



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



Trabajo Especial de Grado

“SÍNTESIS Y ESTRUCTURA SUPRAMOLECULAR DEL FTALATO DE 4-AMINOPIRIDINA”

Br. Yojan Márquez Contreras

Tutor Académico: Prof. Gerzon E. Delgado

Co-tutora: Profa. Asiloé J. Mora

Mérida – Venezuela.

2015

Resumen

Los Cristales Multicomponentes, son agregados supramoleculares formados entre moléculas de diferentes sustancias dentro de un mismo arreglo molecular y están definidos en términos de cooperatividad molecular, enlaces no covalentes, redes moleculares y enlaces de hidrógeno. Dentro de la familia que conforman los Cristales Multicomponentes se encuentran las sales moleculares, los co-cristales, los solvatos, los clatratos y los compuestos de inclusión. En este trabajo se presenta la síntesis, estudio cristalográfico y patrones de enlaces de hidrógeno de un nuevo Cristal Multicomponente, formado entre el ácido ftálico y la 4-aminopiridina.

La sal molecular ftalato de 4-aminopiridina, cristaliza en el sistema ortorrómbico, grupo espacial $P2_12_12_1$ (19), con parámetros de celda unidad $a = 5.3564(9) \text{ \AA}$, $b = 8.2409(15) \text{ \AA}$, $c = 27.426(6) \text{ \AA}$, $V = 1210.6(4) \text{ \AA}^3$. Desde el punto de vista estructural, este material cristaliza en un grupo espacial no centrosimétrico, con propiedades de óptica no lineal, lo que lo hace atractivo dado su potencial aplicación en tecnologías recientes como láser, comunicación óptica y almacenamiento de datos.

La estructura se corresponde con un ensamblaje iónico asistidos por enlaces de hidrógeno del tipo $N-H \cdots O$, donde predomina una estructura supramolecular tridimensional.



ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen	i
Introducción.....	i
I Aspectos Generales	1
I.1 Química Supramolecular	1
I.2 Ingeniería de Cristales.....	5
I.3 Interacciones no covalentes	9
I.4 Efecto Cooperativo del Enlace de Hidrógeno.....	16
I.5 Teoría de Grafos	17
I.6 Cristales Multicomponentes.....	19
I.7 Co-Cristales.....	21
I.8 Sales Moleculares	22
I.9 Ácidos Carboxílicos.....	24
I.10 Aminas	27
I.11 Antecedentes del Problema a Estudiar.....	28
I.12 Hipótesis	37
I.13 Objetivo General.....	37
I.14 Objetivos Específicos.....	37
I.15 Referencias.....	38
II Fundamentos Teóricos de las Técnicas de Caracterización	42
II.1 Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR).....	42



II.2	Análisis Termogravimétrico (TGA)	49
II.3	Referencias.....	51
III	Fundamentos Teóricos de la Difracción de Rayos-X.....	52
III.1	El Estado Cristalino	52
III.2	Simetría en Cristales	53
III.3	Fenómeno de Difracción.....	58
III.4	Difracción de Rayos-X por un Cristal	62
III.5	Determinación y Refinamiento Estructural	64
III.6	Análisis e Interpretación de los Resultados	69
III.7	Técnica de Difracción de Rayos-X de Cristal Único.....	69
III.8	Referencias.....	72
IV	Síntesis y Caracterización del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-Aminopiridina (AF-4AP).....	74
IV.1	Método de Síntesis.....	74
IV.2	Caracterización por Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-aminopiridina.....	74
IV.3	Análisis Termogravimétrico (TGA) del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-aminopiridina	79
IV.4	Referencias.....	82
V	Caracterización Estructural del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-Aminopiridina por Difracción de Rayos-X de Cristal Único.....	83
V.1	Selección del Cristal, Montaje y Toma de Datos de Monocristal del Ftalato de 4-Aminopiridina	83
V.2	Determinación y Refinamiento de la Estructura Cristalina del Ftalato de 4-aminopiridina	84



V.3	Análisis de la Estructura Cristalina del Ftalato de 4-aminopiridina	88
V.4	Estudio del Patrón de Enlaces de Hidrógeno	91
V.5	Estudio del Empaquetamiento en las Estructuras Cristalinas seleccionadas de la CSD	93
V.6	Empaquetamiento Cristalino de la Sal Molecular Ftalato de 4-aminopiridina.....	97
V.7	Referencias.....	99
VI	Conclusiones	100



ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Relación entre la química molecular y la química supramolecular.</i>	2
<i>Figura 2. Diferencia entre (a) Cavitato y (b) Clatrato.</i>	3
<i>Figura 3. Desarrollo de los sistemas supramoleculares a partir de los bloques de construcción. (a) complejo anfitrión-huésped. (b) red de inclusión. (c) auto-ensamble entre moléculas complementarias.</i>	5
<i>Figura 4. Sintones supramoleculares representativos: I y II: homosintones exhibidos por dímeros de ácidos carboxílicos y amidas, III: heterosintón exhibido por dímeros ácido-amida, IV: cadena cabeza-cola formada por ácidos carboxílicos. V: anillo formado por interacciones intermoleculares de seis miembros, VI: sintón con interacciones fuertes N-H...O y O-H...N. VII: sintón menos favorecido con una interacción débil C-H...O y una interacción fuerte O-H...N. VIII: sintón débil observado en co-cristales con dioles.</i>	8
<i>Figura 5. Sintones supramoleculares. a) homosintones y b) heterosintones.</i>	8
<i>Figura 6. (a) Enrejado cristalino del NaCl. (b) Complejo supramolecular formado por la interacción del catión orgánico tris(diazabicyclooctano) con el anión $FeCN_6^{3-}$</i>	9
<i>Figura 7. (a) Interacciones del ion Na^+ con moléculas de agua. (b) Complejo éter corona-Na^+.</i>	10
<i>Figura 8. Representación de las interacciones electrostáticas. (a) ion-ion. (b) ion-dipolo. (c) dipolo-dipolo.</i>	11
<i>Figura 9. Interacciones π-π. (a) Cara a cara. (b) Borde con cara.</i>	12
<i>Figura 10. Efecto Hidrofóbico.</i>	13
<i>Figura 11. Definición de los parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno.</i>	15
<i>Figura 12. Tipos de geometrías del enlace de hidrógeno. (a) Lineal. (b) Doblada. (c) Donador bifurcado. (d) Aceptor bifurcado. (e) Trifurcado. (f) Tri-centrado bifurcado.</i>	16
<i>Figura 13. Estructura de los alcoholes en zig-zag.</i>	17



<i>Figura 14. Enlaces de hidrógeno descritos por grafos: (a) R228; (b) C4; (c) D; (d) S6.</i>	19
<i>Figura 15. Tipos de cristales multicomponentes.</i>	20
<i>Figura 16. Estructuras de la quinhidrona (a) Estructura triclinica P1 (QUIDON). (b) Estructura monoclinica P21c (QUIDON02).</i>	22
<i>Figura 17. Unidad asimétrica de la sal molecular 3-hidroxibenzoato de 4-aminopiridina (MOYRAU).</i>	22
<i>Figura 18. Representación general de los ácidos carboxílicos.</i>	24
<i>Figura 19. Ionización del ácido carboxílico.</i>	25
<i>Figura 20. Ensamble molecular de ácidos carboxílicos, ilustrando los patrones de enlace (a) dímero y (b) catámero.</i>	25
<i>Figura 21. Forma de auto-organización de los polimorfos del ácido oxálico. (a) Catámero del (α-ácido oxálico). (b) Empaquetamiento cristalino del α-ácido oxálico. (c) Parámetros de celda del α-ácido oxálico. (d) Sintones en forma de dímero del polimorfo β-ácido oxálico. (e) Empaquetamiento cristalino del β-ácido oxálico. (f) Parámetros de la celda del β-ácido oxálico.</i>	26
<i>Figura 22. Estructuras de las aminas primaria, secundaria y terciaria.</i>	27
<i>Figura 23. Momento dipolar de las amidas.</i>	28
<i>Figura 24. (a) Unidad asimétrica del co-cristal $\text{Acc}^5\text{-ox}$. (b). Proyección del empaquetamiento cristalino visto del $\text{Acc}^5\text{-ox}$.</i>	29
<i>Figura 25. (a) Unidad asimétrica del compuesto de inclusión $\text{Acc}^6\text{-ox}$. (b) Vista de la molécula de oxalato rodeada del aminoácido.</i>	29
<i>Figura 26. Estructura molecular de co-cristal $\text{Acc}^4\text{-ox}$ (a) unidad asimétrica (b) Empaquetamiento cristalino.</i>	30
<i>Figura 27. Cristal multi-componente c4-ox (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.</i>	30
<i>Figura 28. Compuesto nipe-ox (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.</i>	31



