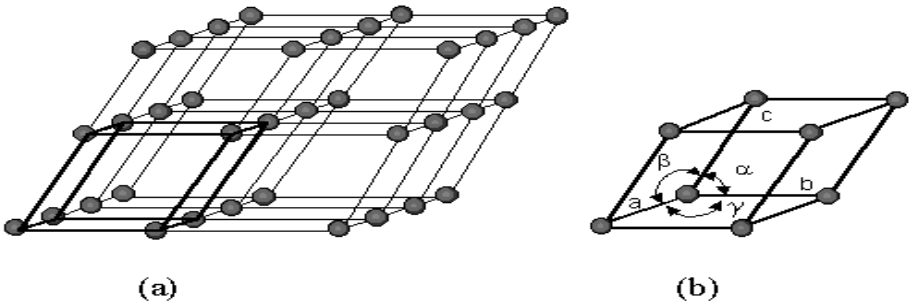


Figura II.1. (a) Conjunto de puntos que conforman la red cristalina. (b) Celda unidad y parámetros de celda.[5]

La celda unidad también describe la periodicidad interna de los cristales, ya que contiene todos los átomos, iones o moléculas en una unidad específica que se repite por traslación para generar el cristal.[6] En la figura II.2 se representa esquemáticamente como se construye un cristal partiendo de la unidad mínima (unidad asimétrica) relacionada por simetría con otro motivo idéntico para construir la celda unidad. La repetición en tres dimensiones de la celda genera la red cristalina.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

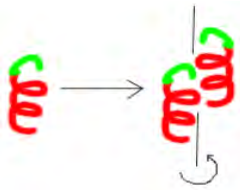
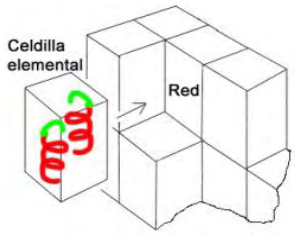
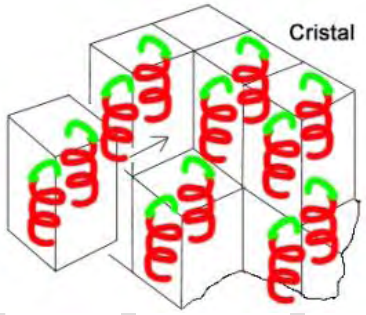
1.Motivo estructural o unidad asimétrica	2. El motivo estructural se repite mediante los elementos de simetría, en este caso un eje helicoidal 
3.La repetición del motivo (unidad asimétrica) genera el contenido de la celda unidad 	4. La repetición de celdas unidad genera la totalidad del cristal 

Figura II.2. Representación esquemática de la construcción de un cristal.[7]

www.bdigital.ula.ve

Debido a la naturaleza periódica de los cristales, en estos aparecen determinados elementos de simetría que hacen referencia a todos los movimientos geométricos que poseen la particularidad de dejar a un motivo, o a cualquier objeto en general, en una configuración indistinguible respecto a la configuración original. Los elementos de simetría son de dos tipos: puntual y traslacional,[1] que a continuación se describen.

II.2. Elementos de simetría.

II.2.1. Elementos de simetría puntual.

II.2.1.1 Eje de Rotación (R).

Este elemento deja al objeto concordando consigo mismo al girar 360º/R, en sentido contrario a las agujas del reloj, paralelo al eje de rotación; donde R toma valores 1, 2, 3, 4 ó 6, como se observa en la figura II.3.[8]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

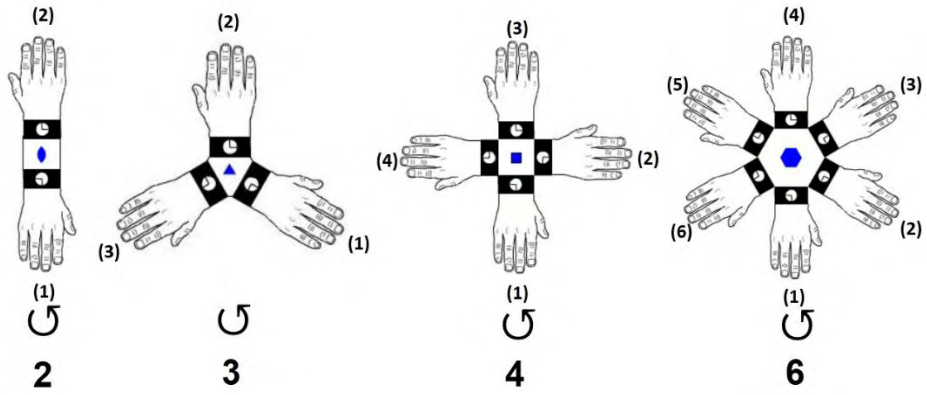
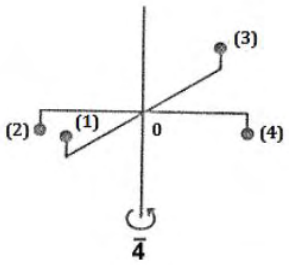


Figura II.3. Representación perpendicular de los ejes de rotación de orden 2, 3, 4 y 6.[9]

II.2.1.2. Ejes de rotación-inversión (*$\bar{R}$*).

Este elemento equivale a una rotación de 360º/R en sentido contrario de las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen como se observa en la figura II.4 para un eje de rotación-inversión $\bar{4}$ que implica la rotación de 90° e inversión del motivo.[8]



www.bc .ula.ve

Figura II.4. Eje de rotación inversión de orden $\bar{4}$.[8]

II.2.1.3. Plano de Reflexión (m).

Este elemento corresponde a una reflexión a través de un plano (ver figura II.5).[8]

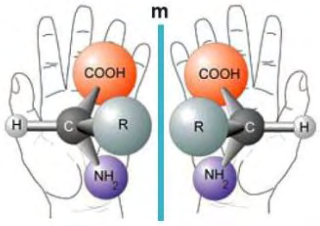


Figura II.5. Plano de reflexión.[9]

II.2.1.4. Centro de inversión (i).

Elemento de simetría que invierte al objeto a través de un punto (ver figura II.6).[8]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

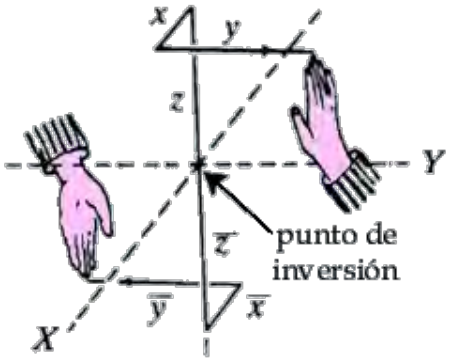


Figura II.6. Centro de inversión equivalente a $\bar{1}$.[9]

II.2.2. Elementos de simetría traslacional.

II.2.2.1 Ejes helicoidales o Tornillo (Rn).

Se debe a la combinación de una rotación de 360º/R en sentido opuesto a las agujas del reloj, seguida de una traslación de n/R veces la unidad repetitiva a lo largo del eje de rotación; donde R toma valores de 1, 2, 3, 4 ó 6, como se observa en la figura II.7.[8]

www.bc .ula.ve

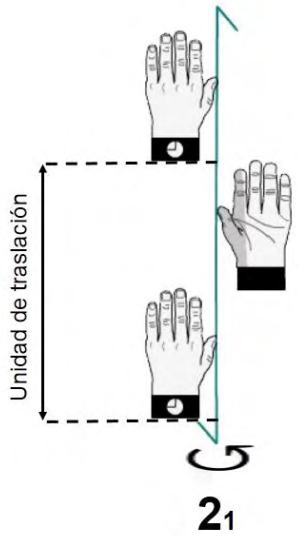


Figura II.7. Ejes helicoidales o de tornillo 2_1.[9]

II.2.2.2. 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 les denota como a, b

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

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 al plano de deslizamiento se le denota con la letra n, como se observa en la figura II.8.[8]

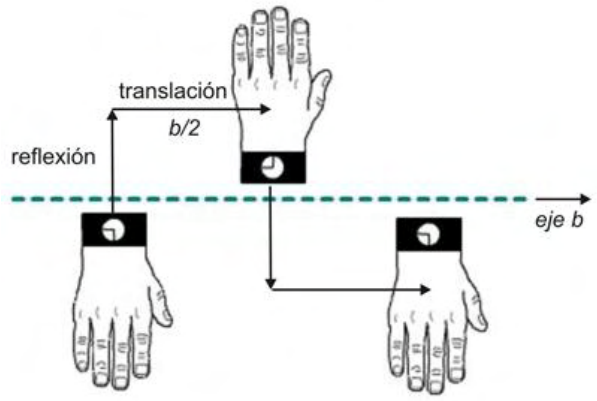


Figura II.8. Plano de deslizamiento.[9]

www.bdigital.ula.ve

De acuerdo al tipo de celda unidad, red cristalina y simetría, es posible establecer una clasificación de los sistemas cristalinos en los que puede cristalizar un material pues la combinación de estos elementos de simetría puntual da origen a 32 grupos puntuales, que impone una serie de restricciones que determinan la geometría de la celda. Por consiguiente, se ha establecido una clasificación que permiten agrupar a todos aquellos cristales que poseen la misma clase de simetría cristalina, de forma tal que se encuentran descritos por el mismo tipo de celda, tomando en cuenta el eje de rotación; dando así origen a los siete sistemas cristalinos ordenados de menor a mayor simetría: triclínico, monoclínico, ortorrómbico, tetragonal, trigonal, hexagonal y cúbico. Las características geométricas para cada sistema cristalino se muestran en la tabla II.1.[10]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla II.1. Sistemas cristalinos.

Sistema Cristalino	**Simetría Característica**	**Parámetros de Celda**
Triclínico	Ninguna	a≠ b≠ c; α≠ β≠ γ≠ 90°
Monoclínico	Un eje de orden 2 paralelo a ***b***	a≠ b≠ c; α= γ= 90°; β≠ 90°
Ortorrómbico	Tres ejes de orden 2 perpendiculares entre sí	a≠ b≠ c; α= β= γ= 90°
Tetragonal	Un eje de orden 4 paralelo a ***c***	a= b≠ c; α= β= γ= 90°
Trigonal	Un eje de orden 3 paralelo a ***c***	a= b= c; α= β= γ≠ 90°
Hexagonal	Un eje de orden 6 paralelo a ***c***	a= b≠ c; α= β= 90°; γ= 120°
Cúbico	Cuatro ejes de orden 3 paralelos a las cuatro diagonales principales de la celda	a= b= c; α= β= γ= 90°

www.bdigital.ula.ve

Para describir completamente la estructura cristalina elemental de un sólido, resulta importante definir las formas geométricas de la red, para ello es necesario establecer las posiciones de los motivos en la celda que forman el sólido cristalino; denominado puntos reticulares y clasificados de la siguiente manera:[11]

P: celda primitiva, los puntos reticulares son los vértices del paralelepípedo (o **R** para el sistema romboedral).

C: centrada en la cara c, además en los vértices.

F: celda centrada en todas las caras, tiene puntos reticulares en las caras, además en los vértices.

I: celda centrada en el cuerpo, tiene un punto reticular en el centro de la celda, además de los vértices.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

En 1848 Bravais demostró que era posible la formación de 14 redes que cumplan con las características de simetría de cada sistema cristalino, es decir, solo existen 14 configuraciones básicas de asociar átomos, iones o moléculas para formar un cristal, tal como se observa en la figura II.9.[11] Cabe destacar que la combinación de estas 14 redes de Bravais con los 32 grupos puntuales cristalográficos da origen a un total de 230 grupos espaciales tridimensionales, que describen todas las posibles simetrías cristalinas.[12]

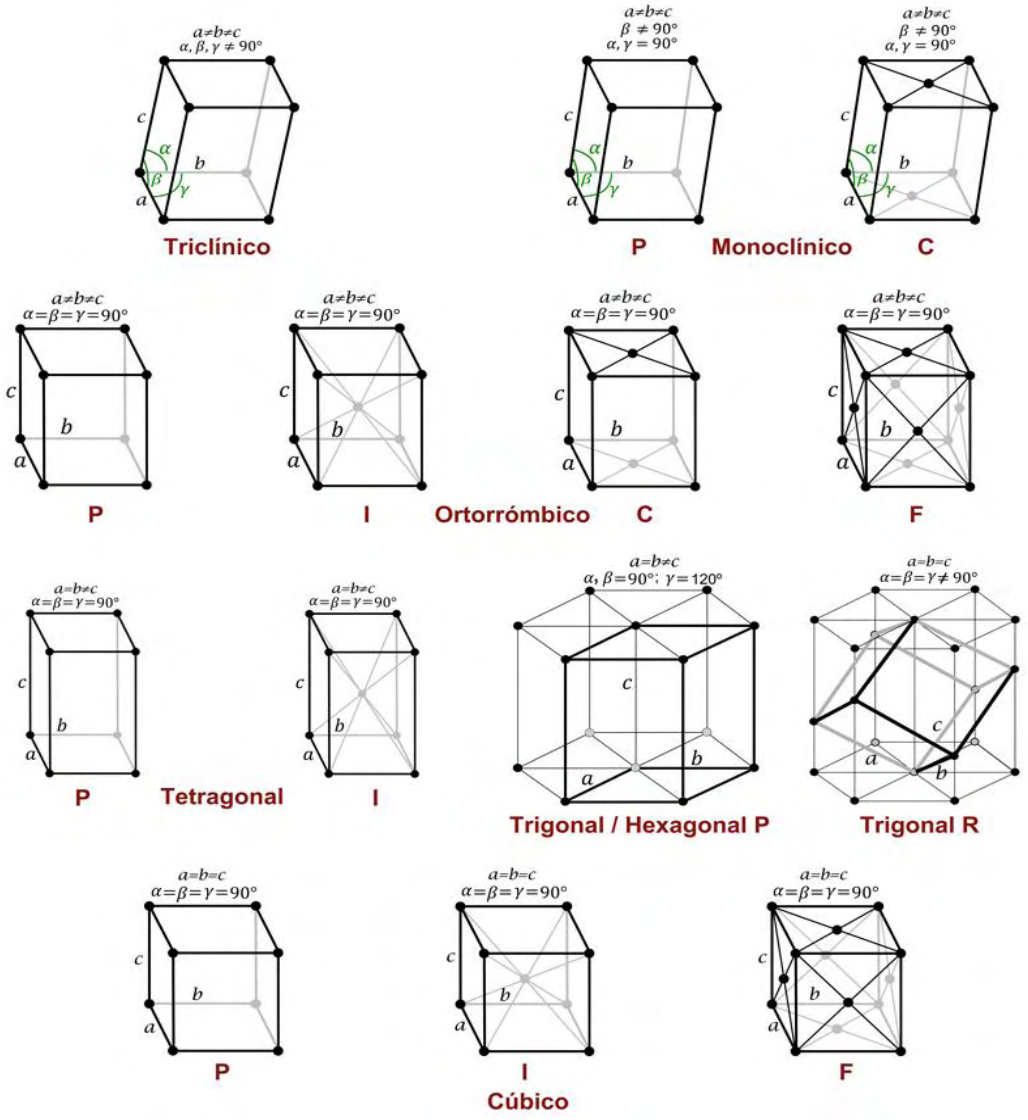


Figura II.9. Las 14 redes de Bravais.[11]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

II.3. Difracción de rayos-X en cristales.

Los rayos-X fueron descubiertos por Wilhelm Conrad Röntgen en 1895, al estudiar los fenómenos producidos por la descarga eléctrica generada a través de un tubo de rayos catódicos. Esta radiación electromagnética es capaz de atravesar cuerpos opacos e imprimir las películas fotográficas. [13,14]

El principio de la difracción de rayos-X se basa en las interferencias de ondas que se producen cuando radiación monocromática atraviesa una rendija de espesor comparable a la longitud de onda de la radiación incidente. Los rayos-X tienen longitudes de onda en el orden de 1Å, del mismo orden que las distancias interatómicas de los componentes de las redes cristalinas.[15] Al ser irradiados sobre la muestra a analizar, los rayos-X se difractan con ángulos que dependen de las distancias interatómicas. Este concepto se dio a conocer gracias a Max von Laue quien, en 1912, planteó una teoría basada en tres hipótesis:[5]

1. Los cristales poseen arreglos periódicos.
2. Los rayos-X poseen naturaleza ondulatoria.
3. La longitud de onda de los rayos-X es del mismo orden de magnitud que los espaciamientos de la red en un cristal.

www.bdigital.ula.ve

Basados en las hipótesis de Laue, Friederich y Knipping en 1912 realizaron un experimento que consistía en irradiar con rayos-X un cristal de sulfato de cobre pentahidratado ($CuSO_4.5H_2O$) y la detección de la difracción confirmó entonces las hipótesis anteriormente propuestas, Se observó que la placa fotográfica se impresionaba no solo en su centro como consecuencia del paso del haz incidente sino también en determinadas zonas alejadas del centro de la misma, interpretando así este hecho como consecuencia del fenómeno de difracción, según en el cual las ondas de rayos-X interfieren entre si al pasar por las rendijas que dejan los átomos en el interior del cristal llegando a desviarse del haz central.[4,6]

Con el experimento, se logró demostrar que los materiales cristalinos están constituidos por átomos ordenados de forma periódica en tres dimensiones del espacio y su disposición podía conocerse empleando rayos-X como se aprecia en la figura II.10.[6]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

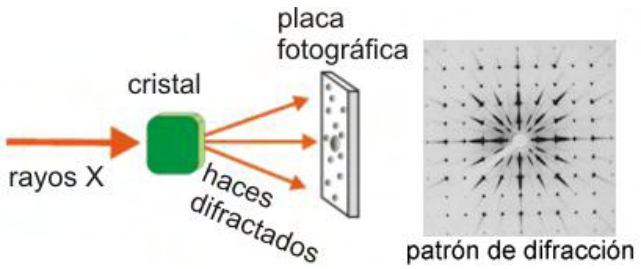


Figura II.10. Representación esquemática de la difracción de rayos-X en cristales.[5]

Max von Laue planteó que si se tiene una línea de átomos que se encuentran separados a una distancia ***d*** y a los cuales se les hace incidir un haz de rayos-X con un ángulo ***Θ***, entonces cada uno de esos átomos comienza a emitir radiación en forma de ondas esféricas, tal como se muestra en la figura II.11. En consecuencia, las ondas de cada uno de los átomos se expanden hasta que entre ellas ocurre el fenómeno de interferencia y, dicha interferencia es constructiva cuando dos frentes de onda tienen una diferencia de camino recorrido igual a un número entero de longitudes de onda. Los ángulos de las ondas dispersadas solo dependerán de las diferentes relaciones periódicas existentes entre los átomos que constituyen el cristal.[4]

www.bdigital.ula.ve

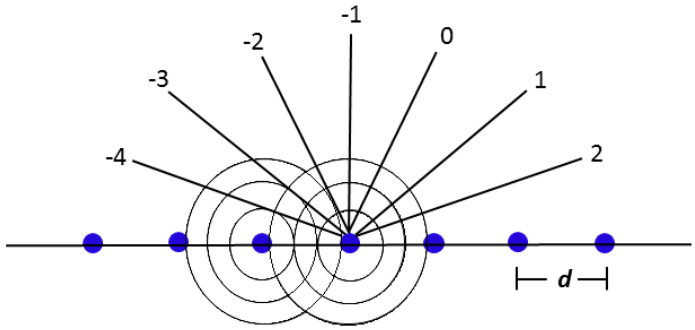


Figura II.11. Expansión de un frente de ondas luego de hacer incidir un haz de rayos-X.[4]

Actualmente se pueden obtener rayos-X a escala de laboratorio a partir de tubos generadores de rayos-X sellados al vacío construido con ánodos metálicos y enfriados con un sistema de agua circulante.[4]

El funcionamiento de un difractómetro de rayos-X convencional puede ser descrito de la siguiente manera:

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

- Un haz de electrones acelerados por alto voltaje choca contra el ánodo metálico del tubo; los rayos-X se generan cuando electrones con suficiente energía cinética extraen electrones de las capas más internas del metal del cual está construido el ánodo: cobre, molibdeno, cobalto, entre otros.[4]
- Se produce una emisión de fotones con longitudes de ondas cortas en la región de los rayos-X, esto es debido al descenso de electrones de capas más externas para ocupar las vacancias de las capas más internas del metal.[4]
- Estos rayos-X son filtrados para hacerlos monocromáticos y colimados para dirigirlos hacia el cristal colocado en el goniómetro de un difractómetro.[4]

En la figura II.12 se observa como el haz incidente choca con el cristal a un ángulo θ; los planos cuyo espaciamiento interplanar es cercano a la longitud de onda de los rayos-X incidentes desvía el haz y el detector colocado a un ángulo de 2θ registra la intensidad y la posición del haz difractado.[16]

www.b ula.ve

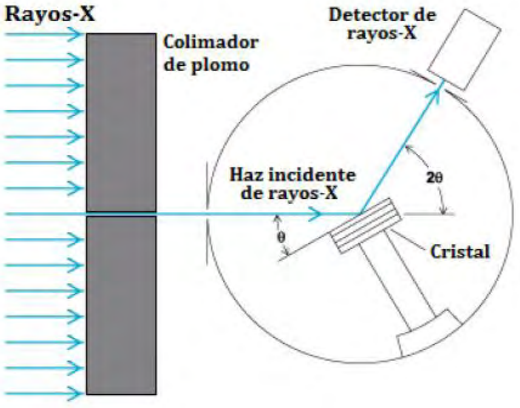


Figura II.12. Funcionamiento interno del difractrómetro de rayos-X.[16]

II.4. Ley de Bragg

En 1912, William Lawrence Bragg y su hijo William Henry Bragg mostraron como la observación de rayos-X por Max von Laue, podía ser entendida de mejor manera como reflexiones de radiaciones electromagnéticas en los planos de un cristal. La ley de Bragg, se expresa de la siguiente manera:[17]

$$n\lambda = 2dsen\theta \qquad \text{Ecuación (1)}$$

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Siendo:

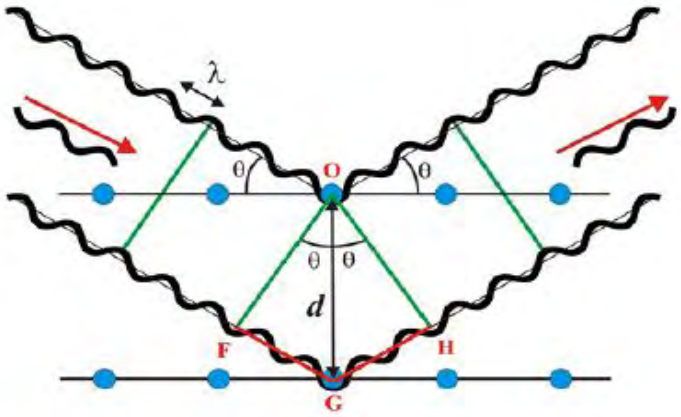
$\boldsymbol{n}$: un número entero.