<i>Figura 29. Co-cristal iso-cbdc (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.</i>	31
<i>Figura 30. Sal oxam:na. (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.</i>	32
<i>Figura 31. (a) Unidad asimétrica del co-cristal chs:pna. (b) Empaquetamiento cristalino.</i>	33
<i>Figura 32. Unidad asimétrica y etiquetado de los átomos del co-cristal hasp:na.</i>	33
<i>Figura 33: Tipos de Vibraciones Moleculares</i>	43
<i>Figura 34. Espectro infrarrojo de la región de estiramiento O-H del ciclohexilcarbinol en CCl₄. Pico A (0,03M; ancho de celda 0,406 mm). Pico B (1,0 M; ancho de celda 0,014 mm).</i>	48
<i>Figura 35. Estructura "polimérica" del alcohol.</i>	48
<i>Figura 36. Termograma TGA de la deshidratación y descomposición del oxalato de calcio monohidratado en atmósfera inerte.</i>	50
<i>Figura 37. Representación de una celda unidad en un cristal (izquierda) y los parámetros de celda (derecha).</i>	53
<i>Figura 38. Eje de rotación R.</i>	53
<i>Figura 39. Eje de rotación-inversión.</i>	54
<i>Figura 40. Plano de reflexión, m.</i>	54
<i>Figura 41. Eje helicoidal, Rn.</i>	54
<i>Figura 42. Planos de deslizamiento.</i>	55
<i>Figura 43. Centro de inversión.</i>	55
<i>Figura 44. Expansión de un frente de ondas cuando un haz incide sobre átomos</i>	59
<i>Figura 45. Reflexión de los rayos-X para dos planos en el cristal separados por una distancia d.</i>	60
<i>Figura 46. Definición del vector recíproco</i>	61
<i>Figura 47. Esfera de reflexión</i>	62



<i>Figura 48. (a) Cristales de buena calidad para la técnica de cristal único. (b) Cristales de mala calidad.</i>	70
<i>Figura 49. Cabeza goniométrica.</i>	70
<i>Figura 50. Esquema de reacción para la formación del cristal multicomponente AF-4AP.</i>	74
<i>Figura 51. Espectro FT-IR del ftalato de 4-aminopiridina.</i>	75
<i>Figura 52. Espectro FT-IR reportado del ácido ftálico.</i>	77
<i>Figura 53. Espectro FT-IR reportado para la 4-aminopiridina.</i>	78
<i>Figura 54. Curva TGA del ftalato de 4-aminopiridina.</i>	80
<i>Figura 55. Curva DTG del ftalato de 4-aminopiridina.</i>	81
<i>Figura 56. Unidad asimétrica y etiquetado de cada átomo para la sal ftalato de 4-aminopiridina.</i>	88
<i>Figura 57. Representación de los enlaces intramoleculares presentes en el ion ftalato.</i>	92
<i>Figura 58. Representación de los patrones de enlaces de hidrógeno.</i>	92
<i>Figura 59. Patrón de enlaces de hidrógeno en la 4-aminopiridina descrito por los grafos C22(6) y C22(13).</i>	93
<i>Figura 60. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje a.</i>	94
<i>Figura 61. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje c.</i>	94
<i>Figura 62. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje a.</i>	94
<i>Figura 63. Patrón de enlaces de hidrógeno en el ácido ftálico descrito por los grafos grafos R228, C117 y C2214.</i>	95
<i>Figura 64. Patrón de enlaces de hidrógeno en el cristal multicomponente ácido maleico:4-aminopiridina.</i>	96
<i>Figura 65. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje b.</i>	96
<i>Figura 66. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje c.</i>	96



*Figura 67. Representación del entrecruzamiento de cadenas perpendiculares en la sal molecular AF-4AP.*_____ 97

*Figura 68. Empaquetamiento cristalino de la sal molecular AF-4AP visto a lo largo del eje a.*_____ 98

*Figura 69. Empaquetamiento cristalino de la sal molecular AF-4AP visto a lo largo del eje c.*_____ 98



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Estructuras cristalinas reportadas en la base de datos CSD.	35
Tabla II. Estructura Cristalina reportada en la CSD para los compuestos Formadores del Cristal AF-4AP.	36
Tabla III. Regiones del Espectro Infrarrojo.	44
Tabla IV. Rango de número de onda de absorción de algunos grupos funcionales en el espectro infrarrojo.....	45
Tabla V. Frecuencias de Estiramiento en el Enlace de Hidrógeno.	46
Tabla VI. Elementos de Simetría Puntual y su representación.....	56
Tabla VII. Las 14 redes de Bravais.	57
Tabla VIII. Líneas de comandos para el programa SHELXS	65
Tabla IX. Líneas de comandos para el programa SHELXL	68
Tabla X. Bandas de absorción características del ftalato de 4-aminopiridina en el espectro FT-IR.	75
Tabla XI. Bandas de absorción características del espectro FT-IR del Ácido Ftálico.	77
Tabla XII. Bandas de absorción características del espectro FT-IR de la.....	79
Tabla XIII. Datos Cristalográficos y Condiciones Experimentales del Estudio de Difracción de Rayos-X de Monocristal del Ftalato de 4-aminopiridina.....	83
Tabla XIV. Comandos para la asignación de los átomos de hidrógeno correspondientes a cada grupo.....	84
Tabla XV. Factores de Confiabilidad obtenidos al finalizar el Refinamiento Estructural del ftalato de 4-aminopiridina.	85
Tabla XVI. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento isotrópicos de los átomos no hidrógeno del AF-4AP.....	86



Tabla XVII. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no hidrógeno del AF-4AP.....	87
Tabla XVIII. Distancias de Enlace para la sal molecular AF-4AP.	89
Tabla XIX. Ángulos de Enlace para la sal molecular AF-4AP.	90
Tabla XX. Enlaces de Hidrógeno.	91



Introducción

La Química Supramolecular es un campo de la ciencia extensivamente interdisciplinario, que estudia las características físicas, químicas y biológicas de las especies químicas denominadas supramoléculas. Las especies supramoleculares se caracterizan tanto por la disposición espacial de sus componentes, su arquitectura o superestructura, como por la naturaleza de los enlaces intermoleculares que tienen estos componentes entre sí y poseen propiedades estructurales, conformacionales, termodinámicas, cinéticas y dinámicas bien definidas.

Las especies supramoleculares están formadas por moléculas unidas entre sí por medio de interacciones no covalentes. Se pueden distinguir diferentes tipos de interacciones con diferentes grados de fuerza y direccionalidad, como son las interacciones de van der Waals, los enlaces de hidrógeno, las interacciones $\pi - \pi$, las fuerzas electrostáticas, los efectos hidrofóbicos y los enlaces de coordinación. Dentro de las interacciones intermoleculares, los enlaces de hidrógeno son considerados la llave maestra en el reconocimiento molecular y en la llamada Ingeniería de Cristales, pues representan la interacción direccional más confiable. 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 lábiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas.

La Ingeniería de Cristales es un campo multidisciplinario que ha presentado un gran crecimiento en la química moderna; utiliza ideas y conceptos de la Química Supramolecular y los aplica al estado sólido. Partiendo de una estructura supramolecular predefinida, la Ingeniería de Cristales se encarga de estudiar el modelaje, diseño, síntesis y aplicación de nuevos sólidos cristalinos. Desiraju, definió la Ingeniería de Cristales como: "La comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y en la utilización de ese conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas". De esta manera, la Ingeniería de Cristales ha sido descrita como una ciencia que se vale de las interacciones no covalentes entre moléculas o



componentes iónicos, para sintetizar materiales que pueden exhibir interesantes propiedades eléctricas, magnéticas y ópticas.