$\boldsymbol{\lambda}$: la longitud de onda de los rayos-X.

$\boldsymbol{d}$: la distancia entre los planos de la red cristalina.

$\boldsymbol{\theta}$: el ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión.

Esta ley permite predecir los ángulos en los que los rayos-X son difractados por un material cristalino. La ley de Bragg puede deducirse gráficamente de la siguiente manera.



www. a.ve

Figura II.13. Representación geométrica de la difracción de rayos-X en un cristal.[17]

Consideremos dos planos paralelos de átomos de la red cristalina (líneas horizontales) separados entre sí por una distancia interplanar ***d***, los cuales contienen átomos con densidad electrónica (círculos azules). Los haces de rayos-X, de longitud de onda $\boldsymbol{\lambda}$, inciden en fase sobre los planos, con un ángulo de incidencia $\boldsymbol{\theta}$, el campo eléctrico de los rayos-X interactúa con los electrones del átomo hasta que son forzados a vibrar e irradiar en todas las direcciones. Para la dirección particular en que la radiación emerge con el mismo ángulo θ, como sí el haz hubiera sido reflejado por cada plano y forman un frente de ondas (primera línea verde de la izquierda).[18] Para que exista una interferencia constructiva, es necesario que tras la reflexión ambos haces sigan estando en fase (última línea verde de la derecha), situación que sólo ocurrirá si la diferencia de caminos recorridos por los frentes de onda **OF** y **OH** (frentes de onda antes y después de la reflexión) es un número entero de la longitud de onda $\boldsymbol{\lambda}$:[19]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

$$FG + GH = n\lambda \qquad \text{Ecuación (2)}$$

Como: $FG = GH$ y se obtiene: $FG = d\,sen\theta$, De acuerdo a la geometría, se conoce que **OFG** y **OGH** son triángulos equiláteros con **OG=d** y un ángulo interno igual a **θ**, por lo que se tiene que: $GH = FG = d\,sen\theta$, con lo que la ecuación (2) se convierte en la conocida ley de Bragg $2dsen\theta = n\lambda$ (ecuación 1).[19]

II.5. Red recíproca y esfera de Ewald.

En 1913, Paul Ewald interpretó el fenómeno de difracción en términos del llamado *espacio recíproco* y definió a la *red recíproca*. Este concepto permite reemplazar el conjunto de planos del espacio real del cristal, visualizado por los Bragg, por un punto de la red recíproca.[19]

Si se considera ABC como el plano más cercano al origen, perteneciente a una familia de planos con índice *hkl* del espaciado d_{hkl} tal como se muestra en la figura II.14 (a), 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:[19]

www.bdigital.ula.ve

$$\sigma_{hkl} = \frac{1}{d_{hkl}} \qquad \text{Ecuación (3)}$$

Donde σ_{hkl} es el vector recíproco que representa al plano *hkl* de la red real. Así los parámetros de la celda unidad recíprocos se designan convencionalmente como **a*, b*, c*,** y son perpendiculares a los planos que contienen los ejes directos b y c, a y c, a y b, respectivamente como se muestra en la figura II.14 (b).[19]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

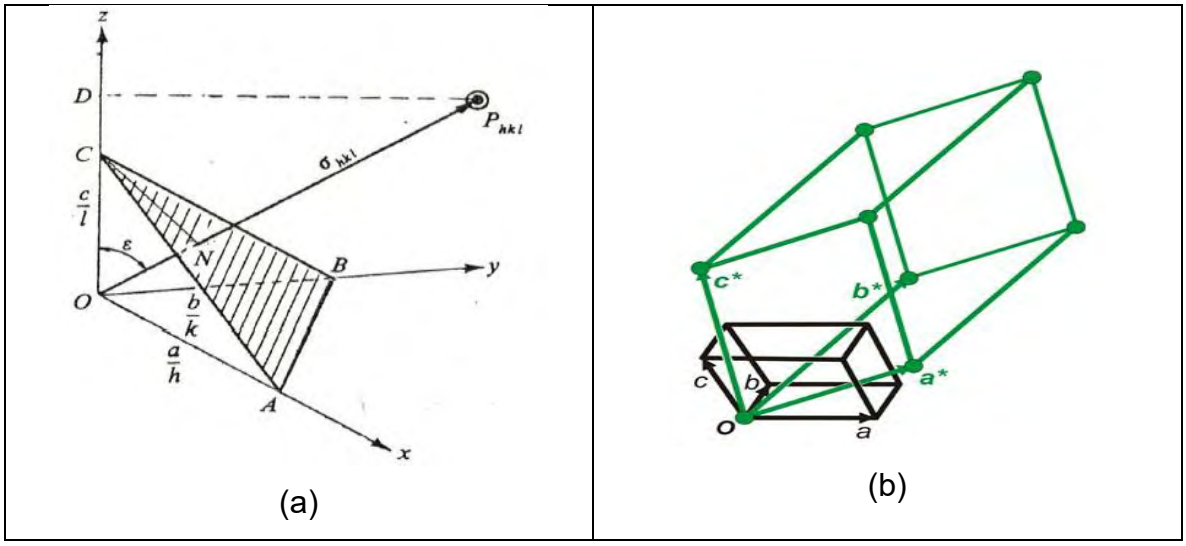


Figura II.14. (a) Definición del vector recíproco. (b) Relación de la celda unidad representada en el espacio real y reciproco.[19]

Por otra parte, los índices de Miller describen un vector perpendicular al plano de reflexión en el sistema de coordenadas definido por la red cristalina. Se identifican mediante tres números enteros h, k y l. Dado un plano hkl. Cada uno de los índices h, k y l del plano representan el inverso de la fracción en la que queda dividido cada uno de los ejes a, b y c, cuando son interceptados por dicho plano con los ejes a, b y c de la celda. Los índices de Miller se utilizan para identificar planos y direcciones de las celdas.[20]

Luego de exponer las ideas del espacio recíproco y en concordancia con lo descrito por von Laue y los Bragg; Ewald desarrolló una interpretación geométrica sencilla denominada esfera de Ewald, que explica de manera visual el fenómeno de difracción producido en un cristal.[19] Se tiene que la ley de Bragg puede describirse como:

$$sen\theta = \frac{\sigma_{hkl}/2}{\frac{1}{\lambda}}$$ (Ecuación 4)

La solución geométrica de esta expresión es la del triángulo rectángulo **AOP**, que se encuentra inscrito en una esfera de diámetro **2/λ**, y cuya base coincide con la dirección de los rayos-X incidentes en $\mathbf{S_o}$.[19]

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Se considera un cristal en el centro **C** de la esfera, luego, sobre dicho cristal inciden los rayos-X indicada por el vector $\mathbf{S_o}$. Se hace notar que el cateto **OP** tiene una magnitud de $\mathbf{1/d_{hkl}}$ y representa el vector recíproco $\boldsymbol{\sigma_{hkl}}$. Por esto, la red recíproca del cristal estará imaginariamente construida con origen en **O**, punto en el cual el haz de rayos-X incidente abandona la *esfera de reflexión*. Esto significa que por **C** pasa un plano (*hkl*) perpendicular al vector recíproco $\boldsymbol{\sigma_{hkl}}$ y paralelo al cateto **AP**, formando un ángulo **θ** con $\mathbf{S_o}$. Entonces, el haz difractado **S** tiene que tener la dirección del radio **CP**, descrito hasta el extremo **P** del vector $\boldsymbol{\sigma_{hkl}}$. Siendo entonces que el haz incidente $\mathbf{S_o}$ y el difractado **S** forman el ángulo **2θ**, verificándose así la condición de difracción de Bragg. La difracción ocurre cada vez que un punto de la red recíproca coincide con la superficie de la esfera, como se ilustra en la figura II.15.[19]

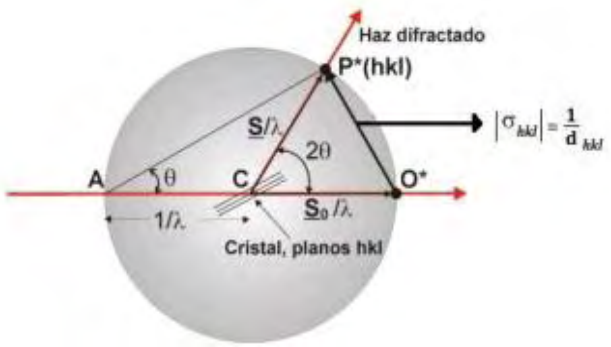


Figura II.15. Esfera de Ewald.[19]

www a.ve

II.6. Técnicas de difracción de rayos-X.

Dependiendo de la muestra en estudio, la técnica de difracción de rayos-X puede dividirse en: difracción de rayos-X de muestras policristalinas y difracción de rayos-X de cristal único (monocristal).[21]

II.6.1. Difracción de rayos-X en muestras policristalinas.

Esta técnica se basa en hacer incidir un haz monocromático de rayos-X sobre una muestra pulverizada que se encuentra en un soporte, y la intensidad de los haces difractados por la muestra se mide a medida que el detector se mueve en diferentes ángulos en 2θ.[22]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Debido a la disposición aleatoria de los microcristales en la muestra con respecto al haz de rayos-X incidente se tiene que existen grandes cantidades de planos con índices *hkl* que cumplen con la ley de Bragg. Los haces difractados originan un cono de difracción conocido como "*Cono de Debye-Scherrer*", el cual posee un ángulo de 2θ construido a partir de todos los haces difractados por planos con igual espaciamiento interplanar d_{hkl} sin importar que orientación tengan estos dentro del cristal. Los conos se disponen como se muestra en la figura II.16.[21]

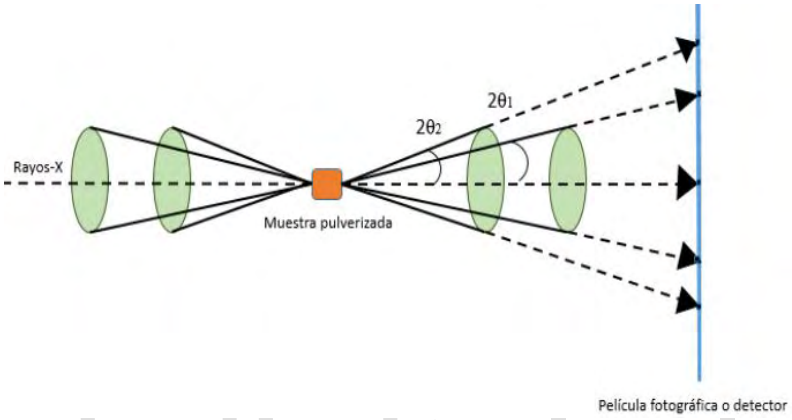


Figura II.16. Conos de difracción producidos por una muestra policristalina plana.[21]

www.bdigital.ula.ve

Para optimizar la focalización del haz difractado y tener una mejor resolución se hace un barrido simétrico θ/2θ, está acción se denomina geometría de haz focalizado (Bragg-Brentano). En la figura II.17, se muestra la geometría de un difractómetro convencional de haz focalizado. El patrón de difracción resultante registra electrónicamente la intensidad de los haces difractados por una familia de planos *hkl* con respecto a 2θ.[23]

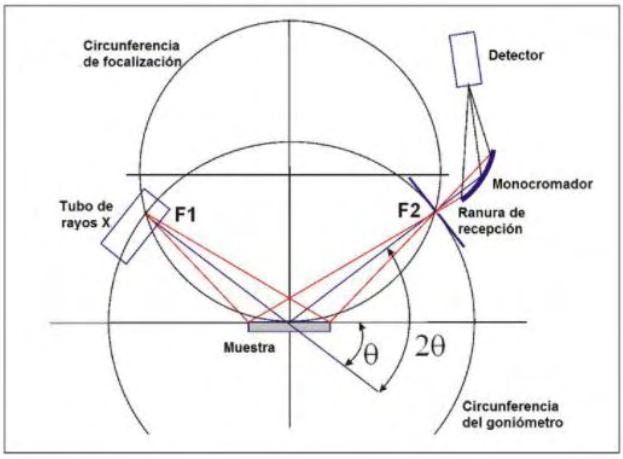


Figura II.17. Geometría Bragg-Brentano θ/2θ de un difractómetro convencional.[22]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

La aplicación de técnicas de difracción de polvo para la identificación de materiales policristalinos es de suma importancia en la cristalografía pues el patrón de difracción de polvo es característico de cada sustancia, y en una mezcla, cada uno de los componentes produce su patrón independiente de los demás.[24] En la figura II.18, se muestra un ejemplo de los patrones de polvo de polimorfos conformacionales de ácido 4-metilhipúrico, al encontrarse el ácido cristalizado en fases cristalinas diferentes, cada polimorfo genera un patrón de polvo específico.

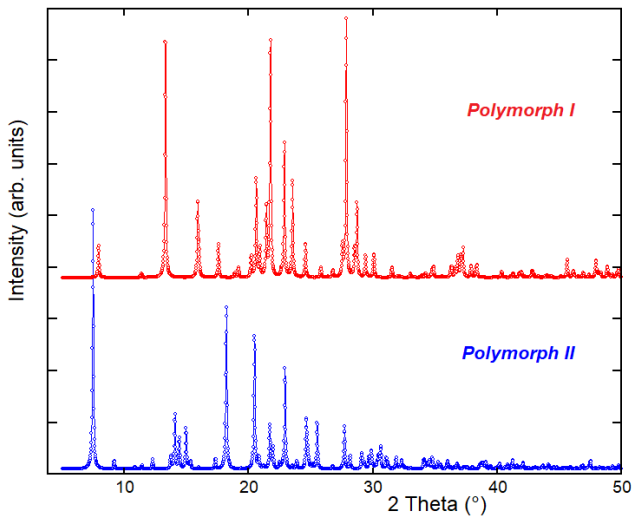


Figura II.18. Patrones de polvo de polimorfos conformacionales de ácido 4-metilhipúrico: el polimorfo I cristaliza en una celda ortorrómbica con grupo espacial $P2_12_12_1$ y el polimorfo II cristaliza en una celda monoclínica con grupo espacial $P2_1/c$.[25]

II.6.2. Difracción de rayos-X de cristal único.

El método de cristal único constituye la técnica de difracción más eficaz para la determinación estructural de materiales cristalinos por registrar una mayor cantidad de datos al hacer el estudio de un material cristalino. Un análisis detallado del experimento de difracción permite obtener información precisa sobre el arreglo atómico y molecular del material cristalino, es decir: [26,27]

1. Determinar los parámetros que definen el tamaño y la forma de la celda unidad.

2. El grupo espacial cristalográfico que muestra la simetría cristalina.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

3. Las coordenadas atómicas, que definen las posiciones de cada uno de los átomos que constituyen el material.

4. La ocupación de cada sitio atómico en caso de que una posición esté sólo parcialmente ocupada por dos o más especies en desorden.

El cristal apropiado para la caracterización debe ser de alta pureza, no debe presentar fisuras, conglomerados, incrustaciones de materiales extraños, entre otros. El tamaño apropiado del cristal debe estar entre (0,3-0,5) mm en su máxima dimensión. Con la ayuda del microscopio de luz polarizada, se pueden escoger los cristales que extingan el haz de luz sistemáticamente cada 90° al ser rotados en el microscopio. Un buen cristal cuando se examina bajo la luz polarizada presenta zonas iluminadas y oscuras alternadas cada 90°. Si dos o más zonas del cristal se extinguen o iluminan en forma diferente al rotar, se dice que hay un entrecrecimiento de cristales y, por lo tanto, no es apto para el estudio por difracción.[26]

www.bdigital.ula.ve

Una vez seleccionado el cristal adecuado para el experimento de difracción, este se pega al extremo de una fibra de vidrio para ser montado en la cabeza goniométrica, que coloca en el centro óptico del difractómetro de cuatro círculos. El experimento consiste en registrar todos los haces difractados por el cristal al ser bañados con haces monocromáticos de rayos-X. El registro de los haces difractados es electrónico a través de detectores CCD (dispositivo de carga acoplada).[26]

El cristal se orienta específicamente para lograr que un plano *hkl* particular, el haz incidente y el haz difractado caiga en el plano ecuatorial de las esferas de Ewald; en ese plano se mueve el detector para interceptar el haz difractado moviéndose alrededor del eje 2θ. Ahora bien, para lograr llevar el haz reflejado al plano ecuatorial, el cristal se debe mover en los tres ejes eulerianos del goniómetro φ, χ y ω. En la computadora se registran cientos o miles de reflexiones, precisando para cada una de ellas su posición (índices *hkl*) y sus intensidades I_{hkl} cumpliendo así con la condición de Bragg.[27]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

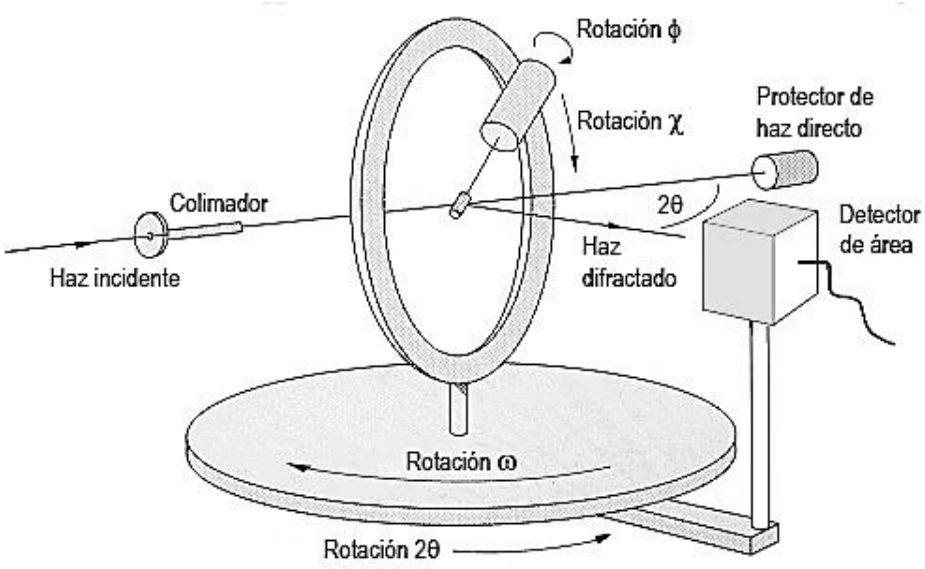


Figura II.19. Geometría de un Goniómetro de cuatro círculos.[26]

II.7. Determinación estructural.

II.7.1. Factores de estructura y el problema de las fases.

www.bdigital.ula.ve

Un experimento de difracción de rayos-X en un cristal consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad posible de haces difractados en un rango 2θ. Donde la intensidad del haz difractado puede relacionarse con los módulos de los factores de estructura, y de sus valores, mediante algún procedimiento de asignación de fases a cada uno de estos factores, reconstruir la distribución electrónica en la celda unidad, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas, se entiende que un factor de estructura *F(hkl)*, el cual es una descripción matemática, se refiere a una suma de movimientos ondulatorios y oscilatorios, no es más que la resultante de todas las ondas dispersas en la dirección de la reflexión *hkl* por los *n* átomos contenidos en la celda unidad. Por tanto, se entiende que este término es una función de onda el cual se encuentra definido por la ecuación 5:[5]

$$\boldsymbol{F_{hkl}} = \sum \boldsymbol{f_j} \boldsymbol{e}^{2i\pi(hx_j+ky_j+lz_j)} \quad \text{Ecuación (5)}$$

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

dónde:

fj es la amplitud de la onda difractada por el conjunto de planos con índices de Miller *hkl*. $e^{2i\pi(hx_j+ky_j+lz_j)}$ representa la fase de onda y contiene información con respecto a las posiciones *x, y* y *z* de los átomos en el plano difractante.

El factor de estructura puede ser considerado también como la suma de las ondas difractadas por todos los elementos infinitesimales de la densidad electrónica en la celda unidad (ecuación 6):[5]

$$F_{hkl} = \int_v \rho(x,y,z) e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} dv \quad \text{Ecuación (6)}$$

Se puede obtener una ecuación que describa la densidad electrónica en términos de los factores de estructura, donde V es el volumen de la celda, tal y como se muestra en la ecuación 7:

$$\rho(x,y,z) = \frac{1}{V}\sum_h\sum_k\sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} \quad \text{Ecuación (7)}$$

www.bdigital.ula.ve

Si se logrará medir las amplitudes y fases de todos los factores de estructuras, puede obtenerse la densidad electrónica y las posiciones de los átomos en la celda unidad, pero solo las amplitudes de F_{hkl} pueden ser calculadas directamente de las intensidades medidas (I_{hkl}), pues $I_{hkl} \sim |F_{hkl}|^2$. No obstante, las fases no pueden ser obtenidas de esta manera. Debido a que las incógnitas son las fases, la determinación de la densidad electrónica cristalina a partir de los datos de difracción da origen al problema de las fases.[5,28]

II.7.2. Métodos directos para la resolución de estructuras cristalinas.

Los métodos directos están basados en el establecimiento de sistemas de ecuaciones que usan las intensidades de los haces difractados y que describen dichas limitaciones. La resolución de dichos sistemas de ecuaciones proporciona información directa sobre la distribución de fases. Teniendo en cuenta que la validez de cada una de estas

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

ecuaciones se establece en términos probabilísticos, es necesario disponer de un gran número de ecuaciones que determinen los valores de las incógnitas.[5]

Es necesario considerar dos propiedades importantes de la función de densidad electrónica, para lograr comprender como se relaciona la amplitud y la fase de una onda:[5]

1) La densidad electrónica debe ser cero o positiva en cualquier punto de la celda cristalina.
2) La densidad electrónica está compuesta de átomos discretos que se conectan en regiones más o menos esféricas (atomicidad), lo que genera ciertas limitaciones en la distribución de fases asociada a los factores de estructura.

Los métodos directos fueron desarrollados por los aportes de Harker y Kasper quienes en 1948 obtuvieron las primeras relaciones matemáticas capaces de proporcionar información acerca de las fases. Posterior a ellos, Karle y Hauptmann, en 1953 establecieron los conceptos básicos y los fundamentos probabilísticos de los métodos directos. Por su valioso trabajo, Karle y Hauptmann recibieron el Premio Nobel de Química en el año 1985.[5]

www.bdigital.ula.ve

En la actualidad, existen paquetes cristalográficos automatizados para la implementación de los métodos directos, siendo uno de ellos el SHELX.[29] Este paquete posee un conjunto de programas para la determinación de estructuras cristalinas de variado tamaño. SHELXS,[29] se utiliza para resolver las estructuras cristalinas de moléculas de tamaño pequeño a intermedio.

II.7.3. Refinamiento estructural a través de mínimos cuadrados en SHELXL.

En el caso del refinamiento estructural, se puede construir un modelo de la estructura a partir del mapa de densidad electrónica $\rho(x,y,z)$ del cristal que se obtiene cuando la rutina de métodos directos del programa SHELXS,[29] hace una asignación tentativa de valores a las fases que se habían perdido durante el experimento de difracción. Este modelo preliminar, descrito por un número de parámetros, puede ser incorrecto debido a errores en la determinación de las fases o fallos de interpretación de la densidad electrónica, o limitaciones atribuidas a la calidad de los datos de difracción.[28]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Es posible estimar la calidad de los datos de difracción recolectados durante el experimento utilizando el parámetro interno de autoconsitencia de los datos denominado ¨R interno¨ R_{int} que se define como:[28]

$$Rint = \sum_{\substack{Reflexiones \\ equivalentes}} \frac{\left| Fo^2 - Fo^{\,2}(medio) \right|}{Fo^2} \quad (Ecuación\ 8)$$

Este parámetro asocia el factor de estructura observado (***Fo***) con el factor de estructura observado para todas las reflexiones equivalentes (***Fo (medio)***). El resultado obtenido al introducir estos valores en la ecuación permite conocer cuan buenos son los datos del experimento de difracción: mientras más pequeño sea este parámetro, mejor será la calidad de los datos de la difracción colectados.[28]

El refinamiento por mínimos cuadrados consiste en modificar reiterativamente el modelo. Para asegurar que el modelo está mejorando durante el refinamiento, se compara el módulo de los factores de estructura ***Fc*** que el modelo modificado genera con el de los factores de estructura experimentales ***Fo***, hasta que la diferencia de sus valores cuadráticos sea mínima. La suma de las diferencias cuadráticas se realiza sobre todas las reflexiones hkl. La cantidad que comúnmente se minimiza para un refinamiento por mínimos cuadrados es:[28]

$$\boldsymbol{D = \sum_{hkl} W_{hkl}(|F_O|^2 - |kF_C|^2)^2} \quad \text{Ecuación (9)}$$

Dónde:

W_{hkl}**:** es la función de peso estadístico para una observación dada.

F_o**:** son los valores observados

F_c**:** son los valores calculados.

El programa SHELXL,[29] es uno de los más empleados para refinamiento estructural por mínimos cuadrados. Utiliza una función de peso estadístico que está dada por la ecuación 10.[28]

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

$$W_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_O^2) + (aP)^2 + bP} \quad \text{Ecuación (10)}$$

Dónde:

σ: representa la desviación estándar.

a y ***b:*** son parámetros.

P se define como:

$$P = \frac{[2F_C^2 + max(F_O^2)]}{3} \quad \text{Ecuación (11)}$$

Cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa se modifica un parámetro o conjunto de parámetros, en donde la calidad del refinamiento se sigue con la evaluación de las figuras de mérito que en SHELXL,[29] están definidas por las ecuaciones 12, 13 y 14.[28]

$$R1 = \frac{\sum||F_O| - |F_C||}{\sum|F_O|} \quad \text{Ecuación (12)}$$

$$wR = \left\{\frac{\sum_i w_i(F_O^2 - F_C^2)^2}{\sum_i w_i(F_0^2)^2}\right\}^{1/2} \quad \text{Ecuación (13)}$$

$$S = \left\{\frac{\sum_i w_i(F_O^2 - F_C^2)^2}{n - p}\right\}^{1/2} \quad \text{Ecuación (14)}$$

www.bdigital.ula.ve

Dónde:

n: es el número de reflexiones medidas.

p: es el número de parámetros usados en el refinamiento.

A partir de estas figuras de mérito se puede obtener información relevante a medida que se va efectuando el refinamiento estructural de una molécula dada; se considera que la estructura se encuentra resuelta y refinada de forma correcta cuando se obtienen valores de ***R1*** menores a 0,10 (10%) y valores de ***wR*** que correspondan a tres veces el valor de

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

R1. Además, cuando la molécula refinada representa de forma correcta a la estructura que origina los datos, el valor de ***S*** obtenido tiende a ser igual a 1,0.[28]

Una vez refinado el modelo y alcanzada la convergencia hacia un mínimo, se analiza la estructura obtenida calculando distancias y ángulos de enlace, ángulos torsionales y planos moleculares. También se hace análisis de las interacciones intermoleculares, los enlaces de hidrógeno y el empaquetamiento cristalino. Para ello, se ejecutan los programas PLATON[30] y MERCURY 4.1.[31] La representación de la estructura se hace con el programa DIAMOND 3.1.[32]

II.8. Análisis de superficies de Hirshfeld.

Las superficies de Hirshfeld reflejan interacciones intermoleculares de una manera visual novedosa, ofreciendo una imagen de la forma molecular en un entorno cristalino. Las superficies de Hirshfeld codifican información sobre todas las interacciones intermoleculares simultáneamente, evaluando el cristal y su entorno con un mapeo bidimensional que resume cuantitativamente la naturaleza y tipo de interacción intermolecular experimentada por una molécula.[33]

www.bdigital.ula.ve

De esta manera, todos los tipos de interacción (por ejemplo, enlaces de hidrógeno, contactos dispersivos de van der Waals, interacciones C–H···π, apilamiento π–π) son fácilmente identificables y se convierte en materia sencilla para clasificar los cristales moleculares por la naturaleza de sus interacciones.[33]

Las superficies de Hirshfeld se construyen dividiendo el espacio en el cristal en regiones donde la contribución de la distribución de electrones de una suma de átomos esféricos porque la molécula (la promolécula) excede la contribución de la suma correspondiente sobre el cristal (el procristal). Las superficies de Hirshfeld se pueden definir con la simple ecuación por w(r)=0.5, donde la función de peso esta dado por la ecuación 15:[33]

$$w_A(r) = \frac{\sum_{i \in molecula\ A} \rho_i^{at}(r)}{\sum_{i \in cristal} \rho_i^{at}(r)} = \frac{\rho_{promolécula}(r)}{\rho_{procristal}(r)} \qquad Ecuación\ (15)$$

Aquí, $\rho(r)$ es un promedio esférico función de densidad electrónica atómica centrada en el núcleo i, y la relación entre las densidades electrónicas de la promolécula y del

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

procristal puede considerarse como una aproximación a la relación entre la verdadera molécula y las densidades electrónicas del cristal.[33]

Las distancias del átomo hacia la superficie y la forma de la superficie en sí misma, proporcionan información cualitativa sobre los sitios de la molécula que son susceptibles a formar interacciones intermoleculares.

El análisis de las superficies de Hirshfeld en d_{norm} relaciona los radios de van der Waals de los átomos con las distancias d_i (entre la superficie y el átomo dentro de la superficie) y d_e (entre la superficie y el átomo fuera de la superficie), mediante la siguiente ecuación:[33]

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \qquad Ecuación\ (16)$$

En la figura II.20 se representa esquemáticamente d_e y d_i en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} para la 2-aminopiridina. En general, para que exista una interacción atractiva, la suma de las distancias $d_e + d_i$ deben ser menores o aproximadamente igual a la suma de radios de van der Waals de los átomos involucrados y esto gráficamente se observa como una región de color rojo en la superficie; por el contrario, si la suma $d_e + d_i$ supera la suma de los radios de van der Waals significa que los átomos involucrados carecen de contacto y se marcan con regiones extendidas de color azul. Las regiones en color blanco indican distancias límites a la suma de los radios de van der Waals. Esta superficie resulta de gran utilidad para evaluar los sitios susceptibles a formar enlaces de hidrógeno y contactos dispersivos H···H.[33]

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

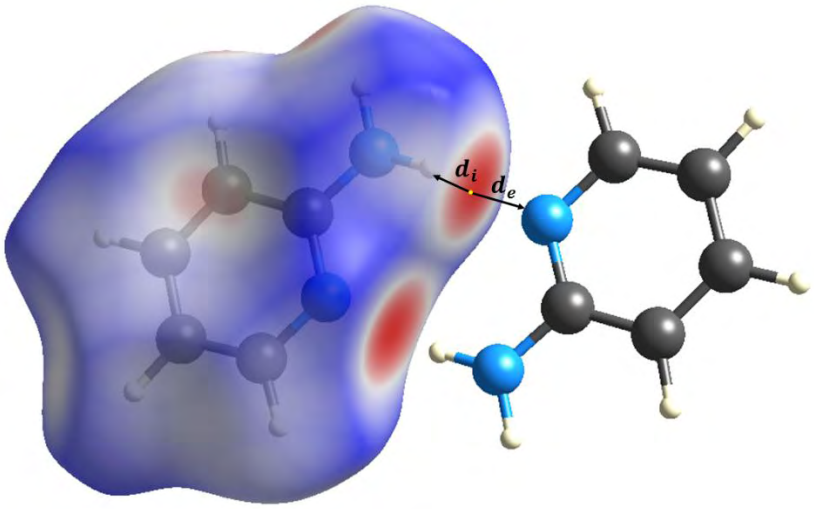


Figura II.20. Representación de las distancias d_i y d_e en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} la 2-aminopiridina.

Adicional los mapas de huellas digitales 2D proporcionan información sobre las contribuciones de todos los contactos en la superficie y está representado como d_e vs. d_i.[33]

www.bdigital.ula.ve

Por otro lado, las superficies de Hirshfeld en ***Shape index*** se basan en el estudio de la superficie local con dos vectores ortonormales $\boldsymbol{\kappa_1}$ y $\boldsymbol{\kappa_2}$, denominados curvaturas principales, que abarcan el plano tangente a la superficie y la describen mediante concavidades y convexidades en un rango de [-1,+1]; se representan en pares complementarios que se ajustan como *sello* y *molde*, teniendo en cuenta la ecuación:[33]

$$S = \frac{2}{\pi}\arctan\left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2}\right) \qquad Ecuación\ (17)$$

Si la región es cóncava (color rojo, valor negativo) corresponde a sitios de mayor densidad electrónica capaz de actuar como aceptor, mientras que una región convexa (color azul, valor positivo) corresponde a un grupo donador. En la figura II.21 se muestra la superficie de Hirshfeld en *Shape index* para la 2-aminopiridina, en la cual se identifican los sitios de mayor y menor densidad electrónica. Esta superficie es útil para analizar interacciones π, donde dobles enlaces y anillos aromáticos actúan como aceptores.[33]

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

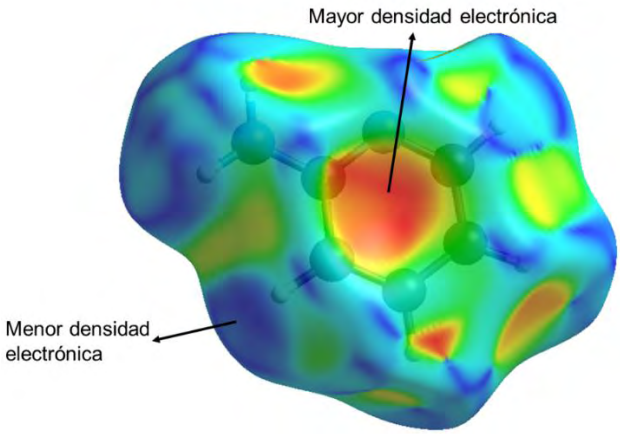


Figura II.21. Representación de los sitios de mayor y menor densidad electrónica en la superficie de Hirshfeld en *Shape index* de la picolinamida.

Con respecto a la superficie de Hirshfeld en *Curvedness* es una función de la curvatura de la raíz cuadrada media de la superficie, también se basa en el estudio de la superficie local con las curvaturas principales κ_1 y κ_2, según la ecuación:

www.bdigital.ula.ve

$$C = \frac{2}{\pi} ln \sqrt{\frac{\kappa_1^2 + \kappa_2^2}{2}} \quad Ecuación\ (18)$$

A diferencia de la superficie de Hirshfeld en *Shape index*, la superficie de Hirshfeld en *Curvedness* estudia lo plana que es la superficie. Las regiones relativamente planas (*C* ≈ *-4*) se observan de color verde separadas por bordes de color azul oscuro de curvatura positiva (*C* ≈ *4*). Dichas regiones planas permiten identificar regiones susceptibles de interacciones del tipo π···π que tienen lugar entre sistemas con carga deslocalizada,[33] tal como se muestra en la figura II.22 para el ácido 4-bromohipúrico.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

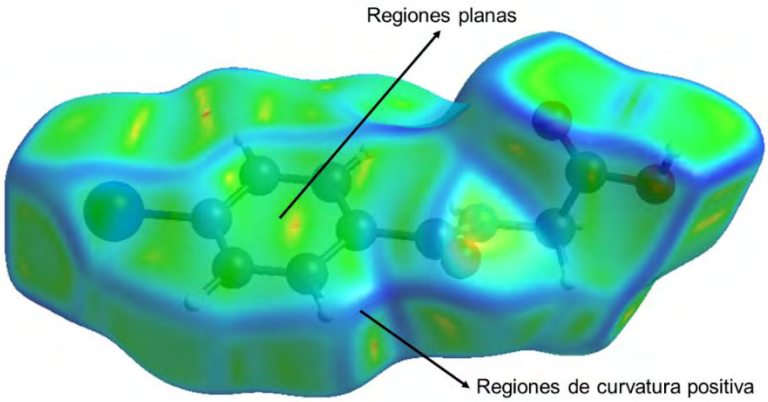


Figura II.22. Identificación de regiones planas y de curvatura positiva en la superficie de Hirshfeld en *Curvedness* del ácido 4-bromohipúrico.

Se utiliza el programa CrystalExplorer v.2.1.[34] para obtener las superficies de Hirshfeld del cristal multicomponente entre el ácido tereftálico y 2-aminopiridina, partiendo del archivo .CIF como entrada, lo que permite analizar superficies en d_{norm}, *Shape index* y *Curvedness* que proporcionan información sobre sitios susceptibles a formar interacciones intermoleculares.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

II.9. Referencias.

1. Copley, J. R. D. *Fundamentals of Neutron Powder Diffraction.* Special Publication 960-2, National Institute of Standards and Technology: Washington, USA., 2001.

2. Cortés Diaz, J.M. El estado cristalino, *Metalurgia y Electricidad*. 1977. 476; pp. 84-87.

3. Castellan, G. Fisicoquímica, segunda edición; Addison-Wesley: México, 1998; pp. 718-719

4. Sands, D. *Introducción a la Cristalografía*, primera edición; Reverté S. A.: España, 1993.

5. Giacovazzo, C., Monaco, H., Viterbo, D., Gilll, G., Zanotti, G., Catti, M, Giacovazzo, C. *Fundamentals of Crystallography*, trirt edition, Giacovazzo, C Ed.; International Union of Crystallography-Oxford Science Publications: New York, USA., 1992.

6. Kittel, C. *Introducción a la física del estado sólido*, tercera edición; Reverté S. A.: España, 1975.

7. *S.A.* Redes directa y recíproca.

URL: https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_04.html (Acceso: 01 de marzo, 2022).

8. Díaz de Delgado G., Delgado, J.M. *Simetría y difracción en cristales* Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Laboratorio de Cristalografía. Merida, Venezuela, 1994.

9. S.A. Simetría de los cristales.

URL: https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_03.html (Acceso: 01 de marzo, 2022).

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

10. Bazán, J. *Química de sólidos*. Secretaria de la Organización de los Estados Americanos: Washington, USA., *1984*.

11. Amigo, J. *Nociones de cristalografía básicas para el método de Rietveld.* Valencia, España, 2005, 1-18.

12. Derek, J., Kleinpoppen, H., Watson, L. *Inner-shell and x-ray physics of atoms and solids.* Springer: Boston, USA, 1981.

13. Brown, F. *Física de los sólidos, Cristales iónicos, vibraciones de las redes e imperfecciones*. Editorial Reverte S.A.: Barcelona, España, 1970.

14. García, D. y García, C. Anna Bertha Roentgen (1833-1919). *Rev. chil. radiol*. **2005**, *vol.11*, n.4, 179-181.

URL: http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082005000400006 (Acceso: 03 de enero, 2022).

15. S.A. Difracción de rayos-X. Universidad de Alicante, España.

URL: https://sstti.ua.es/es/instrumentacion-cientifica/unidad-de-rayos-x/difraccion-de-rayos-x.html#:~:text=La%20Difracci%C3%B3n%20de%20Rayos%20X,de%20onda%20de%20la%20radiaci%C3%B3n.&text=sen%CE%B8%2C%20en%20la%20que%20%E2%80%9Cd,interat%C3%B3micos%20que%20producen%20la%20difracci%C3%B3n. (Acceso: 23 de enero, 2022).

16. Pickover, C. Archimedes to Hawking. Laws of science and the great minds behind them. Oxford University Press: USA., 2008.

17. Mora, A. Arquitectura de las Moléculas. Ediciones CELCIEC: I Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Universidad de Los Andes 1994**,** pp. 1-24.

18. Ewald, P. P. Introduction to the dynamical theory of X-ray diffraction. *Acta Cryst*. **1969**. *A25(1)*, 103-108.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

19. Vázquez, L.; De la Torre, I. Vázquez, L. Índices de Miller, primera edición, UAM Azcapotzalco: México D.F. 2002.

20. Bragg, W, H., Bragg, W, L. The reflection of X-rays by Crystals., *Proc. R. Soc. Lond.* ***1913****. A88,* 428–438.

21. Atkins, P. & Jones, L. *Principios de química: los caminos del descubrimiento,* tercera edición. Ed. Médica Panamericana: Argentina, 2006.

22. Lamas D. Introducción a la difracción de polvo y sus aplicaciones. 2017.

URL: https://slideplayer.es/slide/14186161/ (Acceso: 10 de marzo, 2022).

23. Klug, H. P. & Alexander, L. E. X-ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials. 1954. Volumen 7.

24. Wolff, P. M. J. New frontiers in powder diffraction pattern indexing: the program N-TREOR09. *Acta. Cryst*. **1968**. *1*, 108–113.

www.bdigital.ula.ve

25. Guillén, M. et al. Two conformational polymorphs of 4-methylhippuric acid. *Acta Cryst*. **2020**. *B76*, 1077–1091.

26. Willis, B., & Arndt, U. *Single cristal diffractometry*. Cambridge University Press: Inglaterra, 1966.

27. Rhodes G. Crystallography Made Crystal clear: A Guide for Users of Macromolecular Models, thirt edition. Elsevier: Canadá, 2006.

28. Sheldrick G. *SHELX-97 manual: Program for solution and refinement of the crystal structures from difracctometry data*. Alemania: University of Göttingen. 2002.

29. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Cryst*. Section A: Foundations of Crystallography. **2008**. *64(1),* 112-122.

30. Spek A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Cryst.* **2003**. 7, 7-13.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

31. Macrae, C.F.; Edgington, R.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G.P.; Taylor, R.; Towler, M. y van de Streek,J. “Mercury; visualization and analysis of cristal structures”, *J. Appl. Cryst*, **2006**, *39*, 453-457.

32. Brandenburg, K. y Berndt, M. *DIAMOND Crystal Impact*. Bonn, Germany. 2001.

33. Spackman M. A, McKinnon J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *Cryst. Eng. Comm*. **2002**; *4*, 378-392.

34. Wollf S. K, Grimwood D. J, McKinnon J. J, Jayatilaka D, Spackman M. A. CrystalExplorer 2.1. *J. Appl. Cryst.* **2021**, *54(3)*, 1006-1011.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Capitulo III

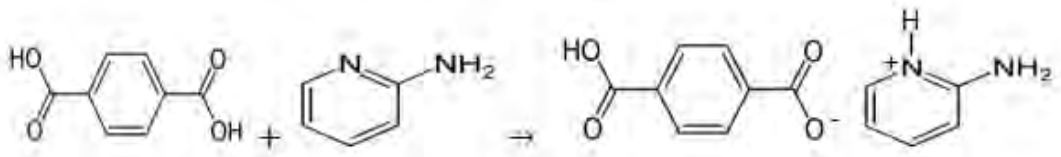
Caracterización y estudio estructural del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1)

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

III.1. Síntesis y cristalización.

El cristal multicomponente hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio se preparó aplicando los parámetros experimentales utilizados para la preparación de la sal molecular ftalato de 4-aminopiridina;[1] disolviendo cantidades equimolares del ácido dicarboxílico (ácido tereftálico, 2mmol) y la amina (2-aminopiridina, 2mmol), en 10 mL de etanol caliente. Una vez completa la disolución, la mezcla se llevó a un balón de destilación y se sometió a reflujo por media hora a 50°C, pasado este tiempo, la mezcla resultante se trasvasó a un vaso de precipitado, se selló con papel parafinado y se dejó en reposo a temperatura ambiente hasta la aparición de cristales. El punto de fusión obtenido fue de (318-318,8)°C. En la figura II.1 se aprecia la reacción entre el ácido tereftálico y 2-aminopiridina.



www.bdigital.ula.ve

Figura III.1. Reacción entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina para formar hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

III.2 Difracción de rayos-X en muestras policristalinas

Se realizó el experimento de difracción de rayos-X al polvo cristalino obtenido del cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1. Las condiciones experimentales se exponen en la tabla II.1.

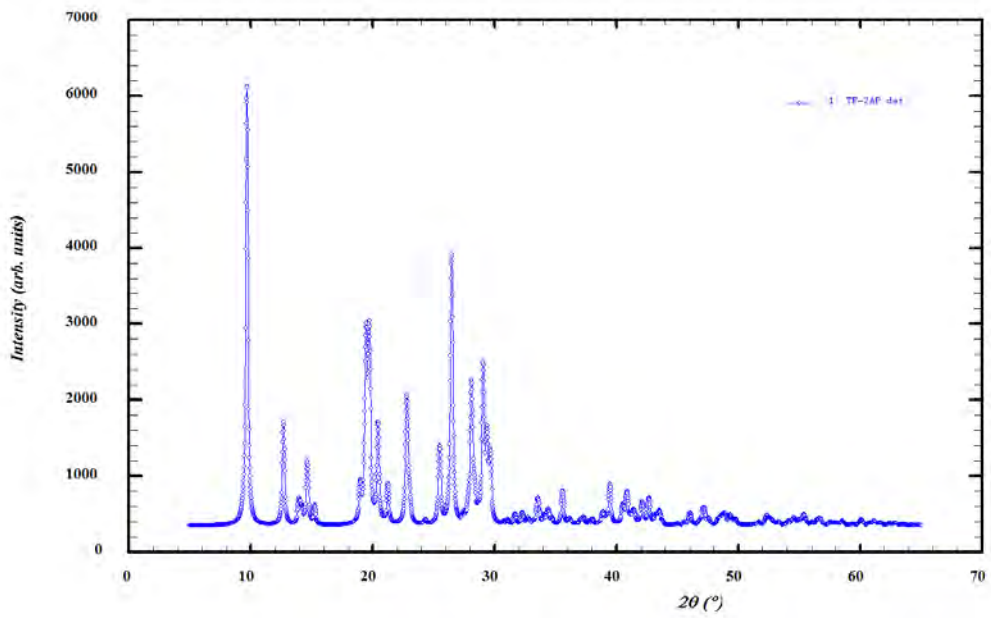
Tabla III.1. Reporte de las condiciones experimentales.