Los Cristales Multicomponentes son agregados supramoleculares formados entre moléculas de diferentes sustancias, dentro de un mismo arreglo molecular y están definidos en términos de cooperatividad molecular, enlaces no covalentes, redes moleculares y enlaces de hidrógeno. Dentro de la familia que conforman los cristales multicomponentes, se encuentran las sales moleculares, co-cristales, solvatos, clatratos y compuestos de inclusión.

Las Sales Moleculares se refieren a compuestos ácido-base donde ocurre la transferencia del protón del ácido a la base, formando un agregado de especies ionizadas que se neutralizan mutuamente; estos agregados supramoleculares son estabilizados por interacciones de enlaces de hidrógeno. Existe una herramienta práctica que permite predecir la transferencia protónica, ésta es conocida como la regla de la diferencia del pK_a . De acuerdo a la diferencia del pK_a de las sustancias formadoras del cristal, se puede estimar la formación de una sal molecular si $\Delta pK_a > 3$; para valores de $\Delta pK_a < 0$, se espera la formación de un co-cristal.

Los Cristales Multicomponentes son generalmente sintetizados por evaporación lenta de una solución que contiene cantidades estequiométricas de los componentes; sin embargo, también son métodos adecuados, la sublimación, recristalización con solventes y molienda de los sólidos formadores del cristal.



I Aspectos Generales

I.1 Química Supramolecular

La concesión del Premio Nobel a Charles J Pedersen, Donald J Cram y Jean-Marie Lehn en 1987, marcó el surgimiento de un nuevo y creciente campo de la ciencia altamente interdisciplinario, que abarca ideas de la química, física, biología y ciencia de materiales, denominado Química Supramolecular³⁹. Lehn, definió la Química Supramolecular como “la química de los ensambles moleculares y de los enlaces intermoleculares” o “la química más allá de las moléculas”. Otras definiciones incluyen frases como “la química del enlace no-covalente” y “la química no molecular”⁴³, donde más allá de la química basada en el enlace covalente, se encuentra el campo de la química supramolecular, cuyo objetivo es tomar el control sobre el enlace intermolecular y los ensambles moleculares. La Química Supramolecular se ocupa del siguiente paso en la creciente complejidad más allá de la molécula, hacia la supermolécula y los sistemas polimoleculares organizados, unidos por interacciones no covalentes³⁶.

De acuerdo a esta definición, se derivan dos principales ramas de la química: la Química Molecular y la Química Supramolecular; así una especie química en general, está definida por sus componentes, por la naturaleza de los enlaces que los mantienen unidos y por las características espaciales resultantes (geometría, topología). La Química Supramolecular se centra en las “entidades supramoleculares”, las cuales son supermoléculas que poseen características tan bien definidas como las moléculas en sí; éstas 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 componentes³⁶. Los agregados moleculares o supermoléculas poseen propiedades estructurales, conformacionales, termodinámicas, cinéticas y dinámicas, bien definidas. Se pueden distinguir diferentes tipos de interacciones con diferentes grados de fuerza y direccionalidad, como son la interacciones de van der Waals, los enlaces de hidrógeno, las interacciones $\pi - \pi$, las fuerzas electrostáticas, los efectos hidrofóbicos y los enlaces de coordinación^{19, 30}.



Dentro de las interacciones intermoleculares, los enlaces de hidrógeno son considerados la llave maestra en el reconocimiento molecular y en la llamada Ingeniería de Cristales²⁰, pues representan la interacción direccional más confiable. 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 lábiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas.

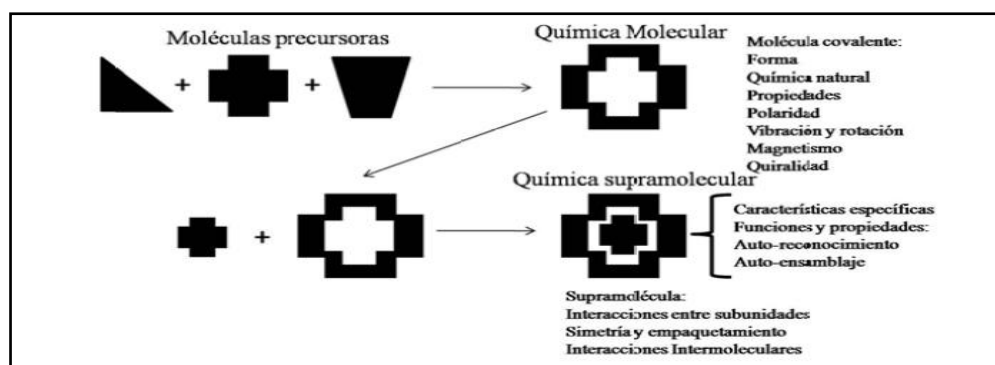


Figura 1. Relación entre la Química Molecular y la Química Supramolecular.

La Química Supramolecular estudia dos grandes áreas, las cuales están parcialmente solapadas entre sí:

1. *Las supermoléculas*, que son especies oligomoleculares discretas, resultado de la asociación intermolecular de unos pocos componentes.
2. *Los ensambles supramoleculares*, que son entidades polimoleculares, resultado de la asociación espontánea de un gran número indefinido de componentes dentro de una fase específica, teniendo más o menos una organización microscópica definida y características macroscópicas que dependen de su naturaleza³⁶ (películas, membranas, vesículas, fases mesomórficas, estructuras cristalinas, etc.).

La Química Supramolecular define sus componentes como “molécula anfitrión” y “molécula huésped”, donde la unión de dichos elementos recibe el nombre de complejo anfitrión-huésped. Formalmente hablando, el “anfitrión” está definido como la entidad molecular que posee sitios de unión convergentes (átomos donadores de Lewis, donadores de enlaces de hidrógeno, etc). 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 tomar parte en la interacción no covalente.

Unas de las primeras definiciones usadas en Química Supramolecular para representar los componentes o bloques de construcción en los sistemas supramoleculares, fue introducida por H. M. Powell en 1948, quien utilizó el término clatrato (del término en Latín *clathratus*, que significa “encerrados por los barrotes de una reja”) para describir este tipo de complejo de inclusión. Éstos se dividieron 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. Al complejo anfitrión-huésped se le conoce como clatrato y es relevante sólo en formas cristalinas⁴³.

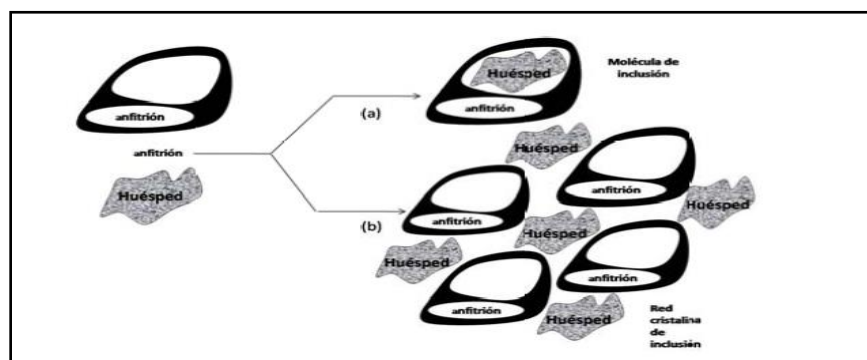


Figura 2. Diferencia entre (a) Cavitato y (b) Clatrato.

En 1986 Donald Cram, definió la relación a través de la cual se forma un complejo anfitrión-huésped, como sigue: *Los complejos son compuestos formados por dos o más moléculas o iones, unidos por fuerzas electrostáticas no covalentes, que mantienen una relación estructural única*, describiéndola adicionalmente con estas características:

1. Un complejo molecular altamente estructurado es de al menos un anfitrión y un huésped.
2. Las estructuras altamente organizadas se producen sólo por medio de múltiples sitios de unión.
3. La relación anfitrión-huésped involucra un arreglo complementario en los sitios de unión.
4. Los complejos moleculares están unidos generalmente por enlaces de hidrógeno, por iónico, por interacciones de ácidos- π a bases- π , por enlaces metal-ligando o por fuerzas atractivas de van der Waals.
5. El componente anfitrión está definido como una molécula orgánica o ion cuyos sitios de unión convergen en el complejo.
6. El componente huésped está definido como una molécula orgánica o ion cuyos sitios de unión divergen en el complejo.
7. 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 sofisticada, como una hormona o un neurotransmisor.