Difractómetro de rayos-X	Siemens D5005
Radiación	Cukα (ʎ= 1,54056 Å)
Rango 2θ	5-65º
Tamaño de paso	0,02º en 2θ
Tiempo	15seg/paso

El patrón de difracción obtenido se registra en un archivo .dat que contiene todos los ángulos de difracción $2\theta_{hkl}$ e intensidad de los haces difractados I_{hkl} para el compuesto

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

en estudio. Con la herramienta WinPLOTR[2] del programa FULLPROF,[3] se visualiza el patrón de difracción del cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 en la figura II.2.



www.bdigital.uia.ve

Figura III.2. Patrón de difracción de la muestra policristalina de ácido tereftálico y 2-aminopiridina.

En la figura II.3 se puede visualizar la superposición del patrón de polvo obtenido del cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 con los patrones de difracción de rayos-X calculados para los reactivos de partida, no se encontró coincidencia de los máximos de difracción de la muestra con los reactivos de partida, esto evidencia la formación del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina sin restos de los reactivos iniciales.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

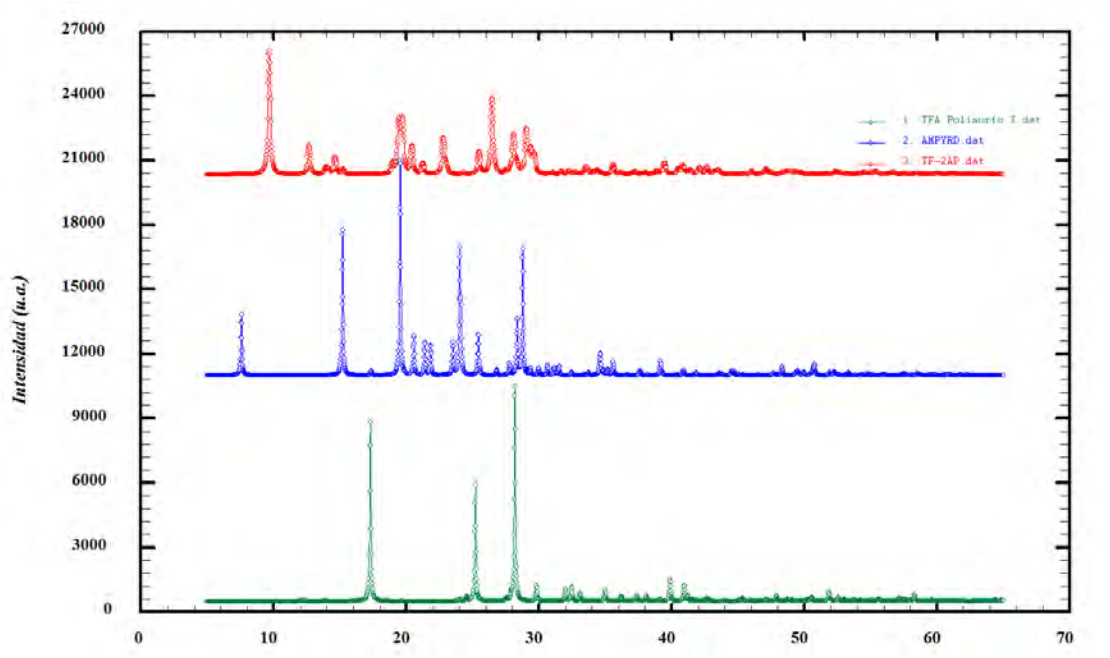


Figura III.3. Superposición de los patrones de difracción de rayos-X de la muestra policristalina de ácido tereftálico y 2-aminopiridina y los reactivos de partida.

www.bdigital.ula.ve

También realizó una superposición entre el patrón de difracción de polvo de la muestra policristalina en estudio con el patrón de difracción de rayos-X calculado para la sal molecular ácido tereftalico: 2- aminopiridina en proporción 1:2 (LAPMUL),[4] encontrando que los máximos de difracción no coinciden como se observa en la figura II.4, demostrando así la formación de una nueva forma cristalina con una estequiometria 1:1.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

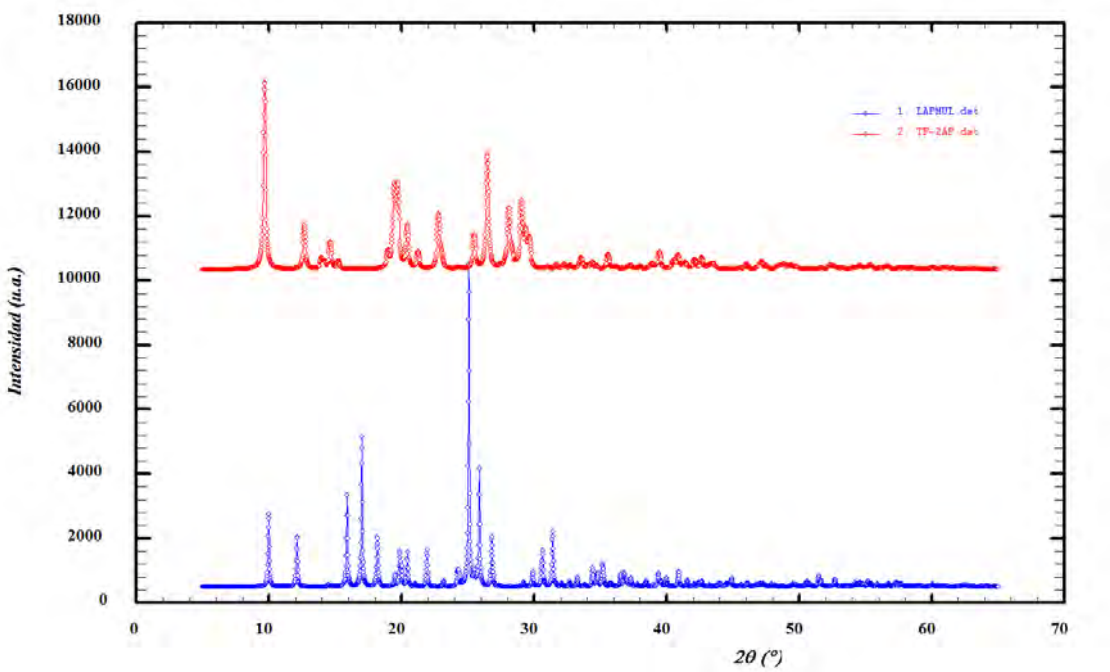


Figura III.4. Superposición de los patrones de difracción de rayos-X de la muestra policristalina en estudio y de la sal molecular ácido tereftalico: 2- aminopiridina en proporción 1:2 (LAPMUL).[3]

www.bdigital.ula.ve

III.3. Determinación y refinamiento estructural del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina mediante difracción de rayos-X en monocristal

III.3.1. Selección del cristal

La determinación de la calidad del cristal utilizado en el experimento de difracción de rayos-X de cristal único se observa con un microscopio de luz polarizada, considerando características como el tamaño (no superior a 0.5mm) y la morfología del cristal, sin defectos físicos visibles, tales como fisuras, conglomerados e incrustaciones de otros materiales y que el cristal escogido no estuviera maclado, es decir, que no presentara crecimiento en más de una dirección.

Una vez seleccionado el cristal, se fijó con pegamento de secado rápido en el extremo de una fibra delgada de vidrio de 15mm de largo y de grosor cercano al tamaño del cristal, el cual estaba previamente montado sobre un cilindro perforado de bronce, tal como se muestra en la figura III.5. De esta manera, el cristal puede ser montado en la cabeza

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

goniométrica del difractómetro. Luego, se realiza el proceso de alineación del cristal en el centro óptico del goniómetro. Finalmente, se determinan los parámetros preliminares de la celda unidad y se procede a la toma de datos de intensidad.

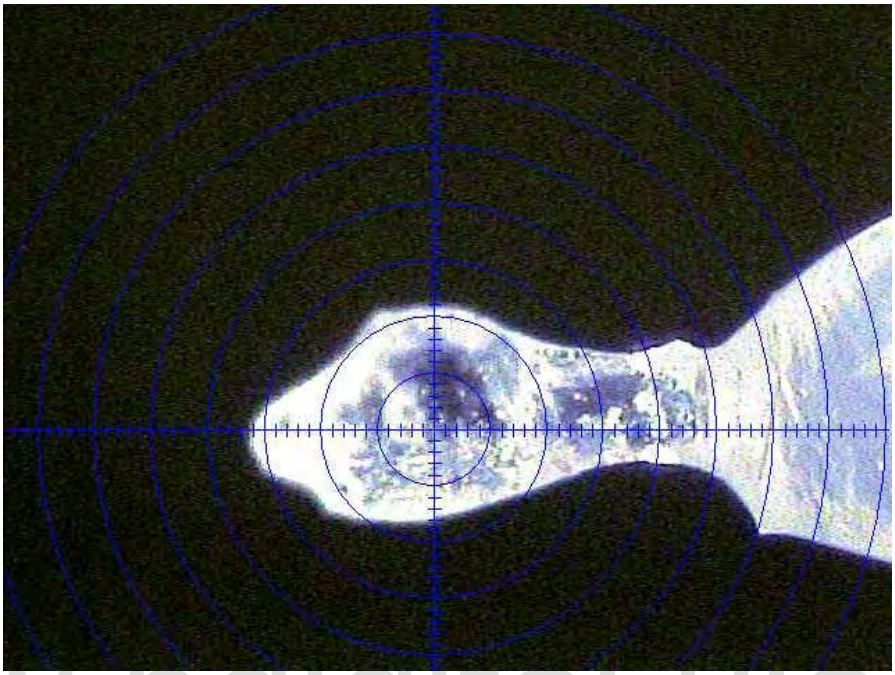


Figura III.5. Imagen del cristal multicomponente hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridina utilizado para el experimento.

www.bdigital.ula.ve

La toma de datos de intensidad para la caracterización estructural del cristal multicomponente hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridina fue realizada empleando el difractómetro Bruker APEX II, del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT). En el experimento se registraron las intensidades de los haces difractados por los planos con índices *hkl* que contiene el cristal.

III.3.2. Determinación y refinamiento de la estructura.

Cuando se hace el experimento de difracción de rayos-X, el equipo arroja una serie de datos que son leídos en un archivo .hkl y se genera un archivo .ins, el primero contiene la lista de intensidades de los haces difractados por los planos hkl y el segundo es usado para ejecutar las instrucciones que se le suministran al programa para resolver y refinar la estructura cristalina.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

En el archivo de instrucciones .ins se encuentran los datos sobre el cristal en estudio, con comandos que se escriben con cuatro letras mayúsculas al inicio de cada línea del archivo y contienen la siguiente información:

- TITL: contiene el grupo espacial del cristal en estudio.
- CELL: contiene la longitud de onda de la radiación utilizada, seguido de los parámetros de la celda unidad a, b, c y los ángulos α, β, γ.
- ZERR: contiene el número de unidades formula de la celda unidad, Z, seguido de los errores estándar de los parámetros de celda.
- LATT: hace referencia al tipo de red. En este caso el valor 1 indica una red primitiva (P).
- SFAC: los elementos que contiene en el cristal.
- UNIT: es el número de átomos de cada tipo en la celda unidad.
- TEMP: temperatura a la que se realizó la toma de datos de difracción.
- SIZE: hace referencia al tamaño del cristal analizado.
- TREF: activa la rutina de métodos directos.
- HKLF 4: indica el formato en cuatro columnas en el que el programa lee los datos experimentales suministrados en el archivo .hkl.

www.bdigital.ula.ve

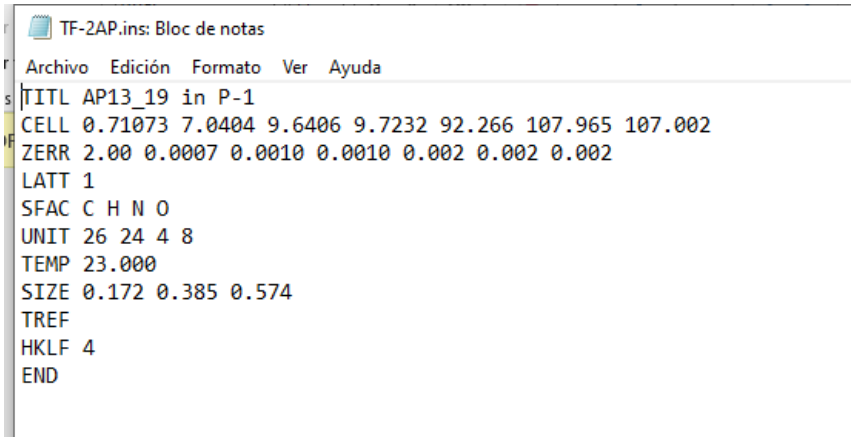


Figura III.6. Archivo .ins

La determinación de la estructura del compuesto en estudio fue realizada a través de métodos directos empleando el programa SHELXS,[5] mientras que el proceso de refinamiento estructural se llevó a cabo basándose en el método de mínimos cuadrados

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

por medio del programa SHELXL,[5] de acuerdo a los procedimientos que se describen a continuación.

1. El programa SHELXS[4] se ejecuta utilizando un archivo de instrucciones con extensión .ins y un archivo con la data con extensión .hkl. El comando TREF en el archivo .ins que ejecuta la rutina para métodos directos. En este estudio se corrió esta rutina de manera automática arrojando un mapa de densidad electrónica con coeficientes E, en donde se ubicaron los 19 átomos no-hidrógeno, dando una primera idea de cómo pueden estar dispuestos los átomos de la molécula en estudio.

Una vez que se corre el archivo .ins en el programa SHELXS,[5] se generan dos archivos con extensión .res y .lst El archivo **.lst** contiene detalles de la solución de la estructura. El archivo **.res** es editable y contiene todas las instrucciones para ser usado como entrada en el refinamiento estructural; además contiene las posiciones atómicas del modelo generado.

www.bdigital.ula.ve

El mapa de densidad electrónica se obtiene con el comando FMAP, y se complementándolo con el comando PLAN que permite obtener los máximos residuales de los mapas de diferencias electrónicas.

El mapa muestra una serie de picos de intensidad que vienen representados por números (átomos). La conectividad de estos puntos en el mapa usa criterios estereoquímicos, es decir distancias y ángulos adecuados, reproducen el esqueleto de la molécula. Parte de este archivo se puede observar en la Figura III.7.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

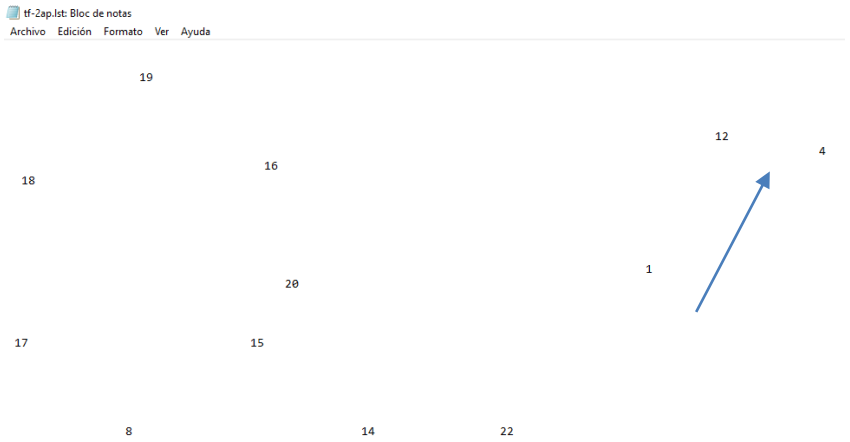


Figura III.7. Parte del mapa de densidad electrónica visto mediante el archivo.lst

tf-2ap.lst: Bloc de notas

Archivo Edición Formato Ver Ayuda

Atom	Peak	x	y	z	SOF	Height	Distances and Angles
1	349.	0.3701	0.8590	0.2955	1.000	1.55	0 12 1.217
							0 22 1.945 166.6
2	338.	0.2676	0.1214	0.1189	1.000	2.77	0 11 1.249
							0 24 1.091 159.1
							0 25 1.916 35.2 147.0
3	327.	0.1754	0.1447	-0.1164	1.000	1.61	0 11 1.238
							0 25 1.953 33.6
4	322.	0.2789	0.8723	0.0552	1.000	0.38	0 12 1.270
5	311.	0.3271	0.5566	0.2326	1.000	2.12	0 6 1.383
							0 10 1.400 121.3
							0 23 1.033 120.1 118.6
6	289.	0.3066	0.4110	0.1993	1.000	2.37	0 5 1.383
							0 13 1.349 120.1
							0 25 1.910 134.7 29.3
7	288.	0.2315	0.4404	-0.0500	1.000	1.02	0 9 1.364
							0 13 1.385 121.8
							0 21 1.032 114.7 123.3
							0 25 1.967 134.5 28.0 102.7

Figura III.8. Parte de los datos generados en el archivo .lst para interpretar el mapa de densidad electrónica para el átomo 4.

En la figura III.7 se ubica el punto correspondiente al átomo 4 y en la figura III.8 se observa la conectividad entre los átomos que conforman la molécula; para el átomo 4 en particular se aprecia la distancia con el átomo más cercano, en este caso 12, además del ángulo que se forma entre ellos.

De esta manera, se construye el esqueleto molecular que el programa propone como solución, se continúa con la interpretación del mapa teniendo en cuenta las distancias de

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

enlace entre los átomos, esto permite descartar los que no tengan sentido estereoquímico.

Tabla III.2. Distancias de enlaces referenciales reportadas para compuestos orgánicos.[6]

Enlace	Tipo de enlace	Distancia de enlace (Å)
Car—N	**C**ar- **N**H2	1,375
Car—N	**C-N**$^{+}$···H(Catión piridinio)	1,335
Car—N	**C**···**N** (Piridina)	1,337
Csp^3-Csp^3	C-**CH_2-CH_3**	1,513
Csp^2=Csp^2	H**C**=**C**H	1,455
Csp^2-Car	**C**ar- **C**OO^-	1,520
Csp^2-Car	**C**ar- **C**OOH	1,502
Car- Car	**P**iridina	1,380
Car- Car	**Ion Piridínio**	1,376
C-H	**C-H**	1,083
Csp^2=O	C-**C(=O)**-OH	1,226
Csp^2-O	C-**C**(=O)-**O**H	1,308
O-H	O=C-**O-H**	1,015
Csp^2-O^-	C-**C=O_2**$^-$	1,255

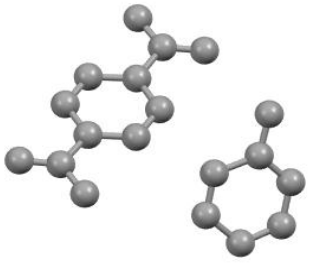
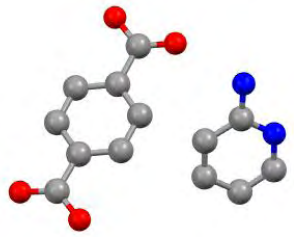
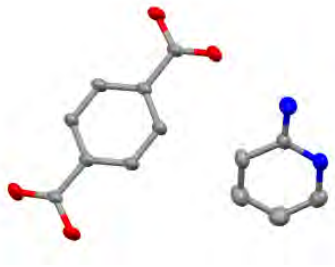
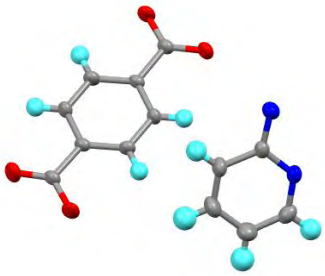
www.bdigital.ula.ve

Una vez depurado el modelo, al archivo .res se le adiciona el comando L.S. que activa el refinamiento por mínimos cuadrados del modelo, se renombra como archivo **.ins**, siendo este el archivo de instrucciones para realizar la primera corrida del programa **SHELXL**. Luego de cada corrida, se genera un nuevo archivo .**res** y un archivo **.lst** . Se edita el archivo **.res** con las nuevas instrucciones de refinamiento, se renombra como **.ins** e inicia así un nuevo ciclo de refinamiento hasta asignar toda la densidad electrónica y alcanzar la convergencia.

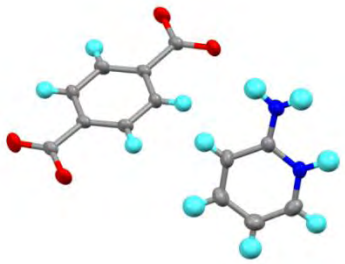
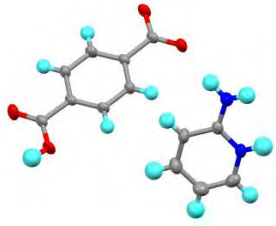
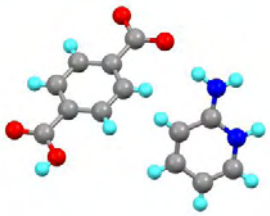
Después de cada ciclo se evalúa la calidad del refinamiento mediante las figuras de mérito R1, wR2 y S descritas en las ecuaciones del capítulo II sección II.8.3. El refinamiento de la estructura se lleva a cabo en las siguientes etapas:

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.3. Etapas de refinamiento estructural.

Etapa del refinamiento	Figuras de mérito	Unidad asimétrica
Primera etapa: refinamiento isotrópico del modelo crudo inicial, en el cual todos los átomos son carbonos y se les asigna un factor de temperatura isotrópico general.	R_1= 0,1891 wR_2= 0,5417 S= 4,499	
Segunda etapa: se identifican los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno y se refinan factores de temperatura isotrópicos individuales.	R_1= 0,1389 wR_2= 0,4226 S= 3,277	
Tercera etapa: a través del comando **ANIS** se refinaron los parámetros anisotrópicos correspondientes al movimiento térmico de cada átomo no-hidrógeno.	R_1=0,0779 wR_2=0,2642 S=1,983	
Cuarta etapa: se calcularon las posiciones atómicas con restricciones geométricas de los átomos de hidrógeno empleando el modelo de *cabalgadura* para átomos de hidrógeno en anillos aromáticos (C-H), a través del comando **HFIX43.** La distancia C—	R_1=0,0581 wR_2=0,2076 S=1,539	

www.bdigital.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

H es de 0,930Å, El parámetro de desplazamiento para los átomos de H se estableció en 1,2 veces el parámetro de desplazamiento equivalente de su respectivo átomo de C [U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}(C)]		
Quinta etapa: se ubicaron los hidrógenos de la amina y de la piridina (N-H) a partir del mapa de diferencias de Fourier.	R_1=0,0470 wR_2=0,1549 S=1,174	
Sexta etapa: se utilizó el comando **HFIX83** empleado para átomos de hidrógeno en grupos hidroxilos (O-H). La distancia O—H es de 0,820Å, El parámetro de desplazamiento para los átomos de H se estableció en 1,5 veces el parámetro de desplazamiento equivalente de O3 [U_{iso}(H) = 1,5U_{eq}(O)]	R_1=0,0458 wR_2= 0,1569 S= 1,155	
Séptima etapa: se ajustó la escala de pesos **WGHT** hasta lograr la convergencia, es decir, cuando los parámetros *a* y *b* de la ecuación 10 refinados no cambian de un ciclo a otro.	R_1= 0,0450 wR_2= 0,1287 S= 1,033	

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Se utilizó el comando **ACTA** para generar cuatro nuevos archivos: .res, .lst, .cif y .fcf. El archivo .cif contiene toda la información correspondiente a los parámetros de celda, simetría del cristal, información sobre la toma de datos de intensidad, el número de reflexiones utilizadas para el refinamiento, posiciones atómicas, así como también distancias y ángulos de enlace, en el formato que se requiere para la deposición de la estructura en la base de datos de Cambridge (CSD). El archivo .fcf contiene la lista de factores de estructura calculados para el refinamiento.

El archivo .cif se utilizó como archivo de entrada en el programa PLATON [7] para realizar un análisis exhaustivo de la data y verificar la validez del refinamiento estructural que se llevó a cabo, así como también, evaluar el empaquetamiento cristalino y los aspectos geométricos de la estructura molecular del compuesto en estudio. Todo el análisis geométrico de la estructura molecular y cristalina se resumen en dos archivos: .sup y .lis. Finalmente, a través del programa DIAMOND3,[8] se realizó la representación gráfica de la estructura del compuesto en estudio.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.4. Datos cristalográficos y condiciones experimentales obtenidos en el estudio del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina a través de difracción de rayos-X de cristal único.

Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (No. 2)
a (Å)	7,0404(7)
b(Å)	9,406(10)
c (Å)	9,7232(10)
α(°)	92,266(2)
γ(°)	107,965(2)
β(°)	107,002(2)
V(Å^3)	594,20(11)
Fórmula Química	$C_8H_5O_4$, $C_5H_7N_2$
Peso Fórmula (uma)	260,25
Z	2
$\rho_{calc.}$ (g/cm^3)	1,455
F(000)	272
Radiación	MoKα
μ (mm)	0,110
Longitud de onda MoKα (Å)	0,71073
$2\Theta_{min}$ - $2\Theta_{max}$	2,2; 29,3
Tamaño del cristal (mm)	0,17 x 0,39 x 0,57
Reflexiones Totales	9456
Reflexiones Únicas [I>2σ]	2956
R_{int}	0,021
Temperatura (K)	296
R1	0,0450
wR2	0,1285
S	1,033
Densidad electrónica residual Máx. y Mín. ΔρMax/eÅ^{-3}	-0,25/0,34

El valor de R_{int} que es 0,021 indica la óptima calidad de los datos de difracción.

www.bdigital.ula.ve
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.5. Coordenadas atómicas y factores de desplazamiento isotrópicos de los átomos no-hidrógeno del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1.

Átomo	x (Å)	y (Å)	z (Å)	Ueq (Å^2)
O1	0.36358(18)	0.85606(11)	0.29271(11)	0.0405(3)
O2	0.26734(18)	0.87171(10)	0.05452(11)	0.0392(3)
O3	0.27351(19)	0.12265(10)	0.12178(11)	0.0407(3)
O4	0.1802(2)	0.14606(11)	-0.11501(12)	0.0445(4)
C1	0.3123(2)	0.80284(14)	0.16346(14)	0.0282(4)
C2	0.2965(2)	0.64590(13)	0.12636(14)	0.0252(3)
C3	0.3234(2)	0.55677(14)	0.23552(14)	0.0285(4)
C4	0.3034(2)	0.41082(14)	0.20104(14)	0.0283(4)
C5	0.25578(19)	0.35232(13)	0.05660(14)	0.0251(3)
C6	0.2294(2)	0.44146(14)	-0.05207(14)	0.0294(4)
C7	0.2492(2)	0.58678(14)	-0.01772(14)	0.0295(4)
C8	0.2326(2)	0.19486(13)	0.01467(15)	0.0283(4)
N1	1.0495(2)	0.90174(13)	0.69197(12)	0.0327(3)
N2	0.7225(2)	0.91401(16)	0.55532(15)	0.0418(4)
C9	0.8784(2)	0.85942(14)	0.56965(14)	0.0292(4)
C10	0.8758(2)	0.75740(16)	0.46015(15)	0.0373(4)
C11	1.0407(3)	0.70480(19)	0.48187(18)	0.0472(5)
C12	1.2147(3)	0.7515(2)	0.61138(19)	0.0475(5)
C13	1.2146(2)	0.85092(17)	0.71308(16)	0.0389(4)

www.bibliotecaluis.ve

Tabla III.6. Parámetros de desplazamientos isotrópicos y posiciones de átomos de hidrógeno del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1.

Átomo	X	Y	Z	U(iso) (Å^2)
H3	0.35500	0.59530	0.33210	0.0340
H4	0.32170	0.35210	0.27450	0.0340
H6	0.19820	0.40310	-0.14870	0.0350
H7	0.23080	0.64530	-0.09130	0.0350
H8	0.25740	0.03830	0.09040	0.0610
H1	1.063(3)	0.972(2)	0.766(2)	0.063(6)
H2	0.727(3)	0.976(2)	0.622(2)	0.049(5)
H5	0.614(3)	0.892(2)	0.466(2)	0.048(5)
H10	0.76190	0.72630	0.37360	0.0450
H11	103.800	0.63700	0.41000	0.0570
H12	132.690	0.71500	0.62670	0.0570
H13	132.970	0.88490	0.79880	0.0470

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.7. Parámetros de desplazamientos anisotrópicos del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1.

Átomo	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O1	0.0583(7)	0.0268(5)	0.0333(5)	-0.0036(4)	0.0050(5)	0.0210(5)
O2	0.0628(7)	0.0217(5)	0.0358(5)	0.0059(4)	0.0132(5)	0.0207(5)
O3	0.0648(7)	0.0196(5)	0.0378(6)	0.0038(4)	0.0102(5)	0.0213(5)
O4	0.0708(8)	0.0239(5)	0.0347(6)	-0.0026(4)	0.0109(5)	0.0171(5)
C1	0.0313(7)	0.0188(6)	0.0327(7)	0.0010(5)	0.0070(5)	0.0098(5)
C2	0.0276(6)	0.0173(6)	0.0306(6)	0.0024(5)	0.0076(5)	0.0094(5)
C3	0.0370(7)	0.0218(6)	0.0255(6)	0.0007(5)	0.0073(5)	0.0114(5)
C4	0.0360(7)	0.0204(6)	0.0287(6)	0.0067(5)	0.0079(5)	0.0119(5)
C5	0.0259(6)	0.0173(5)	0.0311(6)	0.0019(5)	0.0066(5)	0.0086(5)
C6	0.0391(7)	0.0225(6)	0.0258(6)	0.0005(5)	0.0082(5)	0.0121(5)
C7	0.0397(7)	0.0207(6)	0.0300(6)	0.0072(5)	0.0104(6)	0.0135(5)
C8	0.0313(7)	0.0186(6)	0.0335(7)	0.0012(5)	0.0080(5)	0.0092(5)
N1	0.0423(7)	0.0265(6)	0.0254(5)	-0.0007(4)	0.0079(5)	0.0097(5)
N2	0.0502(8)	0.0452(8)	0.0334(7)	-0.0020(6)	0.0090(6)	0.0267(6)
C9	0.0375(7)	0.0236(6)	0.0264(6)	0.0038(5)	0.0106(5)	0.0096(5)
C10	0.0402(8)	0.0378(8)	0.0283(7)	-0.0061(6)	0.0060(6)	0.0116(6)
C11	0.0553(10)	0.0489(10)	0.0410(8)	-0.0059(7)	0.0158(7)	0.0239(8)
C12	0.0464(9)	0.0560(10)	0.0477(9)	0.0080(8)	0.0153(7)	0.0281(8)
C13	0.0357(8)	0.0416(8)	0.0326(7)	0.0078(6)	0.0044(6)	0.0098(6)

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.8. Distancias de enlace (Angstrom) del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1.

Átomos	Distancia de enlace (Å)	Átomos	Distancia de enlace (Å)
O1-C1	1.2384(16)	C3-H3	0.9300
O2-C1	1.2786(16)	C4-H4	0.9300
O3-C8	1.2813(16)	C6-H6	0.9300
O4 -C8	1.2296(18)	C7-H7	0.9300
O3-H8	0.8200	N1-H1	0.931(19)
C1-C2	1.5051(18)	N2-H5	0.930(19)
C2-C7	1.3915(18)	N2-H2	0.851(19)
C2-C3	1.3943(18)	C9-C10	1.413(2)
C3-C4	1.3891(19)	C10-C11	1.361(3)
C4-C5	1.3926(18)	C11-C12	1.404(3)
C5-C8	1.5041(18)	C12-C13	1.350(2)
C5-C6	1.3905(18)	C10-H10	0.9300
C6-C7	1.3834(19)	C11-H11	0.9300
N1-C9	1.3500(18)	C12-H12	0.9300
N1-C13	1.352(2)	C13-H13	0.9300
N2-C9	1.323(2)		

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.9. Ángulos de enlace (Grados) del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1.

Átomos	Ángulos de torsión (°)	Átomos	Ángulos de torsión (°)
C8-O3-H8	109.00	C7-C6-H6	120.00
O1-C1-O2	124.56(13)	C2-C7-H7	120.00
O2-C1-C2	115.59(11)	C6-C7-H7	120.00
O1-C1-C2	119.84(12)	C9-N1-H1	121.2(13)
C1-C2-C7	120.46(11)	C13-N1-H1	115.7(13)
C3-C2-C7	119.15(12)	C9-N2-H2	121.4(15)
C1-C2-C3	120.36(11)	C9-N2-H5	118.5(13)
C2-C3-C4	120.48(12)	H2-N2-H5	119.7(19)
C3-C4-C5	120.07(12)	N1-C9-C10	117.32(13)
C4-C5-C6	119.37(12)	N2-C9-C10	122.58(13)
C6-C5-C8	118.91(12)	N1-C9-N2	120.10(13)
C4-C5-C8	121.73(11)	C9-C10-C11	119.73(14)
C5-C6-C7	120.56(12)	C10-C11-C12	120.86(17)
C2-C7-C6	120.38(12)	C11-C12-C13	118.15(19)
O3-C8-C5	115.17(12)	N1-C13-C12	120.88(15)
O4-C8-C5	119.44(12)	C9-C10-H10	120.00
O3-C8-O4	125.38(12)	C11-C10-H10	120.00
C9-N1-C13	123.06(13)	C10-C11-H11	120.00
C2-C3-H3	120.00	C12-C11-H11	120.00
C4-C3-H3	120.00	C11-C12-H12	121.00
C5-C4-H4	120.00	C13-C12-H12	121.00
C3-C4-H4	120.00	N1-C13-H13	120.00
C5-C6-H6	120.00	C12-C13-H13	120.00

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla III.10. Ángulos de torsión (Grados) del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:1.

Átomos	Ángulos de torsión (°)
O1-C1-C2-C3	4.9(2)
O1-C1-C2-C7	-176.83(15)
O2-C1-C2-C3	-174.19(14)
O2-C1-C2-C7	4.0(2)
C1-C2-C3-C4	178.30(14)
C7-C2-C3-C4	0.0(2)
C1-C2-C7-C6	-178.33(14)
C3-C2-C7-C6	-0.1(2)
C2-C3-C4-C5	-0.1(2)
C3-C4-C5-C6	0.2(2)
C3-C4-C5-C8	-179.95(13)
C4-C5-C6-C7	-0.3(2)
C8-C5-C6-C7	179.90(13)
C4-C5-C8-O3	-4.5(2)
C4-C5-C8-O4	176.42(15)
C6-C5-C8-O3	175.37(14)
C6-C5-C8-O4	-3.8(2)
C5-C6-C7-C2	0.2(2)
C13-N1-C9-N2	-179.58(14)
C13-N1-C9-C10	-0.1(2)
C9-N1-C13-C12	-1.0(2)
N1-C9-C10-C11	0.9(2)
N2-C9-C10-C11	-179.68(15)
C9-C10-C11-C12	-0.5(3)
C10-C11-C12-C13	-0.6(3)
C11-C12-C13-N1	1.3(3)

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

III.4. Referencias

1. Márquez, Y. Síntesis y estructura supramolecular del cristal multicomponente del ftalato de 4-aminopiridina. Tesis de Pregrado, Universidad de los Andes, Venezuela, 2015.
2. Rodriguez-Carvajal, J; Roisnel,T. WinPLOTR: a Windows tool for powder diffraction patterns análisis. *MSF*, **2000**, p.118-123.
3. Rodríguez-Carvajal, J. Recent advances in magnetic structure determination by neutron powder diffraction. *Phys. B: Condens. Matter,* **1993**. *192(1-2),* 55–69.
4. Bis, J.; Zaworotko, M. The 2-Aminopyridinium-carboxylate Supramolecular Heterosynthon: A Robust Motif for Generation of Multiple-Component. Crystals *Cryst.Growth Des.* **2005**, *5(3)*, 1169-1179.
5. Sheldrick G. *SHELX-97 manual: Program for solution and refinement of the crystal structures from difracctometry data*. Alemania: University of Göttingen. 2002.
6. Wilson, A. International tables for crystallography. Kluwer Academic Publishers: USA,1992, Volume C: *Mathematical, Physical and Chemical Tables*, pp (796-811).
7. Spek A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Cryst.* **2003**. 7, 7-13.
8. Brandenburg K, Berndt M. *Diamond, versión 2.1 e.* Crystal Impact GbR. USA. 1999.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

www.bdigital.ula.ve

Capitulo IV

Análisis de la estructura molecular y empaquetamiento cristalino del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1)

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

IV.1. Estudio de la estructura molecular del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina (1:1).

El cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1, cristaliza en el sistema triclínico con grupo espacial centrosimétrico $P\bar{1}$ (No. 2), cuya simetría implica que los motivos en la celda están relacionados entre sí por centros de inversión ubicados en el origen y el centro de la celda. La unidad asimétrica está compuesta por un anión hidrógeno tereftalato, con una carga negativa en resonancia sobre los átomos O1, C1 y O2; y un catión 2-aminopiridinio, con la carga positiva sobre el N1, por lo que la estructura es una sal molecular como se había predicho a partir de la regla del ΔpKa. En la figura IV.1 se representa la unidad asimétrica de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio tomando en cuenta los elipsoides de temperatura para los átomos no hidrógeno con 50% de probabilidad.

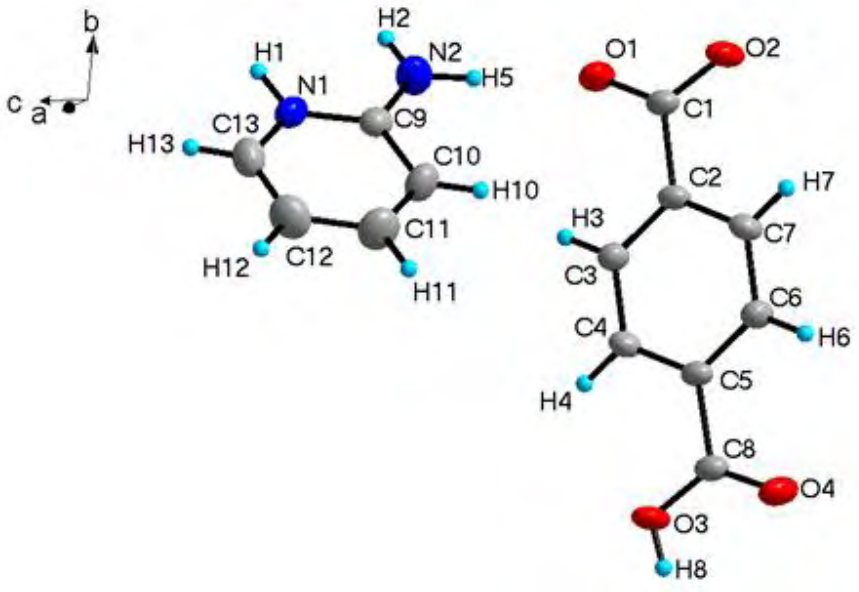


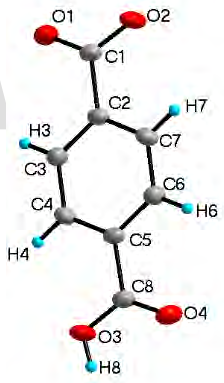
Figura IV.1. Unidad asimétrica de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Al evaluar los parámetros U_{ij} que corresponden a las direcciones principales de elipsoides de temperatura de los átomos no hidrógeno, mostrados en la tabla III.7, con respecto a U_{eq} que es el promedio de todas las direcciones principales, se observa que no hay movimiento térmico irregular de los átomos que conforman la unidad asimétrica.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Por otra parte, en la tabla IV.1 se muestran las distancias de enlace del cristal multicomponente formando entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1. Los valores de distancia para el enlace C1—O1 de 1,2384(2) Å y C1—O2 de 1,2786(2) Å, difieren de los valores promedio reportados para un enlace C=O y C—O de estructuras del ácido tereftálico en forma neutra (1,219 Å y 1,306 Å, respectivamente)[1], por lo que en el cristal multicomponente se evidencia la deslocalización de carga del ion carboxilato producto de la desprotonación y formación del anión hidrógeno tereftalato.

Tabla IV.1. Distancias de enlaces del cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina proporción 1:1.

Fragmento	Enlace	Distancia (Å)	Fragmento	Enlace	Distancia (Å)
 **Ion hidrógeno Tereftalato**	**O1-C1**	1.2384(16)	**Ion 2-aminopiridinio**	**N1-C9**	1.3500(18)
	O2-C1	1.2786(16)		**N1-C13**	1.352(2)
	O3-C8	1.2813(16)		**N2-C9**	1.323(2)
	O4 -C8	1.2296(18)		**C9-C10**	1.413(2)
	C1-C2	1.5051(18)		**C10-C11**	1.361(3)
	C2-C7	1.3915(18)		**C11-C12**	1.404(3)
	C2-C3	1.3943(18)		**C12-C13**	1.350(2)
	C3-C4	1.3891(19)			
	C4-C5	1.3926(18)			
	C5-C8	1.5041(18)			
	C5-C6	1.3905(18)			
	C6-C7	1.3834(19)			

Con el fin de comparar nuestros resultados con otros estudios, se realizó una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD) Versión 5.40,[1] tomando en cuenta ciertos criterios de búsqueda como son estudiar solo estructuras orgánicas no desordenadas y con R < 0,1% para el ácido tereftálico en forma de anión hidrógeno tereftalato y para la

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

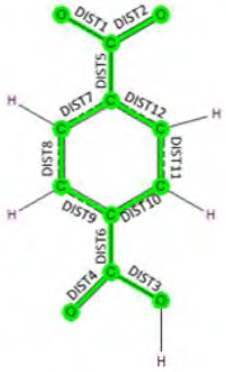
2-aminopiridina en forma de catión. Las tablas IV.2 y IV. 3 contienen los valores de las distancias promedio obtenidas de la base de datos y los fragmentos utilizados para cada búsqueda. Se encontraron sales moleculares, solvatos y cocristales relacionados con el anión hidrógeno tereftalato y catión 2-aminopiridinio. Cabe destacar que la unidad asimétrica de cada uno de estos compuestos puede estar formada por más de una molécula independiente.

Se puede observar que no hay diferencias significativas si se comparan las distancias obtenidas para el ion hidrógeno tereftalato de la sal molecular en estudio con el promedio de las distancias reportadas. Además, en este tipo de estructuras es común encontrar que la distancia C=O es más corta que la distancia C—O del grupo ácido carboxílico desprotonado, tal como se muestra en la tabla IV.2; esta asimetría se debe a los efectos electrónicos de la deslocalización de carga en las estructuras de resonancia que tienen lugar en la formación de catámeros ácido-ácido unido por enlaces de hidrógeno O—H···O a lo largo del eje *b* (como se discutirá más adelante).

www.bdigital.ula.ve

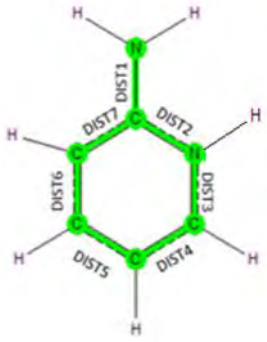
Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla IV.2. Comparación de distancias del ion hidrógeno tereftalato (HTF^-) con respecto al promedio de distancias de las estructuras reportadas en la base de datos para el anión (32 reportes), para el ácido tereftálico neutro (TF, 83 reportes) y para el ion tereftalato (TF^{-2}) de la sal molecular tereftalato de 2-aminopiridinio 1:2.