Una analogía acertada para la formación del complejo anfitrión-huésped, es la acción de atrapar una pelota con la mano, donde la mano actúa como anfitrión, proporcionando una barrera física (estérica) que impide su desvinculación con la pelota (huésped). Esta analogía es netamente ilustrativa, pues no existen fuerzas de atracción real entre la mano y la pelota, mientras que las moléculas anfitrión y huésped, suelen experimentar fuerzas de atracción entre ellas que involucran una energía de estabilización correspondiente a la unión.

Se puede distinguir una situación adicional, en la que dos moléculas se asocian mediante fuerzas no covalentes, pero que no se ajusta a la descripción de anfitrión y huésped. Bajo estas circunstancias se habla del llamado “auto-ensamble” o “auto-organización” de un par de moléculas que son mutuamente complementarias. Este tipo de agregado supramolecular posee una estructura que depende sólo de la información contenida dentro de los componentes químicos básicos. Este proceso es generalmente espontáneo y reversible, puede



ser influenciado por la solvatación o, en el caso de sólidos, por los procesos de nucleación y cristalización^{36,44}.

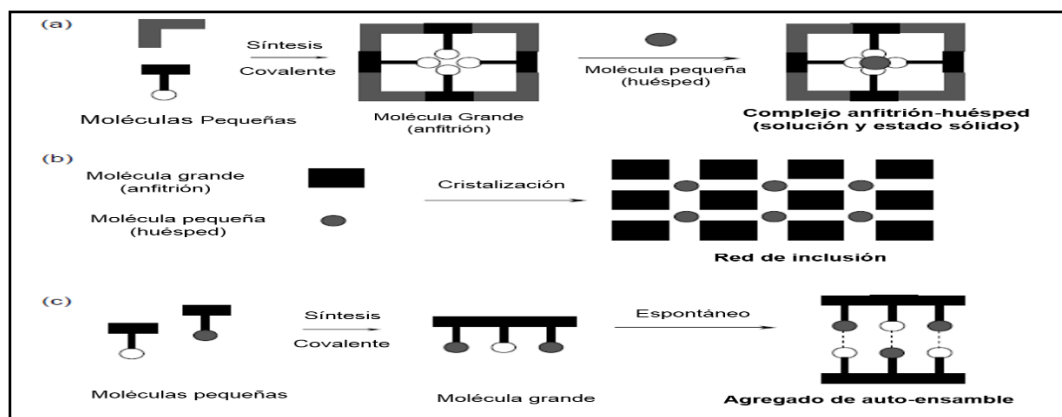


Figura 3. Desarrollo de los sistemas supramoleculares a partir de los bloques de construcción. (a) Complejo anfitrión-huésped. (b) Red de inclusión. (c) Auto-ensamblaje entre moléculas complementarias.

I.2 Ingeniería de Cristales

La cristalización es por definición un proceso de auto ensamblaje, en el sentido de que los componentes, bien sea moléculas o iones, 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. El agregado resultante, como un conjunto, pasa a incorporar nuevas moléculas o iones; este proceso de crecimiento del cristal debe ser más rápido que el proceso de disociación de sus componentes, para que finalmente resulte en un núcleo ordenado de mayor estabilidad transitoria. El núcleo sigue creciendo por adición de moléculas de la solución hasta producir todo el cristal.

El hecho es que un cristal se construye a partir de un gran número de moléculas; sin embargo, no se sabe cuándo y cómo esto sucede¹⁶. En otras palabras, puede haber discontinuidades en el proceso de construcción de las agrupaciones que conduce a la nucleación y crecimiento de un cristal. En la actualidad, el químico estructural se limita al conocimiento de las estructuras sólo de la molécula de partida y el cristal final. No se conocen con detalle las estructuras de las especies durante las etapas intermedias de agregación. En este sentido, la estructura cristalina de una molécula es el estado de mínima energía libre, como resultado de la optimización de interacciones intermoleculares tanto atractivas como repulsivas, con

diferentes fuerzas, preferencias direccionales y propiedades que dependen de la distancia. Por consiguiente, la comprensión de la naturaleza, fuerzas y direccionalidad de las interacciones intermoleculares, es de fundamental importancia en la Ingeniería de Cristales¹⁹.

Desiraju¹⁶, definió el término Ingeniería de Cristales como: “la comprensión de las interacciones moleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y la utilización de tal conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas”. De manera que existen tres etapas importantes a tener en cuenta. Primero, el estudio de las interacciones intermoleculares, luego, el estudio de los modos de empaque en el contexto de estas interacciones, con el objetivo de diseñar una estrategia para la construcción del cristal y por último, el estudio de las propiedades del cristal. Por lo que la Ingeniería de Cristales puede ser considerada como un tipo de química sintética de cristales; es decir, el diseño y la comprensión de la manera en que las moléculas cristalizan para producir nuevos materiales con estructura controlada.

La síntesis molecular y la síntesis de cristales, se distinguen una de otra por la escala y la diversidad. En términos de escala, los átomos y las moléculas son entidades microscópicas que poseen propiedades de la mecánica cuántica; los cristales son materiales macroscópicos que exhiben propiedades de orden y largo alcance (conductividad eléctrica, capacidad calorífica, etc.). En términos de diversidad, el enlace covalente es una interacción complicada pero bien estudiada, con una alta resistencia en un rango corto, direccionalidad y maleabilidad sintética. La síntesis de cristales es un proceso mucho más difícil de controlar, ya que implica la manipulación de la sinergia entre las interacciones de largo y de corto alcance⁴³.

Las fuerzas no covalentes utilizadas en la Ingeniería de Cristales, son como en Química Supramolecular, de origen electrostático. Lo más importante para la Ingeniería de Cristales es la dependencia de la distancia y la direccionalidad que poseen las fuerzas electrostáticas. Dichas interacciones se clasifican en:

1. Isotrópicas (fuerzas de medio alcance), particularmente las interacciones de van der Waals, que definen la forma molecular y contribuyen favorablemente en la



estabilidad total del cristal, así como proporcionan una fuerza que impulsa el empaquetamiento cristalino, y

2. Anisotrópicas (fuerzas de largo alcance), como el enlace de hidrógeno que es altamente direccional e incluso puede adquirir algún carácter covalente. Entre las fuerzas de mayor alcance, se encuentran las de carácter iónico, las cuales son controladores muy específicos que limitan la estructura cristalina¹, como por ejemplo, las interacciones entre cationes metálicos y heteroátomos.

La arquitectura tridimensional observada en el cristal, es el resultado de la interacción entre las exigencias de las fuerzas de van der Waals isotrópicas, cuya magnitud es proporcional al tamaño de la molécula y las interacciones anisotrópicas de enlace de hidrógeno, cuyas intensidades están relacionadas a la acidez del átomo donador y a la basicidad del grupo aceptor¹⁹.

La Ingeniería de Cristales implica el acoplamiento cooperativo de pequeñas unidades atómicas o moleculares (bloques o módulos de construcción), a través de motivos supramoleculares denominados “sintones”, que exhiben un patrón molecular determinado con interacciones características y tienden a cristalizar en arreglos específicos, favorecidos energéticamente. Los sintones no sólo permiten construir modelos, sino también predecir la disposición espacial de los grupos funcionales entre dos o más moléculas^{17,19}. En la Figura 4 se muestran algunos sintones supramoleculares representativos.