Fragmento: Ion hidrógeno tereftalato (HTF^-)	Enlace	Distancia (Å) HTF^- (este estudio)	Rango (Å) (Mín-Máx) HTF^-	Distancia (Å) promedio HTF^-	$\|\Delta D\|$ HTF^- (Å)	Rango (Å) (Mín-Máx) TF neutro	Distancia Promedio TF neutro	$\|\Delta D\|$ TF (Å)	Distancia TF^{-2} (LAPMUL) (Å)	$\|\Delta D\|$ TF^{-2} (LAPMUL) (Å)
	**Dist.1 C1-O2**	1,2786(2)	1,201-1,299	1.271	0,0076	1,248-1,350	1,306	0.0274	1,271	0,0076
	Dist.2 C1-O1	1,2384(2)	1,157-1,323	1,238	0,0004	1,191-1,262	1,219	0,0194	1,244	0,0056
	Dist.3 C8-O3	1,2813(2)	1,157-1,311	1,276	0,0053	1,248-1,350	1,306	0,0247	1,271	0,0103
	Dist.4 C8-O4	1,2296(2)	1,207-1,299	1,231	0,0014	1,191-1,262	1,219	0,0106	1,244	0.0144
	Dist.5 C1-C2	1,5051(2)	1,482-1,530	1,506	0,0009	1,477-1,532	1,496	0,0091	1,506	0,0009
	Dist.6 C5-C8	1,5041(2)	1,483-1,521	1,501	0,0031	1,477-1,527	1,496	0,0081	1,506	0,0019
	Dist.7 C2-C7	1,3915(2)	1,354-1,398	1,383	0,0085	1,353-1,411	1,389	0,0025	1,394	0,0025
	Dist.8 C7-C6	1,3834(2)	1,371-1,410	1,386	0,0026	1,362-1,406	1,384	0,0006	1,380	0,0034
	Dist.9 C6-C5	1,3905 (2)	1,317-1,400	1,385	0,0055	1,365-1,406	1,387	0,0035	1,395	0,0045
	Dist.10 C5-C4	1,3926 (2)	1,354-1,398	1,387	0,0056	1,364-1,411	1,389	0,0036	1,394	0,0014
	Dist.11 C4-C3	1,3891 (2)	1,368-1,399	1,386	0,0031	1,362-1,406	1,384	0,0051	1,380	0,0091
	Dist.12 C3-C2	1,3943(2)	1,317-1,400	1,384	0,0103	1,369-1,406	1,388	0,0063	1,395	0,0007

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla IV.3. Comparación de distancias del ion 2-aminopiridinio ($2AP^+$) con respecto al promedio de distancias de las estructuras reportadas en la base de datos para el catión (141 reportes), para la 2-aminopiridina en forma neutra (2AP, 22 reportes) y para el ion 2-aminopiridinio ($2AP^+$) de la sal molecular tereftalato de 2-aminopiridinio 1:2.

Fragmento: Ion 2-aminopiridinio ($2AP^+$)	Enlace	Distancia (Å) $2AP^+$ (este estudio)	Rango (Å) (Mín-Máx) $2AP^+$	Distancia (Å) promedio $2AP^+$	$\|\Delta D\|$ (Å) $2AP^+$	Rango (Å) (Mín-Máx) 2AP neutro	Distancia Promedio (Å) 2AP neutro	$\|\Delta D\|$ (Å) 2AP	Distancia (Å) $2AP^+$ (LAPMUL)	$\|\Delta D\|$ $2AP^+$ (LAPMUL) (Å)
	**Dist.1 C9-N2**	1.323(2)	1,265-1,287	1,326	0,003	1,296-1,394	1,337	0,014	1,324	0,001
	Dist.2 C9-N1	1.350(2)	1,308-1,364	1,347	0,003	1,329-1,417	1,355	0,005	1,352	0,002
	Dist.3 C13-N1	1.352(2)	1,290-1,373	1,354	0,002	1,334-1,390	1,355	0,003	1,353	0,001
	Dist.4 C13-C12	1,350 (2)	1,280-1,436	1,350	0	1,317-1,408	1,358	0,008	1,354	0,004
	Dist.5 C12-C11	1.404(3)	1,329-1,451	1,400	0,004	1,353-1,409	1,391	0,013	1,404	0,000
	Dist.6 C11-C10	1.361(3)	1,330-1,575	1,358	0,003	1,317-1,390	1,362	0,001	1,360	0,001
	Dist.7 C10-C9	1.413(2)	1,336-1,475	1,409	0,004	1,345-1,418	1,399	0,014	1,416	0,003

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Una comparación de la sal molecular en estudio con respecto a la estructura de la sal tereftalato de 2-aminopiridinio en proporción 1:2 (LAPMUL)[2], muestra diferencias desde el punto de vista geométrico con respecto al anión. El esqueleto molecular del fragmento del ion tereftalato en la estructura del cristal multicomponente LAPMUL[2] es simétrico, relacionado entre sí por un centro de inversión en el anillo en ½ del eje *a*. La estructura del hidrógeno tereftalato del compuesto en estudio carece de simetría puntual. Adicional a esto, a pesar de las diferencias de las distancias C—O y C=O manifestadas en la forma aniónica y la forma dianiónica de ambas sales 1:1 (en estudio) y 1:2 (LAPMUL)[2], respectivamente, las distancias O3—C8 y O4—C8 mostraron mayor diferencia con respecto a C1—O1 y C1—O2, debido al grupo ácido carboxílico (COOH) sin desprotonar para la estructura en estudio. El átomo de hidrógeno H8 unido al oxígeno O3 del ion hidrógeno tereftalato fue localizado en un mapa de densidad electrónica en el cual solo aparece densidad electrónica para ese único hidrógeno, encontrando así la electroneutralidad de la sal molecular. Sin embargo, luego de la validación estructural en el programa Platón[3] se indicó que el enlace O3—H8 geométricamente carece de sentido estereoquímico debido a que la distancia de enlace O3—H8 es de 1,16Å, por ello el átomo de hidrógeno H8 se colocó en una posición calculada con distancia de 0,82Å.

www.bdigital.ula.ve

Corroborando este resultado, se hizo una evaluación de las figuras de mérito donde se ubicó el átomo de hidrógeno H8 unido al oxigeno O2 con las figuras de mérito R1= 0,0466, wR2= 0,1624 y S= 1,197 y de forma alterna, el átomo de hidrógeno H8 unido al O3, obteniéndose las figuras de mérito R1=0,0458, wR2= 0,1569 y S=1,155. Teniendo en cuenta el paso anterior del refinamiento, donde las figuras de mérito fueron R1= 0,0470, wR2=0,1549 y S=1,174, valores encontrados en la tabla III.3, se evidencia para el hidrógeno unido a O2 que los factores de estructura calculados y observados difieren aumentando los valores de wR2 y S lo que demuestra que se aleja del modelo real y no se alcanza la convergencia, mientras que para el hidrógeno en la posición O3 si se alcanza la convergencia.

Para la 2-aminopiridina, el análisis de las distancias contenidas en las tablas IV.3 correspondiente al promedio de la forma del catión 2-aminopiridinio, las distancias

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

obtenidas para la 2-aminopiridina de forma neutra, y las distancias de la forma catiónica de la 2-aminopiridina que participa en el cristal multicomponente del ácido tereftálico en proporción 1:2[2] reportadas en la base de datos, muestra que la estructura presenta distancias de enlace muy cercanas a la forma catiónica o ion aminopiridinio con diferencias muy pequeñas en el orden de 10^{-3} Å.

IV.1.2. Análisis de la disposición espacial de las moléculas que componen el cristal multicomponente ácido tereftálico:2-aminopiridina.

En la figura IV.2 se muestra la disposición espacial de los átomos que componen la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. A simple vista se puede observar la planaridad de ambos iones, hidrógeno tereftalato y 2-aminopiridinio.

El plano que contiene al anillo del ion hidrógeno tereftalato está compuesto por los átomos: C2,C3,C4,C5,C6 y C7 y los átomos O1,O2,O3,04,C8 y C1 poseen desviaciones del plano de 0,020 Å,-0,153 Å,0,090 Å,-0,070 Å,-0,02 Å,-0,04 Å, respectivamente, con el O2 mostrando la mayor desviación al plano.

www.bdigital.ula.ve

Con respecto al plano que contiene al anillo del ion 2-aminopiridinio está compuesto por los átomos: N1, C9, C10, C11, C12 y C13, el átomo N2 posee una desviación de -0,005 Å, siendo una distancia muy corta por lo que se considera este átomo también forma parte del plano de la molécula.

La intercepción entre los planos formados por los átomos del ion tereftalato (C2,C3,C4,C5,C6,C7) y del ion 2-aminopiridinio (N1,C9,C10,C11,C12,C13), respectivamente. Ambos planos se interceptan formado un ángulo entre planos de 58,06°, demostrando que ambos iones no son coplanares entre sí.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

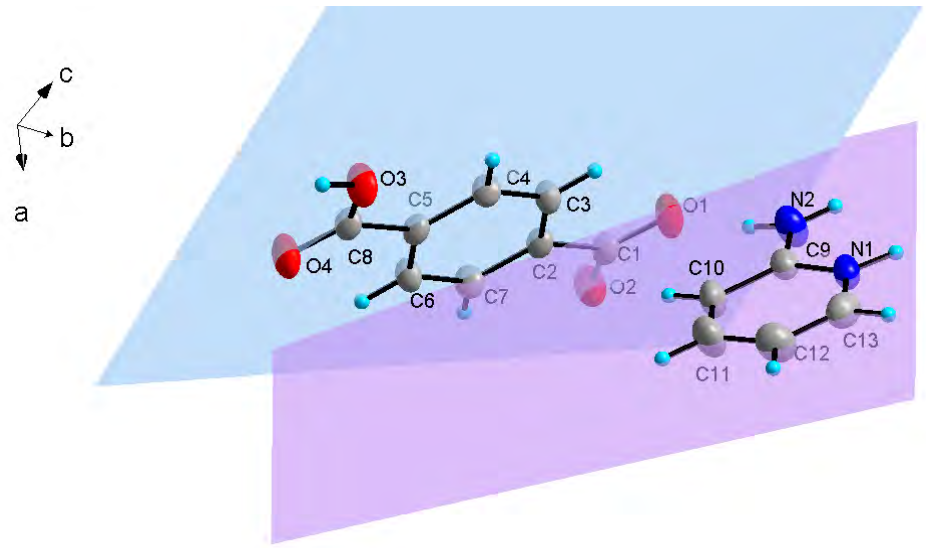


Figura IV.2. Intercepción entre los planos del anillo de la sal molecular ácido tereftálico: 2-aminopiridina.

IV.2. Análisis del empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

www.bdigital.ula.ve

IV.2.1. Análisis de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Para describir los patrones de enlaces de hidrógeno presentes en la estructura del cristal multicomponente hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio, se aplica la teoría de grafos. Esta teoría es un formalismo derivado de la matemática discreta aplicado a la química supramolecular, sugerido por M. Etter, en 1990, para la caracterización de redes de enlaces de hidrógeno. Un grafo se representa de la siguiente manera:

$$G_d^a(r)$$

Donde el descriptor cualitativo "G", es el patrón de enlace de hidrógeno, el grado "r" se refiere al número de átomos en un anillo o en la longitud de una cadena que se

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

repite; el subíndice "d" corresponde al número de átomos donadores; y finalmente, el superíndice "a" denota los átomos aceptores.[4]

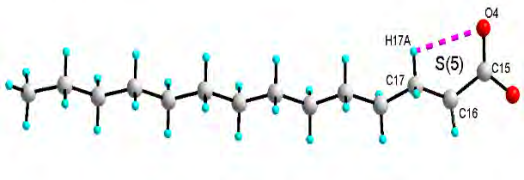
En esta notación, el descriptor G presenta cuatro opciones diferentes que depende de la naturaleza del enlace de hidrógeno si es intermolecular o intramolecular. Estos símbolos son:[4]

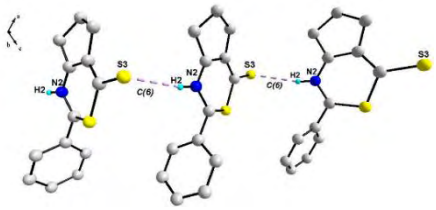
- S: denota un enlace de hidrógeno intramolecular.
- C: denota cadenas infinitas de enlaces de hidrógeno.
- R: denota anillos (como, por ejemplo, ácidos carboxílicos en forma de dímero).
- D: denota dímeros no cíclicos y otros enlaces de hidrógeno finitos.

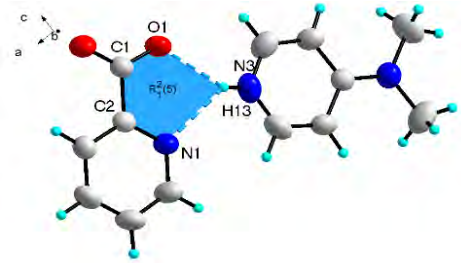
El valor de r para un anillo (grupo S o R), se define como el número de átomos en el anillo contados recorriendo el anillo en la dirección de la cadena más corta de enlaces covalentes y enlaces de hidrógeno, hasta que todos los átomos en el anillo sean contados una vez. Para C y D, el grado r es el número de átomos encontrados recorriendo el camino más corto desde el átomo de hidrógeno de un enlace, al átomo donador del próximo enlace.[4] En la figura IV.3 se encuentran ilustrados algunos grafos encontrados en la literatura.

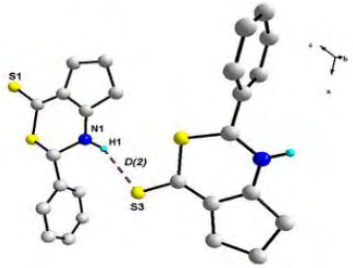
www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

<table>
<tr>
<td> 

Grafo S(5)
Ion tetradecanoato en el cocristal: ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio</td>
<td> 

Grafo C(6)
2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona</td>
</tr>
<tr>
<td> 

Grafo $\boldsymbol{R_1^2(5)}$
picolinato de 4-dimetilaminopiridinio hemipentahidratado</td>
<td> 

Grafo D(2)
2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona.</td>
</tr>
</table>

www.bdigital.ula.ve

Figura IV.3. Ejemplo de algunos grafos empleados para la descripción de enlaces de hidrógeno.[5,6,7]

La estructura cristalina de la sal hidrógeno tereftalato de 2-amininopiridinio está estabilizada por 4 enlaces de hidrógeno: tres de ellos del tipo **N—H···O** y un enlace del tipo **O—H···O**. Los parámetros geométricos y operaciones de simetría de estas interacciones se resumen en la tabla IV.4.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla IV.4. Parámetros geométricos y simetría de los enlaces de hidrógeno presentes en la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-amininopiridina.

D—H···A	Distancia D—H (Å)	Distancia H···A (Å)	Distancia D···A (Å)	Ángulo D-H-A (°)	Operación de simetría
N1-H1···O4	0,931(19)	1,812(18)	2,6897(16)	156,0(19)	1+x,1+y,1+z
N2-H2···O1	0,851(19)	2,13(2)	2,9229(19)	154,8(19)	1-x,2-y,1-z
N2-H5···O1	0,930(19)	1,96(2)	2,8808(18)	171,9(19)	.
O3-H8···O2	0,8200	1,6600	2,4654(14)	169,00	x,-1+y,z
C13-H13···O2	0,93	2,66	3,216	119,4	-1+x,y,-1+z
C13-H13···O3	0,93	2,68	3,390	133,4	2-x,1-y,1-z

En la figura IV.4 se muestra una vista en el plano *cb* del empaquetamiento cristalino por capas de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. En general, los iones hidrógeno tereftalato forman catámeros, es decir, arreglos abiertos que consisten en moléculas relacionadas entre sí por simetría espacial, en la que un grupo carboxilo se une a dos vecinos por enlaces de hidrógeno, para formar una cadena infinita de unidades intermoleculares;[8] en este caso particular se forman por enlaces de hidrógeno O3—H8···O2 representados con líneas punteadas de color naranja que se aprecian en la figura IV.4. Dichos catámeros crecen a lo largo del eje *b* y están unidos por iones 2-aminopiridinio ubicados aproximadamente en ½ *c*. Los catámeros están unidos entre sí por enlaces de hidrógeno N2—H2···O1 y N2—H5···O1 con cationes ion 2-aminopiridinio, donde el átomo O1 actúa como aceptor bifurcado, descrito por el grafo $\boldsymbol{R_4^2(8)}$**.** Adicionalmente, la combinación del enlace de hidrógeno N1—H1···O4, que une al anillo piridina con el grupo ácido carboxílico, con el enlace de hidrógeno N2—H5···O1 genera cadenas infinitas en la diagonal [111] que propicia la construcción de la estructura tridimensional del cristal.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

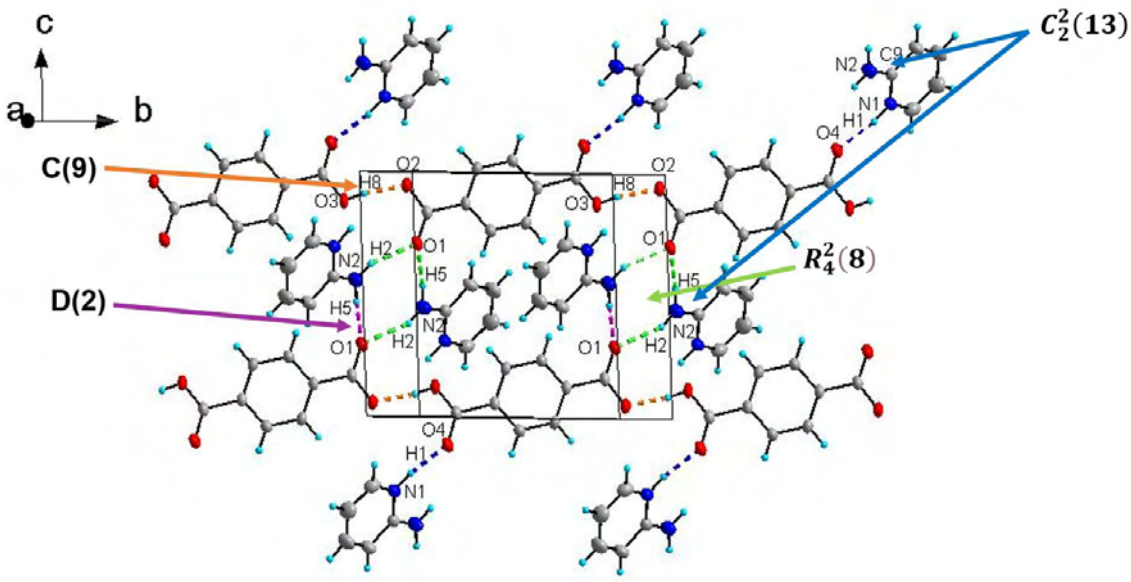


Figura IV.4. Vista en el plano *cb* del empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio. Se identifican los grafos ***D(2)***, $\boldsymbol{R_4^2(8)}$, ***C(9)*** y $\boldsymbol{C_2^2(13)}$.

www.bdigital.ula.ve

En la figura IV.4 se identifican patrones de enlaces de hidrógeno descritos por la teoría de grafos. Se identifican los grafos tipo dímero ***D(2)***, un anillo $\boldsymbol{R_4^2(8)}$ y dos cadenas ***C(9)*** y $\boldsymbol{C_2^2(13)}$ que se describen a continuación.

Dímero *D(2)*.

La unidad asimétrica posee un enlace de hidrógeno del tipo N2—H5···O1 entre los iones hidrógeno tereftalato y 2-aminopiridinio, con la formación de un dímero descrito por el grafo ***D(2)***. Este enlace, al unir el catión y el anión dentro de la unidad asimétrica no contiene operaciones de simetría, como se logra apreciar en la tabla IV.4.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

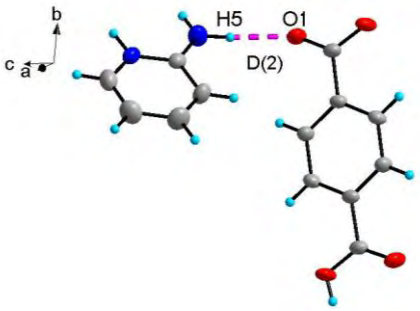


Figura IV.5. Enlace de hidrógeno tipo N2—H5···O1 descrito por el grafo ***D(2)*** que une iones hidrógeno tereftalato y 2-aminopiridinio en la sal molecular en estudio.

Grafo C(9).

Este grafo tipo cadena muestra el enlace O3—H8···O2 que permite la formación de catámeros de ion hidrógeno tereftalato que crece infinitamente a lo largo del eje *b* del empaquetamiento cristalino de la sal molecular; con una operación de simetría x,-1+y,z, que indica una relación por traslación unitaria en -1 en el eje *b*. Esta estructura se muestra en la figura IV.6.

www.bdigital.ula.ve

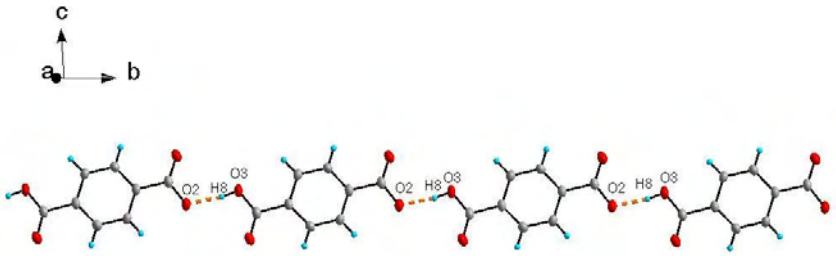


Figura IV.6. Representación del grafo ***C(9)*** que se extiende a lo largo del eje *b* de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Grafo $R_4^2(8)$.

Este grafo tipo anillo presenta la unión de dos unidades asimétricas. El enlace de hidrógeno N2—H2···O1 se relaciona por la operación de simetría 1-x,2-y,1-z. Cabe destacar que O1 actúa como aceptor bifurcado. Los iones que conforman el grafo están relacionados entre sí por centros de inversión como se puede apreciar en la figura IV.7.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

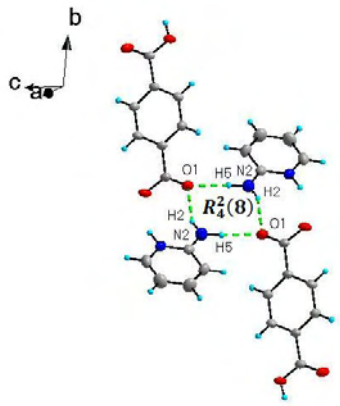


Figura IV.7. Representación del grafo $\boldsymbol{R_4^2(8)}$ de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Grafo $\boldsymbol{C_2^2(13)}$.