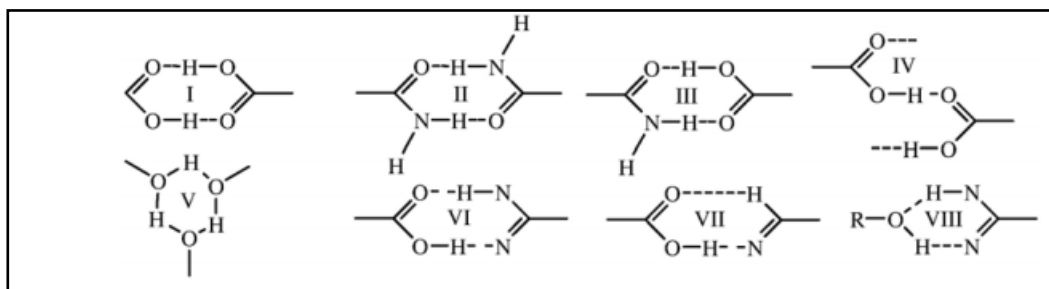


Figura 4. Sintones supramoleculares representativos: I y II: homosintones exhibidos por dímeros de ácidos carboxílicos y amidas, III: heterosintón exhibido por dímeros ácido-amida, IV: cadena cabeza-cola formada por ácidos carboxílicos. V: anillo formado por interacciones intermoleculares de seis miembros, VI: sintón con interacciones fuertes $N-H\cdots O$ y $O-H\cdots N$. VII: sintón menos favorecido con una interacción débil $C-H\cdots O$ y una interacción fuerte $O-H\cdots N$. VIII: sintón débil observado en co-cristales con dioles.

Existen dos tipos de sintones supramoleculares, aquellos que son el resultado de la interacción entre grupos funcionales auto-complementarios (homosintones) y aquellos que están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios (heterosintones)²⁰. En la figura 5 se ilustran ejemplos de homosintones y heterosintones.

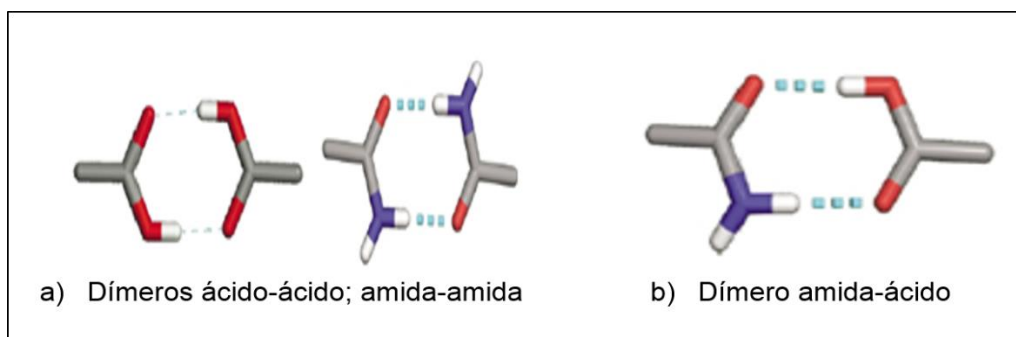


Figura 5. Sintones supramoleculares. a) homosintones y b) heterosintones.

La Ingeniería de Cristales se encarga del diseño y la preparación de un material cristalino sobre la base de un conocimiento o al menos consideración, de las propiedades estéricas, electrónicas, topológicas y capacidades de enlaces intermoleculares, de los bloques de construcción constituyentes. Junto con este diseño tiene que venir un conocimiento de la

cinética y termodinámica de los fenómenos de nucleación cristalina, los requerimientos para el empaquetamiento compacto del cristal y la importancia relativa de la multiplicidad de interacciones que actúan para ensamblar la entidad cristalina⁴³.

I.3 Interacciones no covalentes

La química supramolecular se ocupa de sistemas moleculares sintéticos que están unidos por interacciones no covalentes débiles, tales como fuerzas electrostáticas, fuerzas de van der Waals, enlaces de hidrógeno, interacciones π - π y efectos hidrofóbicos. Estas interacciones no covalentes, tomadas individualmente son débiles, pero cuando varias operan en conjunto, se pueden formar ensambles moleculares complejos de gran estabilidad²⁷.

I.3.1 Interacciones Electroestáticas

I.3.1.1 Interacciones ion-ion:

Este tipo de interacción viene dada por la atracción entre especies iónicas con cargas opuestas, que involucran una unión electrostática, la cual puede ser comparada en fuerza al enlace covalente (energía de enlace: $100\text{-}350\text{ KJ.mol}^{-1}$). Un ejemplo típico de interacciones de esta naturaleza son las que mantienen unidos al Na^+ y el Cl^- en el retículo cristalino del NaCl, el cual tiene un enrejado cúbico, donde cada catión Na^+ está rodeado por 6 aniones Cl^- (Figura 6a). Un ejemplo supramolecular⁴³ de interacciones ion-ion es la interacción del anfitrión tris(diazabicclooctano), el cual posee una carga 3^+ , con aniones tales como el $[\text{Fe}(\text{CN}_6)]^{3-}$ (Figura 6b).

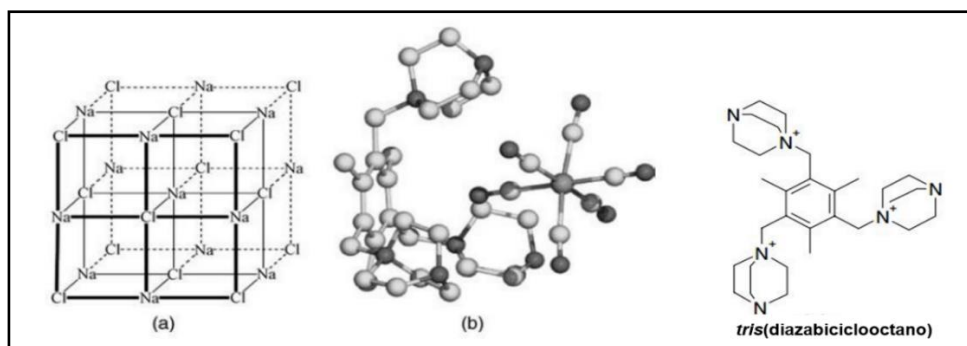


Figura 6. (a) Enrejado cristalino del NaCl. (b) Complejo supramolecular formado por la interacción del catión orgánico tris(diazabicclooctano) con el anión $[\text{Fe}(\text{CN}_6)]^{3-}$.

I.3.1.2 Interacciones ion-dipolo:

Ocurren entre una especie polar -la cual presenta desplazamientos de cargas positivas y negativas sobre algunos de sus átomos y es dipolar- con iones, produciéndose interacciones de naturaleza electrostática¹⁰. La intensidad de este tipo de interacción, depende de la carga y tamaño del ion, así como de la magnitud del momento dipolar y del tamaño de la molécula¹². Un ejemplo de interacciones de este tipo, son las que ocurren entre un ion como el Na^+ y una molécula polar tal como el agua, cuyo rango de fuerza es de 50-200 KJ. mol^{-1} (Figura 7a). Un análogo supramolecular, corresponde a las estructuras de cationes metálicos con éteres corona, representado en la Figura 7b, en las cuales los átomos de oxígeno cumplen el mismo rol que las moléculas polares de agua, donde los pares de electrones no enlazantes del oxígeno son atraídos por la carga positiva del catión.

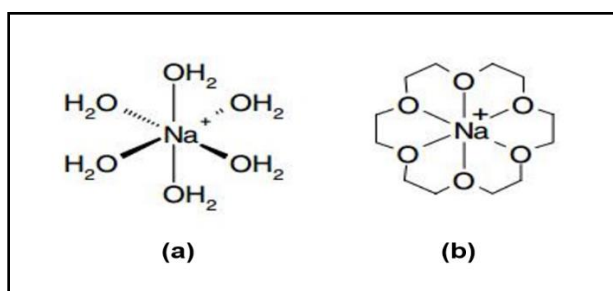


Figura 7. (a) Interacciones del ion Na^+ con moléculas de agua. (b) Complejo éter corona- Na^+ .

I.3.1.3 Interacciones dipolo-dipolo:

Resultan de la atracción entre moléculas con dipolos permanentes que se alinean entre sí para formar una unión electrostática⁴³ con energías en el rango de 5-50 KJ. mol^{-1} . Este tipo de interacción es direccional; es decir, depende de la orientación favorable entre los dipolos, lo que requiere que las entidades estén alineadas, tal que la interacción ocurra en una dirección óptima⁴⁴.

En la Figura 8, se muestra un esquema comparativo de los tres tipos de interacciones electrostáticas.

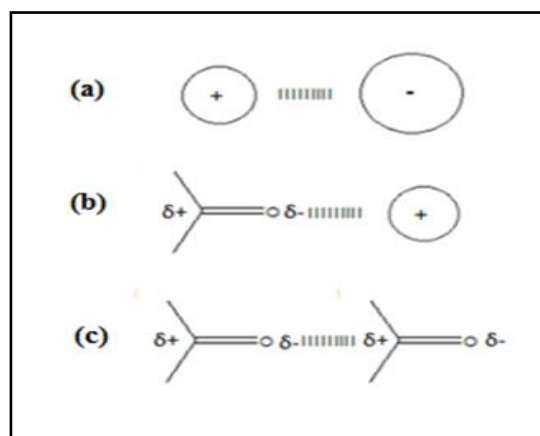


Figura 8. Representación de las interacciones electrostáticas. (a) ion-ion. (b) ion-dipolo. (c) dipolo-dipolo.

I.3.2 Interacciones de van der Waals

Las interacciones de van der Waals surgen de la polarización de una nube electrónica por la proximidad de un núcleo adyacente, de manera que los dipolos instantáneos en las nubes de electrones alrededor de cada molécula, interactúen favorablemente, resultando una interacción electrostática débil. La fuerza de esta interacción depende de la polarizabilidad de la molécula; es decir, mientras más polarizable sea la especie, mayor será la fuerza de la interacción. La energía potencial de la interacción decrece, tanto como aumente la distancia entre las moléculas. Estas interacciones son no direccionales y no ocupan un lugar destacado en el diseño de supermoléculas. Sin embargo, las interacciones de van der Waals son importantes en la formación de compuestos de inclusión, en los cuales, moléculas orgánicas pequeñas se incorporan en un enrejado cristalino o moléculas orgánicas pequeñas están encapsuladas permanentemente en cavidades moleculares⁴⁴.

I.3.3 Interacciones π - π

Ocurren entre sistemas de anillos aromáticos, a menudo en situaciones en las que uno de éstos es relativamente rico en electrones y el otro es pobre en electrones. Estas interacciones pueden ocurrir “cara a cara”, donde dos sistemas de anillos se encuentran paralelamente y la interacción es del centro de un anillo al borde del otro. También puede ocurrir la interacción

del tipo “borde con cara”, donde un átomo de hidrógeno de uno de los anillos, interacciona en una orientación perpendicular con respecto al otro anillo.

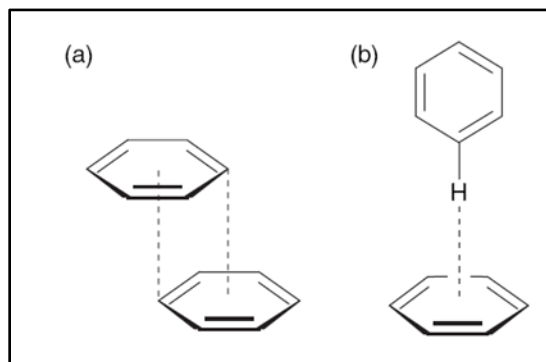


Figura 9. Interacciones π - π . (a) Cara a cara. (b) Borde con cara.

I.3.4 Efectos Hidrofóbicos

Aunque en ocasiones es confundido con una fuerza, el efecto hidrofóbico se refiere en general, a la exclusión de solventes polares (en particular el agua), de las especies no polares o que están débilmente solvatadas, con la consiguiente formación de agregados en solución acuosa. Esencialmente, las moléculas de agua se atraen fuertemente entre sí, dando como resultado una aglomeración natural de otras especies, tales como moléculas orgánicas no polares, que son repelidas ante las fuertes interacciones entre las moléculas de agua (Figura 10). Esto puede producir efectos de atracción entre una molécula orgánica y otra, adicionalmente a las atracciones de van der Waals e interacciones π - π , propias de las moléculas orgánicas. Este tipo de interacción es muy importante en sistemas biológicos, en la creación y mantenimiento del ensamble de estructuras macromoleculares y supramoleculares. El efecto hidrofóbico puede ser dividido en dos componentes energéticos, denominados Efecto Hidrofóbico Entálpico y Efecto Hidrofóbico Entrópico.

El Efecto Hidrofóbico Entálpico, implica la estabilización de las moléculas de agua que son expulsadas de una cavidad anfitrión tras la unión con un huésped. Debido a que las cavidades suelen ser hidrofóbicas, el agua dentro de tales sistemas no interactúa fuertemente con las paredes del anfitrión, lo cual resulta en un sistema de alta energía; es por ello que tras la liberación del agua como producto de la unión anfitrión-huésped, ésta es estabilizada por la

interacción con otras moléculas de agua del solvente fuera de la cavidad, lo que implica una disminución de la energía del sistema.

El Efecto Hidrofóbico Entrópico surge del hecho de que la presencia de dos moléculas orgánicas en solución (anfitrión y huésped) crea dos "agujeros" en la estructura del agua. La combinación del anfitrión y el huésped para formar un complejo, resulta en una menor perturbación de la estructura del solvente y por lo tanto, un aumento de la entropía, que implica una disminución de la energía libre global⁴³.

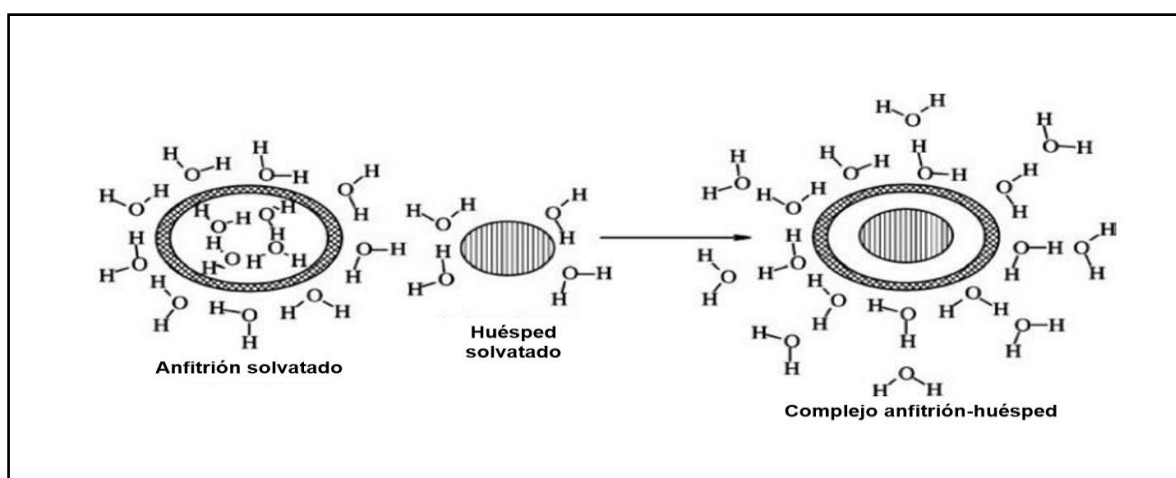


Figura 10. Efecto Hidrofóbico.

I.3.5 Enlace de Hidrógeno

El enlace de hidrógeno ha sido objeto de estudio de muchos investigadores en los últimos años, puesto que este fenómeno ha sido utilizado para explicar diferentes propiedades que presentan algunos sistemas químicos, así como muchos procesos biológicos. La primera definición para este fenómeno fue propuesta por Latimer y Rodebush en Jeffrey³¹, en términos de la teoría de Lewis, según ellos: Un par de electrones libres en una molécula de agua es capaz de ejercer suficiente fuerza sobre un átomo de hidrógeno, para que éste sea atrapado por un par de electrones libres de otra molécula de agua, para así formar una unión... El núcleo de hidrógeno contenido entre dos octetos, constituye un "enlace" débil.

Definir el enlace de hidrógeno ha tomado tiempo, ya que ha sido difícil comprender la naturaleza no covalente de este tipo de enlace. En este sentido, Arunam y colaboradores⁶ en

2011, han propuesto una definición general para el enlace de hidrógeno, tomando en cuenta una serie de criterios basados en estudios previos realizados por diferentes investigadores. Dicha definición es la siguiente: El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva, en la que existe evidencia de la formación de un enlace, entre un átomo de hidrógeno enlazado covalentemente a una molécula, o fragmento molecular X-H, en el que X es más electronegativo que H; y un átomo Y (o grupo de átomos), bien sea de la misma molécula o una molécula diferente.

En el enlace de hidrógeno, los átomos X y H están enlazados covalentemente y el enlace X-H está polarizado, por lo que la longitud del enlace H...Y, incrementa con el aumento de la electronegatividad de X. Es preciso recordar que la electronegatividad de los elementos, puede cambiar dependiendo del ambiente químico, esto ocurre particularmente en los compuestos organometálicos y otros sistemas altamente polarizables. No se considera como un enlace de hidrógeno, ningún sistema en que el hidrógeno no tenga asociada una carga parcial positiva en X-H...Y.

En términos de la naturaleza eléctrica, las fuerzas involucradas en la formación del enlace de hidrógeno, incluyen las de origen electrostático, las derivadas de la transferencia de carga entre el donador y aceptor (que conduce a la formación del enlace covalente parcial entre H e Y) y las procedentes de dispersión. Las interacciones atractivas surgen de las fuerzas electrostáticas entre multipolos permanentes, fuerzas inductivas entre multipolos permanentes e inducidos y las fuerzas de dispersión de London. La importancia de los diversos componentes del enlace de hidrógeno, puede variar ampliamente de un sistema a otro. Un aspecto importante de los enlaces de hidrógeno, es que presentan preferencias direccionales que influyen en los modos de empaque en la estructura del cristal; las redes de enlaces de hidrógeno pueden mostrar el fenómeno de cooperatividad, dando lugar a desviaciones de la aditividad de pares en las propiedades del enlace de hidrógeno.

Por otro lado, el enlace de hidrógeno presenta evidencia espectroscópica, ya que la longitud del enlace X-H por lo general aumenta al presentarse este fenómeno, dando lugar a un



desplazamiento hacia el rojo en la frecuencia de estiramiento del grupo X-H en el infrarrojo y un aumento de la absorción para la vibración de estiramiento X-H. Cuanto mayor es el alargamiento del enlace X-H en X-H...Y, más fuerte es el enlace H...Y; simultáneamente, se generan nuevos modos de vibración asociados con la formación del enlace H...Y. Así mismo, el enlace de hidrógeno X-H...Y, conduce a señales características en el RMN que típicamente incluyen apantallamiento pronunciado de protones en X-H, a través de acoplamientos spin-spin del enlace de hidrógeno entre X e Y.

Desde el punto de vista geométrico²¹, el enlace de hidrógeno puede ser descrito en función de los siguientes parámetros: d , D , θ , Φ y r , tal como se muestra en la Figura 11. Donde d , r y θ son parámetros independientes, θ corresponde al ángulo D-H—A y Φ al ángulo H-A—Y, siendo D el grupo donador del H y A el grupo aceptor del H. El caso ilustrado en la Figura 11b, corresponde a la existencia de dos grupos aceptores para un solo átomo de H.

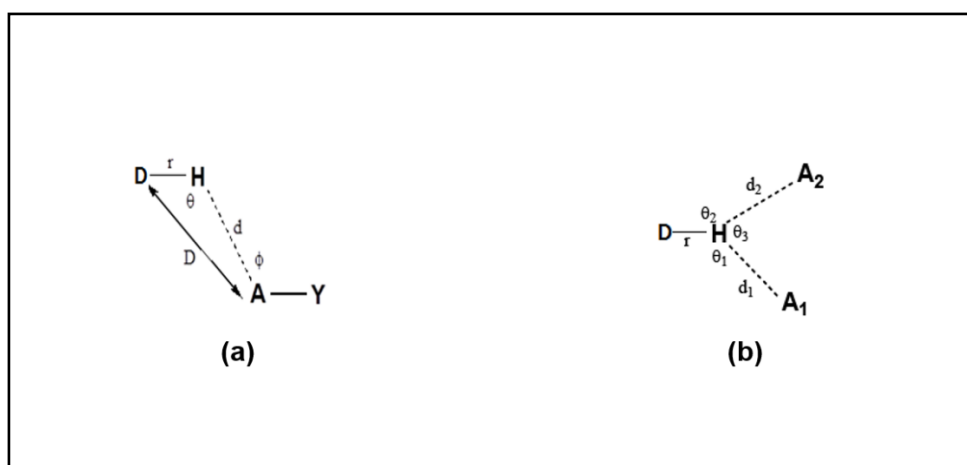


Figura 11. Definición de los parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno.

El enlace de hidrógeno puede adoptar diferentes geometrías, representadas en la Figura 12. En la primera de ellas, existe una interacción directa entre el grupo donador y el grupo aceptor, ésta puede ser lineal o doblada (Figura 12a,b). En la segunda, un grupo donador D-H, está unido a más de un grupo aceptor (A1, A2); este tipo de interacción se conoce como enlace de hidrógeno “bifurcado” y se describe mediante las distancias r , d_1 , d_2 y los ángulos θ_1 , θ_2 , θ_3 . Para este caso, se distinguen dos tipos de geometrías, la de donador bifurcado

(Figura 12c) y la de aceptor bifurcado (Figura 12d). En el tercer tipo de geometría, el enlace de hidrógeno se encuentra unido a tres grupos aceptores (Figura 12e). El término “tri-centrado bifurcado”, indica que el átomo de hidrógeno se encuentra unido a otros 3 átomos (Figura 12f). La geometría de un enlace de hidrógeno y el tipo de grupos donadores y aceptores, determinan la fuerza, longitud y naturaleza de la interacción.

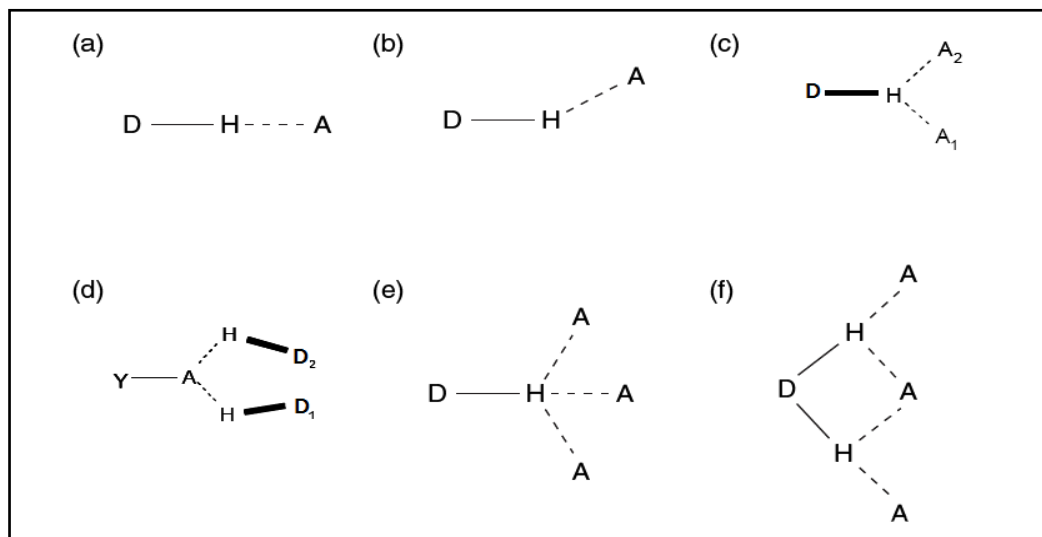


Figura 12. Tipos de geometrías del enlace de hidrógeno. (a) Lineal. (b) Doblada. (c) Donador bifurcado. (d) Aceptor bifurcado. (e) Trifurcado. (f) Tri-centrado bifurcado.

En términos de energías, Jeffrey³¹, Desiraju y Steiner²¹, recomiendan los siguientes límites para el enlace de hidrógeno: fuerte, con energías de 63-167 KJ.mol⁻¹; medio, con un rango de 17-63 KJ.mol⁻¹ y débil, <17 KJ.mol⁻¹. La energía de Gibbs de formación para el enlace de hidrógeno, debe ser mayor que la energía térmica del sistema, para que el enlace de hidrógeno sea detectado experimentalmente; es decir, para que el enlace de hidrógeno tenga significado práctico, éste debe ser térmicamente estable⁶.

I.4 Efecto Cooperativo del Enlace de Hidrógeno

El enlace de hidrógeno se asocia con propiedades de cooperatividad. El término “efecto cooperativo”, se refiere al efecto no aditivo total producido por la combinación de muchas interacciones intermoleculares individuales^{14, 32}. Estos efectos pueden ser energéticos y/o estructurales. H. Frank y W. Weng citados en Karpfen³², postularon el concepto de

cooperatividad en sistemas unidos por enlaces de hidrógenos $A-H \dots B-H \dots C$, en donde el enlace de hidrógeno $A-H \dots B$, entre un grupo donador $A-H$ y un grupo aceptor $B-H$, se hace más fuerte cuando simultáneamente estos dos grupos, forman parte de otros enlaces de hidrógeno. Existen dos maneras en las que se puede producir este efecto:

1. Los grupos funcionales actúan simultáneamente como donadores y aceptores, formando anillos o cadenas extendidas, en las cuales los enlaces de hidrógeno individuales, aumentan su fuerza mediante un efecto de polarización mutua; esto se puede ver fácilmente en los alcoholes, en donde se observan patrones del tipo $O^{\delta-}-H^{\delta+} \dots O^{\delta-}-H^{\delta+} \dots O^{\delta-}-H^{\delta+}$.
2. En sistemas π , donde el flujo de carga permite un incremento en la fuerza de los grupos donadores y aceptores²¹. En algunos casos a estas interacciones se les da el nombre de enlaces de hidrógeno asistidos por resonancia²¹. En la Figura 13, se observa una estructura extendida de alcoholes primarios en forma de zig-zag.

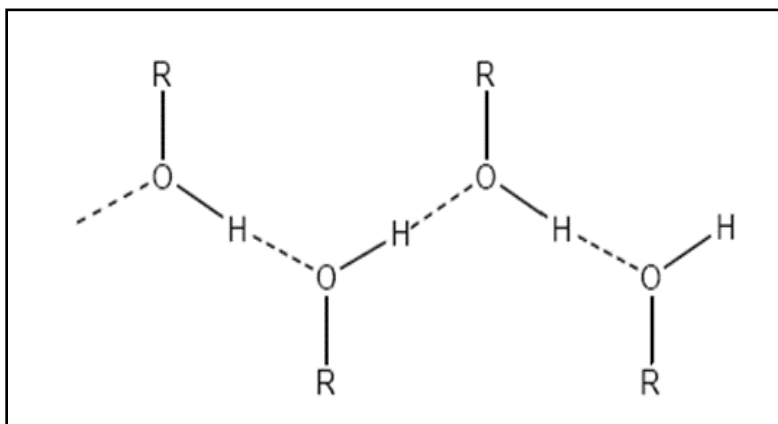


Figura 13. Estructura de los alcoholes en zig-zag.

I.5 Teoría de Grafos

Una manera de describir los enlaces de hidrógeno es a través de la teoría de grafos, la cual es un formalismo matemático que diversos autores han adoptado para la caracterización de redes de enlaces de hidrógeno²³. En general, el grafo se denota usando un designador del patrón “G”, el grado “r” y el número de átomos donadores “d” y átomos aceptores “a”. En este símbolo, G (el designador), se refiere al patrón de enlaces de hidrógeno, presentando

cuatro opciones diferentes, dependiendo de si el enlace de hidrógeno es inter o intramolecular. Estos símbolos son:

- S: para denotar un enlace de hidrógeno intramolecular.
- D: denota dímeros no cíclicos y otro conjunto finito de enlaces de hidrógeno.
- C: para denotar cadenas infinitas de enlaces de hidrógeno.
- R: denota anillos (como ácidos carboxílicos en forma de dímero).

La representación simbólica del grafo, es la siguiente:

$$G_d^a(r)$$

El grado r , se refiere al número de átomos en un anillo o en la longitud de una cadena, que se repite. Para un anillo en el grupo S o R, 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, el grado es la longitud de la unidad monomérica repetida en la cadena; por ejemplo, el número de átomos encontrados recorriendo el camino más corto desde el átomo de hidrógeno de un enlace, al átomo aceptor del próximo enlace. Para D, el grado r es el número de átomos en toda la longitud del conjunto de enlaces de hidrógeno, comenzando con el protón del primer enlace de hidrógeno, procediendo a lo largo del camino más corto y terminando con el átomo aceptor, en el último enlace de hidrógeno del conjunto. Si sólo hay un enlace de hidrógeno en el motivo, entonces el grado del patrón D es 2. Dado que este patrón se produce con tanta frecuencia, $r = 2$ se considera el valor de grado por defecto para un patrón D y no se especifica.

Los parámetros d y a , se refieren al número de los diferentes tipos de átomos donadores y aceptores respectivamente, usados en el patrón de enlace de hidrógeno. Cuando todas las moléculas del conjunto son iguales, d y a son el número de átomos donadores y aceptores participantes por molécula. Cuando el conjunto está compuesto por diferentes tipos de moléculas, d y a son la suma de todos los átomos donadores y aceptores participantes de todas las moléculas diferentes.



En la Figura 14, se describen los enlaces de hidrógeno de algunos compuestos químicos, utilizando la teoría de grafos.

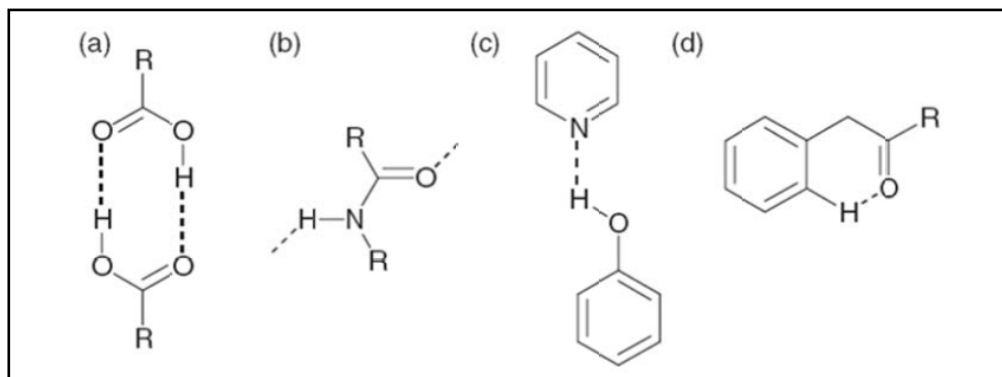


Figura 14. Enlaces de hidrógeno descritos por grafos: (a) $R_2^2(8)$; (b) $C(4)$; (c) D ; (d) $S(6)$.

I.6 Cristales Multicomponentes

Desde la antigüedad, la recrystalización ha sido conocida como una técnica de purificación debido a su naturaleza inherente de exclusión. En la recrystalización a partir de una solución que contiene numerosos componentes, generalmente se obtiene un solo componente en un alto estado de pureza. El reconocimiento molecular es un fenómeno muy específico y cuando una solución se encuentra en una condición de sobresaturación o súper enfriamiento, ocurre un proceso cinéticamente controlado que llamamos nucleación y que resulta en la aparición de un solo componente en fase sólida, que es conocido como cristal. Por consiguiente, la idea de que un cristal pueda contener más de un tipo de entidad molecular, es contraria a la intuición; a menos que existan razones químicas específicas, los cristales moleculares multicomponentes no son normalmente esperados¹⁶. Dentro de esta categoría, se pueden incluir los cristales que contienen dos compuestos, siendo estos dos últimos, sólidos cristalinos puros. También son cristales multicomponentes, los cristales que contienen moléculas de un tipo junto con moléculas del solvente, formando las moléculas del solvente, una parte integral de la estructura cristalina, ya que están dispuestas periódicamente y estructuradas regularmente.

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 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 se encuentran