La combinación del enlace N2—H5···O1 con N1—H1···O4, mediante la operación de simetría: 1+x,1+y,1+z, genera cadenas entre cationes y aniones alternados y descritas por el grafo de segundo orden $\boldsymbol{C_2^2(13)}$, que crece a lo largo de la diagonal [111] como se puede apreciar en la figura IV.8.

www.bdigital.ula.ve

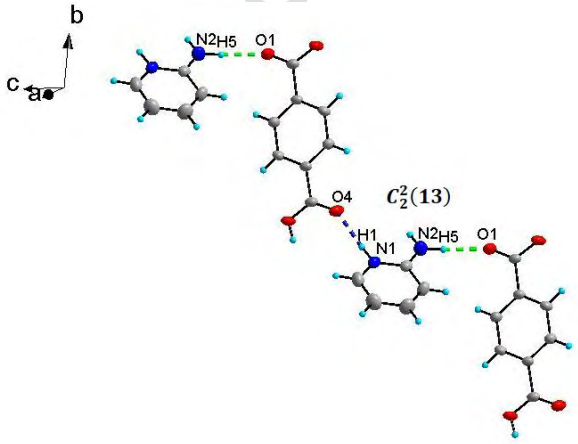


Figura IV.8. Representación del grafo $\boldsymbol{C_2^2(13)}$ de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

IV.2.2. Análisis de las interacciones π-π en el empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

En la tabla IV.5 se describe la geometría de las interacciones π···π presentes en la sal molecular. Se observan tres interacciones, dos de ellas del tipo Cg1···Cg1 entre aniones hidrógeno tereftalato y una interacción del tipo Cg2·· Cg2 entre cationes 2-aminopiridinio. Un análisis de interacciones cortas de anillos aromáticos muestra que las distancias Cg-Cg son menores a 6,0 Å y que el ángulo Beta, (β) tiende a ser menor a 60,0°. En la figura I.V.9 se muestra una representación gráfica de los parámetros utilizados para la descripción del apilamiento de las interacciones π- π.[9]

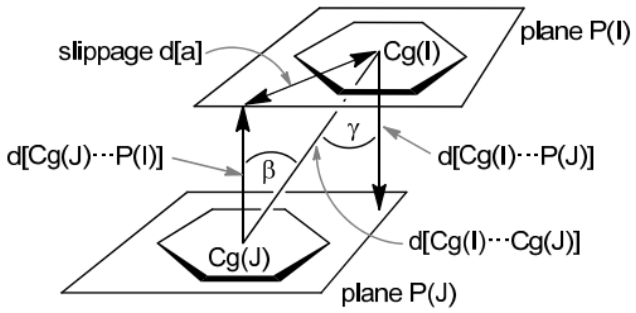


Figura I.V.9. Presentación gráfica de los parámetros utilizados para la descripción del apilamiento de las interacciones π- π .[9]

Donde :[9]

- Cg(I) = número de plano I o número del anillo
- α= ángulo diedro entre los planos I y J (°)
- β= ángulo Cg(I) ···Cg(J) vector y normal al plano I (°)
- γ= ángulo Cg(I) ···Cg(J) vector y normal al plano J (°)
- d[Cg(I)···Cg(J)] = distancia entre los centroides de los anillos (Å)
- d[Cg(I)···P(J)] = distancia perpendicular de Cg(I) en el anillo J (Å)
- d[Cg(J)···P(I)] = distancia perpendicular de Cg(J) en el anillo I (Å)

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

- Deslizamiento d[a] = distancia entre Cg(I) y proyección perpendicular de Cg(J) en el anillo I (Å)

Tabla IV.5. Interacciones π···π de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

CgI···CgJ	Cg-Cg (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	Deslizamiento(Å)	Operaciones de simetría
Cg1 ···Cg1	3,7523(9)	0,00(7)	26,2	26,2	1,656	-x,1-y,-z
Cg1···Cg1	4,0655(9)	0,00(7)	33,3	33,3	2,230	1-x,1-y,-z
Cg2···Cg2	4,3394(10)	0,00(8)	40,0	40,0	2,791	2-x,2-y,1-z

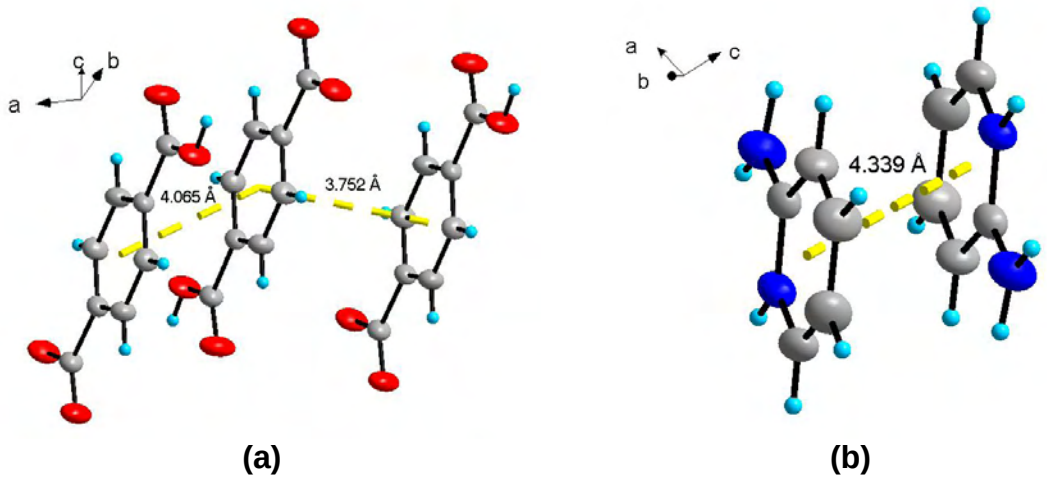
Coordenadas de los centroides Cg1 (*x,y,z*): 0,27628(8), 0,49901(6), 0,09162(6) y Cg2 *(x,y,z)*: 1,04562(10), 0,80430(7), 0,58802(6).

Para el ion hidrógeno tereftalato (centroide Cg1) se presentaron dos interacciones Cg1···Cg1, con distancias entre los centroides de 3,7523 Å, operación de simetría -x,1-y,-z, y 4,0655 Å, con operación de simetría 1-x,1-y,-z, respectivamente. La primera interacción mencionada se genera a lo largo del eje *b* mientras que la segunda interacción crece a lo largo de la diagonal [110].

En la figura IV.10 (a) se muestra las interacciones Cg1··· Cg1 correspondientes al ion hidrógeno tereftalato. Los iones 2-aminopiridinio, que corresponde al centroíde Cg2, se unen a través de interacciones Cg2···Cg2, extendiéndose a lo largo de la diagonal [221] a una distancia de 4,3394Å y con operación de simetría 2-x,2-y,1-z. En la figura IV.9. (b) se muestran las interacciones Cg2··· Cg2 correspondientes al ion 2-aminopiridinio.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual



(a) **(b)**

Figura IV.10. (a) Interacción Cg1···Cg1. (b) Interacción Cg2···Cg2 de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

IV.3. Análisis de las Superficies de Hirshfeld de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

www.bdigital.ula.ve

Se evaluó de forma gráfica la densidad electrónica de la molécula en el entorno cristalino a través de las *Superficies de Hirshfeld*, con la finalidad de obtener información adicional sobre las interacciones no covalentes que participan en el empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Para obtener las superficies de Hirshfeld de la sal molecular, las coordenadas atómicas contenidas en el archivo .CIF se introdujeron al programa *CrystalExplorer v.2.1*.[10] Se construyeron superficies de *Hirshfeld* en d_{norm}, *Shape index* y Curvedness, las cuales proporcionan información sobre sitios susceptibles a formar respectivamente, enlaces de hidrógeno, interacciones C-H··· π e interacciones π··· π. En la figura IV.11, se muestra vistas frontales (a) y traseras (b) de las superficies de Hirshfeld en d_{norm}, *Shape index* y *Curvedness* para el compuesto en estudio.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

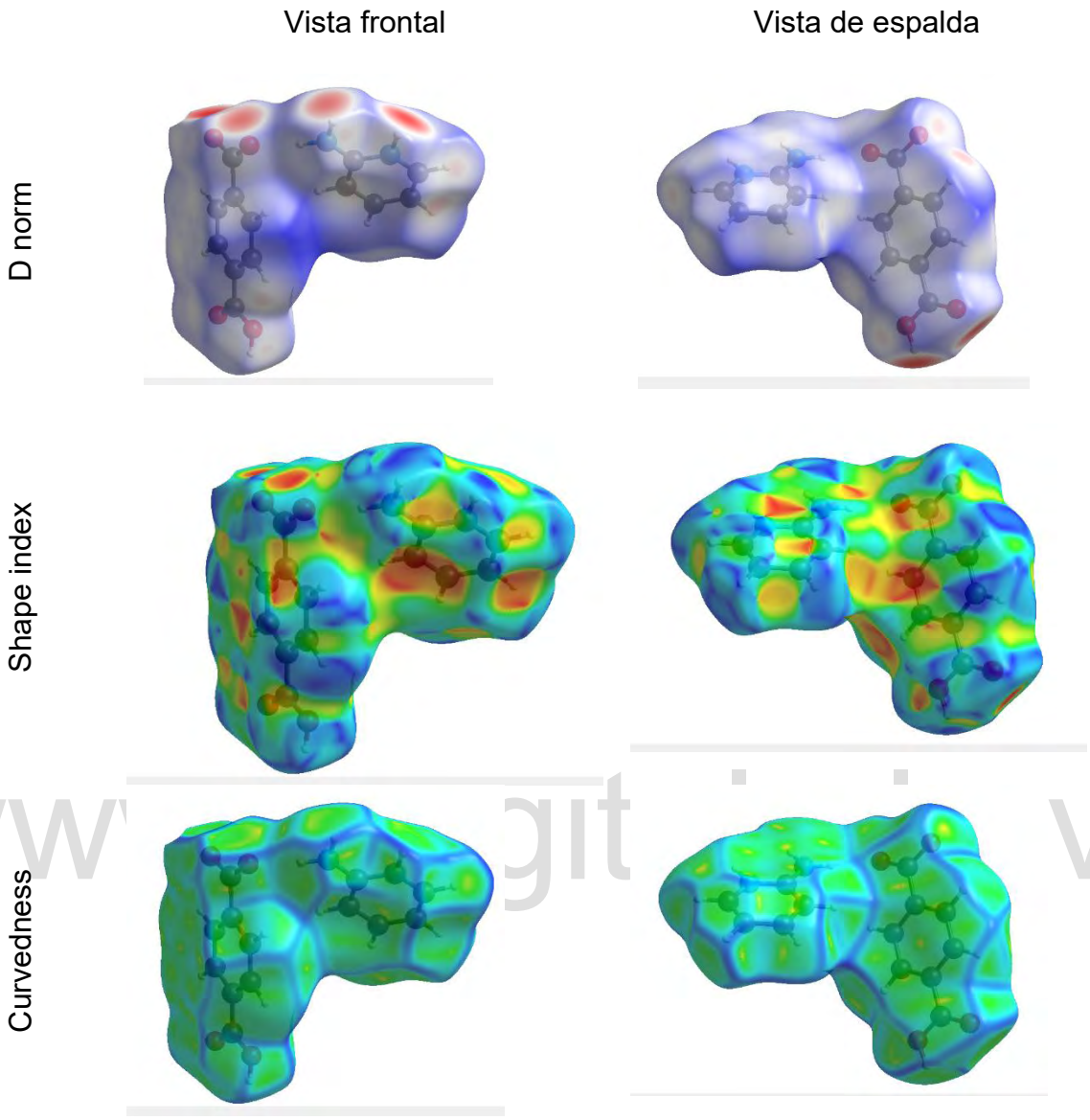


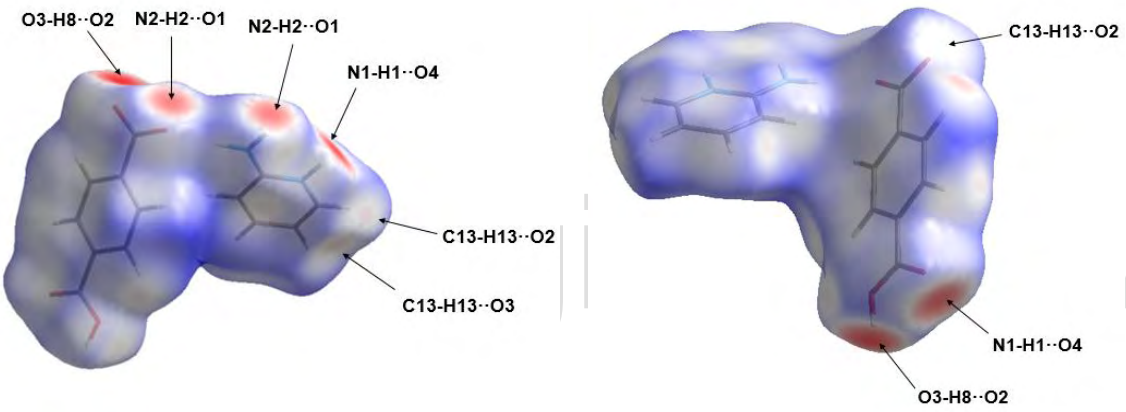
Figura IV.11. Superficies de *Hirshfeld* en d_{norm}, *Shape index* y Curvedness de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

La superficie de Hirshfeld en d_{norm} se observa en la figura IV.12. Contiene 9 áreas que muestran interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno, de ellos 6 poseen un color rojo intenso para enlaces del tipo O-H···O y N-H···O. Las regiones más intensas corresponden a los enlaces O3-H8···O2, que representa la unión entre los iones hidrógeno tereftalato para la formación de catámeros. Además, los enlaces N2-H2···O1 que permiten la unión entre el ion 2-aminopiridinio y el ion hidrógeno

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

tereftalato y el enlace N1-H1···O4 que une el catión proveniente de nitrógeno de la piridina y del anión proveniente del oxígeno del ion hidrógeno tereftalato.

Por otro lado, las regiones de color rojo menos intenso corresponden a enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C—H···O, destacando los enlaces C13—H13···O2 y C13—H13···O3, que permiten la unión alternada de moléculas de ion hidrógeno tereftalato y del ion 2-aminopiridinio en diagonal de acuerdo a las operaciones de simetría *-1+x,y,-1+z* y *2-x,1-y,1-z,* respectivamente, tal como se muestra en la figura IV.13, . Los parámetros geométricos de estas interacciones se describen en la tabla IV.4.



(a) (b)

Figura IV.12. Superficies de *Hirshfeld* en d_{norm}, de la sal molecular ácido tereftálico: 2-aminopiridina.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

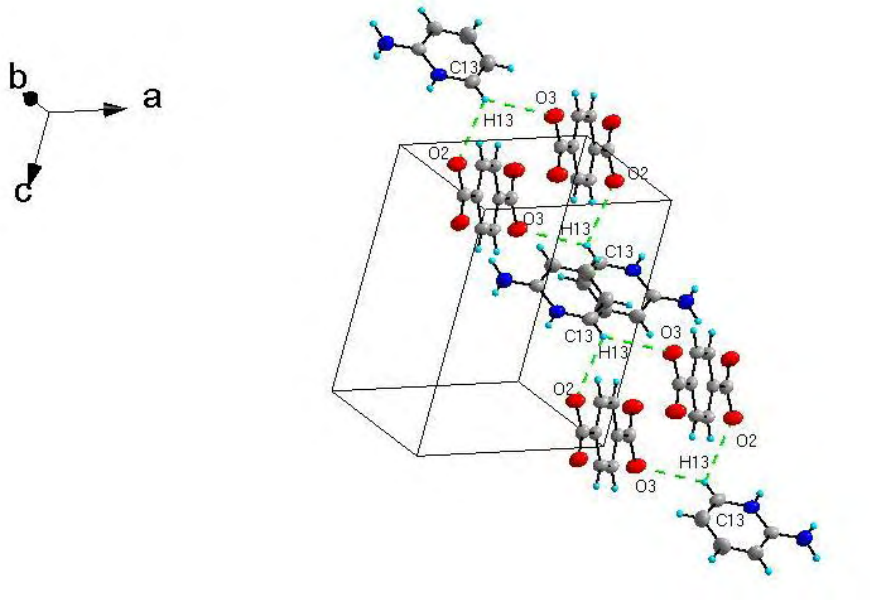


Figura IV.13. Enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C-H···O, destacando los enlaces C13-H13···O2 y C13-H13···O3.

www.bdigital.ula.ve

Realizando un análisis de los enlaces de hidrógeno no convencionales se puede observar la formación de un anillo descrito por el grafo $R_4^4(14)$ conformado por los enlaces C13—H13···O3 y N1—H1···O4 en la diagonal [0-21], observado en la figura I.V.14; este anillo involucra la unión del anillo 2-aminopiridinio con el grupo ácido carboxílico del hidrógeno tereftalato. De acuerdo a las operaciones de simetría mostradas en la tabla IV.4; estas interacciones le confieren tridimensionalidad al empaquetamiento cristalino de la sal molecular en estudio.

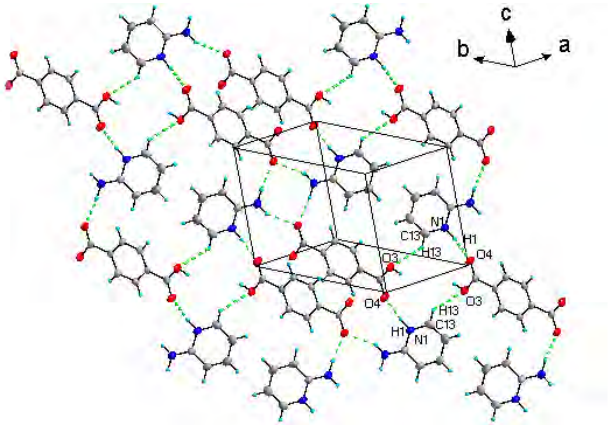


Figura IV.14. Grafo $\boldsymbol{R_4^4(14)}$ formado por los enlaces C13—H13···O3 y N1—H1···O4.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Por otro lado, la figura IV.15 corresponde a una vista frontal (a) y trasera (b) de la superficie de Hirshfeld del cristal multicomponente formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en *Shape index*. Un análisis de esta superficie mostró que la sal molecular posee interacciones C—H···Cg, en particular se logran ver dos contactos de enlace: C4—H4···Cg2 y C7—H7···Cg2. La region en color rojo alrededor de Cg2 del anillo piridina muestra sitios de alta densidad electrónica siendo, por lo tanto, capaces de aceptar enlaces de hidrógeno.

Por otra parte, las regiones marcadas de color azul en H4 y H7 del ion hidrógeno tereftalato son donadores de hidrógeno por su baja densidad electrónica. En la tabla IV.6 se muestran los parámetros geométricos correspondientes a estas interacciones. Notece que las distancias de enlace C-H···Cg(Å) se encuentran por debajo de 4,5 Å, mientras que el promedio de las distancias para este tipo de interacciones se ubica entre 4 y 6 Å, con ángulos que van en el rango de 120° a 150°.[11]

www.bdigital.ula.ve

Tabla IV.6. Geometria de las interacciones C-H··· π de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

C-H···Cg	C-H(Å)	H···Cg(Å)	C-H···Cg(Å)	C-H-Cg(°)	Operación de simetría
C4-H4···Cg2	0,93	3,28	3,87	123,7	-1+x,y,-1+z
C7-H7···Cg2	0,93	3,58	4,49	166,9	1-x,1-y,1-z

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

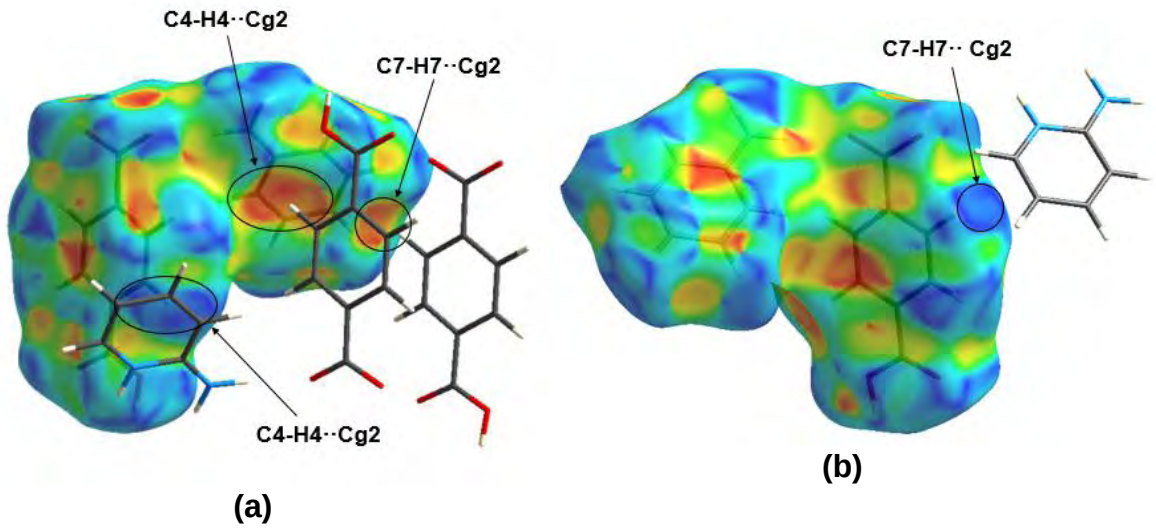


Figura IV.15. Superficies de *Hirshfeld* en *Shape index* de la sal molecular de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Además, se evaluó la superficie de Hirshfeld en *Curvedness* para el cristal multicomponente ácido tereftálico: 2-aminopiridina que estudia en grado de planaridad de la superficie. En la figura IV.16, las regiones relativamente planas se observan de color verde separadas por bordes de color azul oscuro que muestran curvatura positiva. Dichas regiones planas permiten identificar regiones susceptibles de interacciones del tipo π···π que tienen lugar entre sistemas con cargas deslocalizadas. En la figura IV.16, se detallan dos de estas regiones entre centroides del tipo Cg1···Cg1 y Cg2···Cg2. En la figura IV.17 se muestran las interacciones C—H···Cg junto con las interacciones π ··π arriba mencionadas para la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

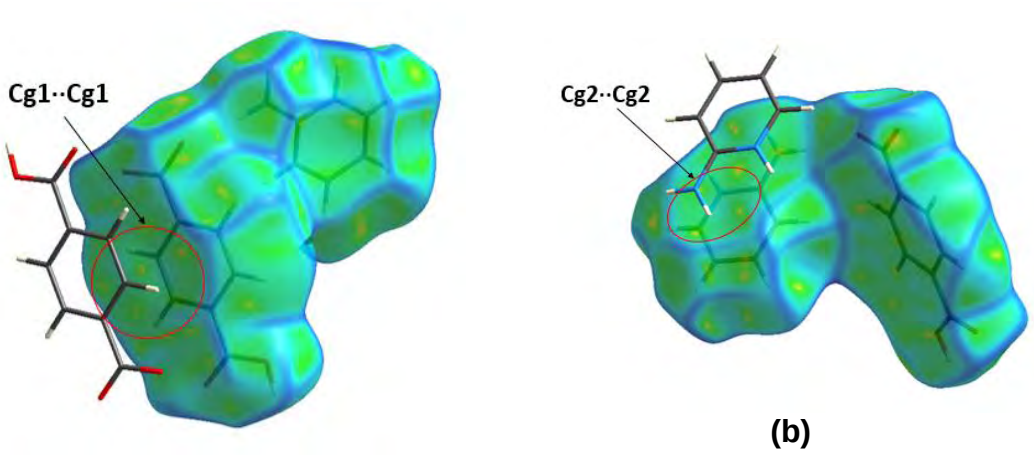


Figura IV.16. Superficies de *Hirshfeld* en Curvedness de la sal molecular de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

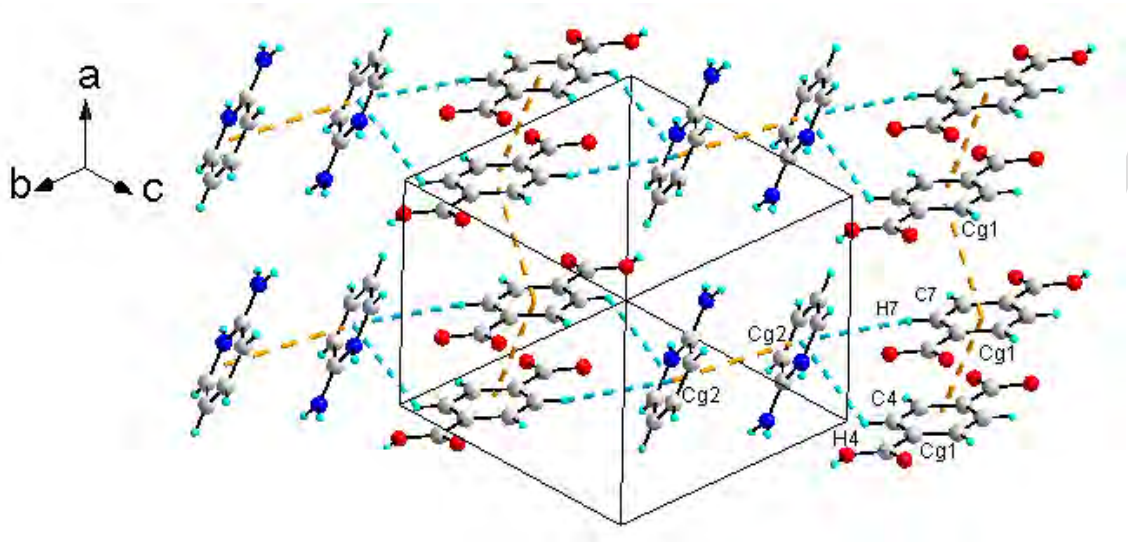


Figura IV.17. Interacciones C—H···Cg e interacciones π ··π de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Finalmente, en la tabla IV.7, se resumen las contribuciones de todos los tipos de contacto en la superficie de Hirshfeld de la sal molecular ácido tereftálico:2-aminopiridina, obtenidas a partir del mapa de huellas digitales 2D (figura IV.18). Las contribuciones más importantes son las H···H asociadas a contactos dispersivos, O···H/H···O relacionadas con enlaces de hidrógeno convencionales, seguida de las contribuciones C···H/H···C relacionadas con interacciones tipo C-H···π y C···C de

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

las interacciones π·· π. Nótese que las contribuciones C···O/O···C, N···H/H···N, O···O, C···N/N···C, N···N y N···O/O···N son inferiores al 5%, razón por la cual se descartan interacciones intermoleculares entre estos átomos.

Tabla IV.7. Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld de la sal molecular ácido tereftálico: 2-aminopiridina.

Contribuciones	***Porcentaje (%)***
H···H	33,5
O···H/ H···O	31,5
C···H/ H···C	19,6
C···C	5,4
C···O/O···C	4,3
N···H/ H···N	3,2
O···O	1,1
C···N/ N···C	1,1
N···N	0,3
N···O / O···N	0

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

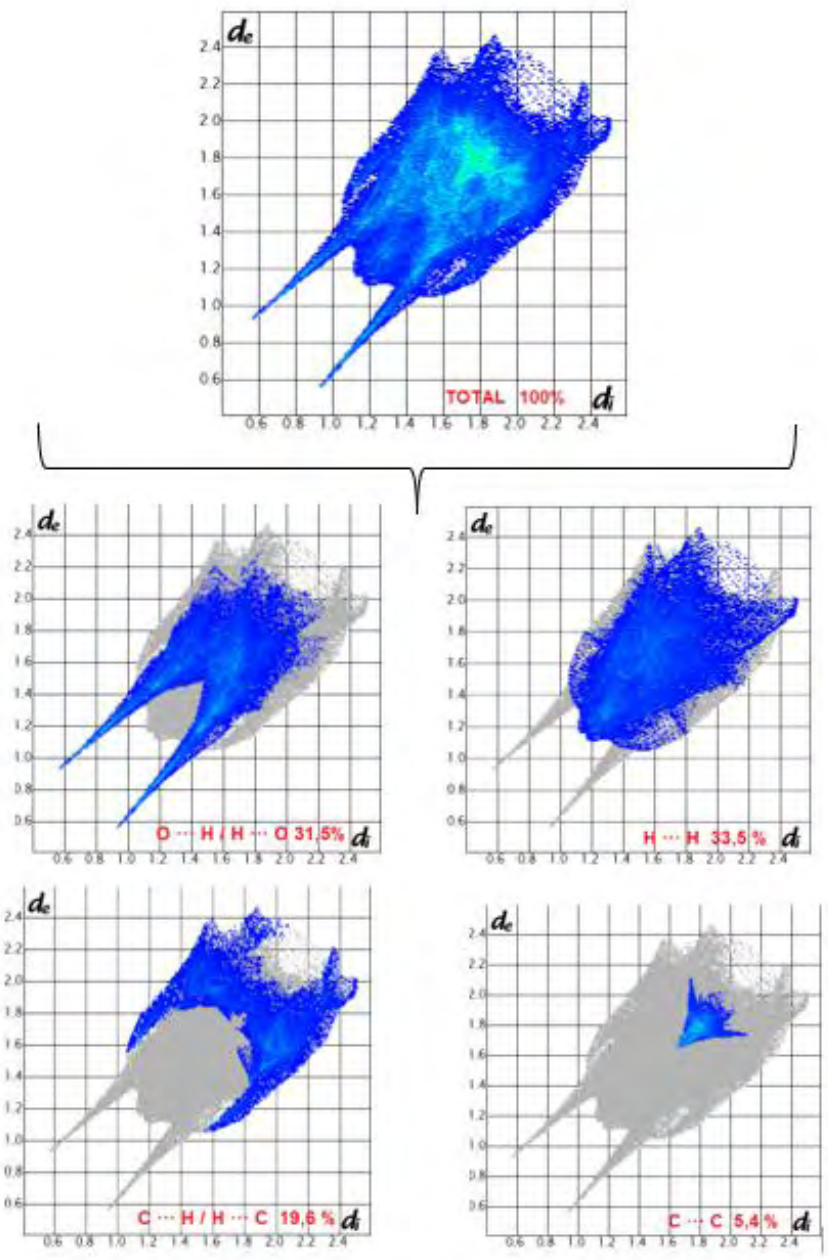
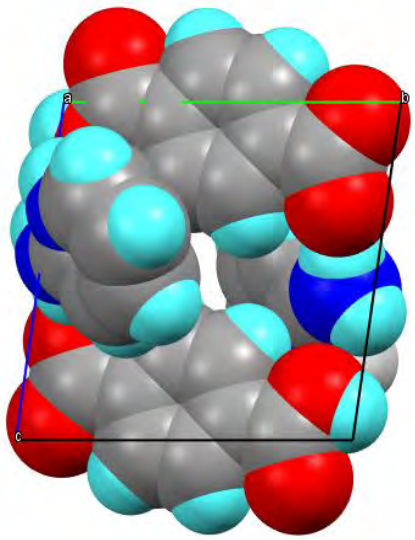


Figura. IV.18. Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio.

Todas las contribuciones de interacciones intermoleculares presentes en la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio conforman un empaquetimiento cristalino muy eficiente, sin espacios disponibles para moleculas de solvente, medido a través del indice de empaquetamiento (KPI) que dio como resultado

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

72,1%, este valor es cercano con el empaquetamiento hexagonal compacto de esferas que presenta el indice de empaquetamiento (KPI) más eficiente de 74%.
La alta eficiencia del empaquetamiento cristalino infiere en el alto valor de densidad calculada del cristal con un valor de 1,455g/cm^3 y un punto de fusion de 318,0 - 318,8°C.



www.bdigital.ula.ve

Figura IV.19. Representación del espacio ocupado de la celda unidad de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio con las esferas de Van der Waals.

IV.4. Comparación del empaquetamiento cristalino de la sal molecular formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 con la sal molecular reportada en proporción 1:2 (LAPMUL).

Observando las unidades asimétricas de la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina proporción 1:1 (a) y (b) proporción 1:2 (LAPMUL)[2] de la figura I.V.20, se puede notar que el compuesto obtenido para este trabajo especial de grado es una sal molecular donde solo existe una desprotonación del grupo ácido carboxílico del ácido tereftálico, mientras que en el cristal al que se le compara (LAPMUL), tiene un dianión del ácido tereftálico como consecuencia de la perdida de dos hidrógenos del grupo ácido carboxílico.

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

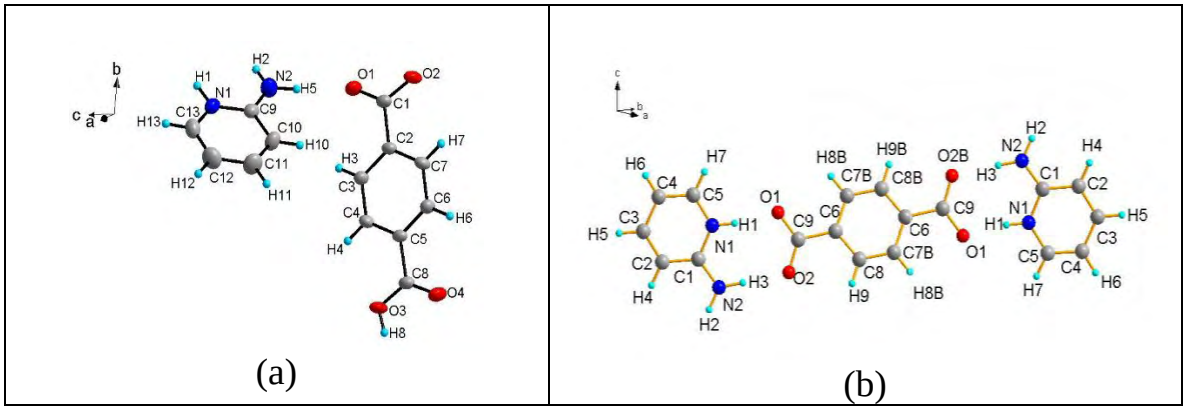


Figura IV.20. Unidad asimétrica y etiquetado de cada átomo para la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina (a) proporción 1:1 (Cristal en estudio) y (b) proporción 1:2 (LAPMUL).[2]

Los empaquetamientos cristalinos de las sales moleculares formados entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporciones 1:1 y 1:2 mostradas en las figuras IV.20 (a) y (b), respectivamente, muestran importantes diferencias. Mientras la sal molecular 1:1 objeto de este estudio presenta redes de enlaces de hidrógeno descritos por los grafos ***D(2)***, $\boldsymbol{R_4^2(8)}$, $\boldsymbol{C_2^2(13)}$, $\boldsymbol{R_4^4(14)}$ y ***C(9)***, la sal molecular 1:2 muestra grafos del tipo $\boldsymbol{R_2^2(8)}$ y $\boldsymbol{C_2^2(6)}$. Nótese, que de la comparación se puede destacar que la diferencia mayor está en que la sal en proporción 1:2 de la figura IV.20 (b) no forma cátameros, sino, por el contrario, forma dímeros cíclicos, descrito por el grafo $\boldsymbol{R_2^2(8)}$ que son dos subunidades estructuralmente similares unidas por enlaces de hidrógeno formando anillos o arreglos cerrados.[8]

El valor del índice de empaquetamiento (KPI) para la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:2 es de 70,2%, indicando que es menos eficiente que el compuesto en estudio (KPI del 72,1%), además, el volumen de la celda unidad es aproximadamente 1,4 veces más grande que la sal en estudio. Esto permite evaluar las diferencias de las propiedades físicas de las sales ácido tereftálico: 2-aminopiridina 1:2 y 1:1; la sal molecular en proporción 1:2 presenta una densidad calculada menor 1,39g/cm^3 y un menor punto de fusión de 294,0°C, unos 24°C menos que el de la sal molecular del ácido tereftálico:2-aminopiridina en proporción 1:1.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

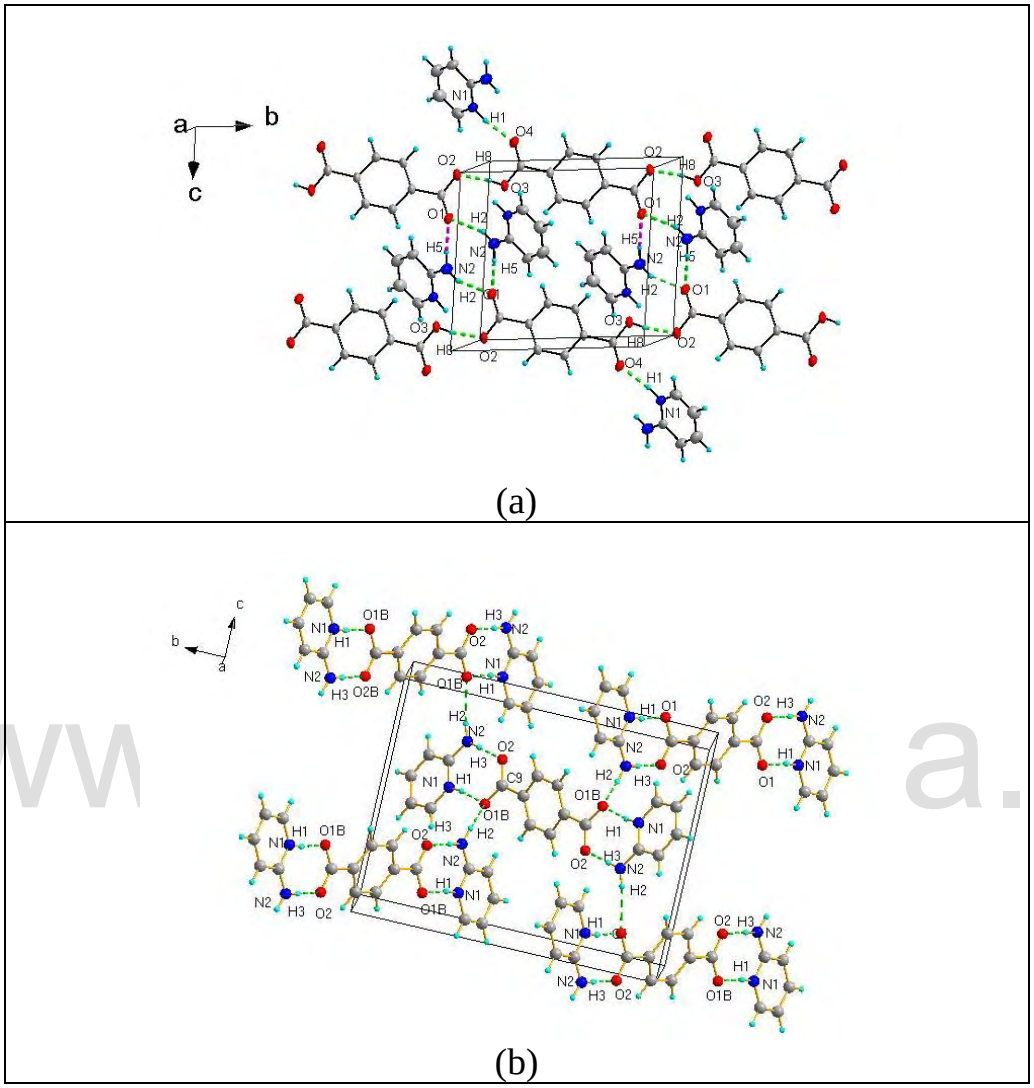


Figura IV.21. Empaquetamiento cristalino de la sal molecular formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina (a) proporción 1:1 (Cristal en estudio) y (b) proporción 1:2 (LAPMUL).[2]

www a.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Tabla IV.8. Comparación de condiciones de síntesis, parámetros de celda y patrones de enlace de hidrógeno de la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 (en estudio) con la sal molecular reportada en proporción 1:2 (LAPMUL).

Datos cristalográficos	**Hidrogeno tereftalato de 2-aminopiridinio (en estudio)**	**Tereftalato de 2-aminopiridinio (LAPMUL)**
Fórmula Química	$C_8H_5O_4^-$, $C_5H_7N_2^+$	$C_8H_5O_4^{-2}$, $2(C_5H_7N_2^+)$
Peso Fórmula (uma)	260,25	354,36
Estequiometría	1:1	1:2
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (No. 2)	P 2_1/n (14)
a (Å)	7,0404(7)	5,199(0)Å
b(Å)	9,406(10)	14,606(2) Å
c (Å)	9,7232(10)	11,190(4)Å
α(°)	92,266(2)	90 º
γ(°)	107,965(2)	95,09(0) º
β(°)	107,002(2)	90 º
V(Å^3)	594,20(11)	846,4(2)
Z	2	2
$\rho_{calc.}$ (g/cm^3)	1,455	1,390
Punto de fusión (°C)	318,0 - 318,8	294,0
KPI (%)	72,1	70,2

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

IV.5. Referencias

1. Groom, C.R., Bruno, I.J., Lightfoot, M.P., Ward, S.C. The Cambridge Structural Database *Acta Cryst*. **2016**, *B72*, 171-179
2. Bis, J.; Zaworotko, M. The 2-Aminopyridinium-carboxylate Supramolecular Heterosynthon: A Robust Motif for Generation of Multiple-Component. Crystals *Cryst.Growth Des.* **2005**, *5(3)*, 1169-1179.
3. Spek A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Cryst.* **2003**. 7, 7-13.
4. Etter, M., Macdonal, J., Bernstein, J. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Cryst*. 1990, *vol. B46*, 256-262.
5. Echeverría, D. Estudio de la estructura cristalina y molecular de un derivado de imidazol con cadena lateral alquílica de 14 átomos de carbono. Tesis de Pregrado, Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela, 2021.
6. Rivas, Y. Estudio de la estructura cristalina y molecular del picolinato de 4-dimetilaminopiridina. Tesis de Pregrado, Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela, 2021.
7. Coy, C. Estudio de la estructura cristalina y molecular del ligando 2-fenil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazina-4(5H)-tiona. Tesis de Pregrado, Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela, 2021.
8. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed*. 2002, *41*, 49-71.
9. Tahli, A.; Köc, Ü.; Elshaarawy, R.; Kautz, A.; and Janiak, C. *A Cadmium Anionic 1-D Coordination Polymer {[Cd(H2O)6][Cd2(atr)2(μ2-btc)2(H2O)4] 2H2O}n within a 3-D Supramolecular Charge-Assisted Hydrogen-Bonded and π-Stacking Network. Cryst.,* **2016***, 6(3), 23.*
10. Wollf S. K, Grimwood D. J, McKinnon J. J, Jayatilaka D, Spackman M. A. CrystalExplorer 2.1. *J. Appl. Cryst.* 2021, *54(3)*, 1006-1011.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

11. Wang, J.; Yao, L. *Dissecting C−H···π and N−H···π Interactions in Two Proteins Using a Combined Experimental and Computational Approach. Sci Rep*, **2019**, *9(1).*

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

Capitulo V

Conclusiones

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

1. La sal molecular de hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio se preparó mediante la evaporación lenta de solvente. Los cristales obtenidos mostraron punto de fusión de 318,0-318,8 ºC.

2. El hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio cristaliza en el sistema triclínico con grupo espacial centrosimétrico $P\bar{1}$ (No. 2), cuya simetría implica que los motivos en la celda están relacionados entre sí por centros de inversión ubicados en el origen y el centro de la celda (Z=2). La unidad asimétrica está conformada por una molécula 2-aminopiridina en forma catiónica y un anión hidrógeno tereftalato proveniente de la desprotonación del ácido tereftálico.

3. El análisis geométrico del ion hidrógeno tereftalato presento diferencias entre las distancias de enlace C-O y C=O de los grupos ácidos carboxílicos protonado y desprotonado; causando que su estructura sea asimétrica y difiera de las estructuras reportadas para el ácido tereftálico en forma neutra y dianionica que presentan simetría puntual.

www.bdigital.ula.ve

4. El empaquetamiento cristalino de la sal molecular hidrógeno tereftalato de 2-aminopiridinio contiene interacciones intermoleculares tipo enlaces de hidrógeno descritos por los grafos D(2), $R_4^2(8)$, $C_2^2(13)$, $R_4^4(14)$ y C(9). El más relevante de todos ellos es el grafo C(9) que describe la cadena infinita de cátameros de iones hidrógeno tereftalato que se repite a lo largo del eje b formados por los enlaces O3- H8·· O2, siendo esta la estructura principal del empaquetamiento cristalino.

5. Del análisis de las superficies de Hirshfeld en d_{norm}, *Shape index y Curvedness*, se corroboraron los sitios susceptibles de las interacciones de enlace de hidrógeno del tipo O···H, así como se identificaron las interacciones de contacto C-H···Cg y Cg···Cg que contribuyen de manera importante al empaquetamiento cristalino. El nivel de contribución de todas las interacciones se cuantificó en el mapa de huellas dactilares, que determinó que las interacciones que presentan mayor contribución son las

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

interacciones del tipo dispersivo H···H y las interacciones O···H/H···O asociadas a los enlaces de hidrógeno convencionales, representando cada una de ellas un tercio de todas las contribuciones. Las interacciones C···H/H···C contribuyen al empaquetamiento cristalino con 20%, mientras que las C···C contribuyen con solo 5%.

6. El hidrógeno tereftalato de 2-aminoporidinio y el tereftalato de 2-aminopiridinio presentan diferencias significativas. El empaquetamiento cristalino de la sal molecular formado entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 tiene como cadena principal la unión de catámeros mientras que la sal molecular formado entre un ion tereftalato y dos cationes 2-aminopiridinio en proporción 1:2 presenta dímeros cíclicos en el empaquetamiento y formando trímeros entre un ion tereftalato y dos cationes 2-aminopiridinio.

7. El valor del índice de empaquetamiento (KPI) para la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:1 es de 72,1% indicando que es más eficiente que el KPI de la sal molecular formada entre ácido tereftálico y 2-aminopiridina en proporción 1:2 que es de 70,2% Influyendo así en las diferencias de densidad y punto de fusión.

www.bdigital.ula.ve

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual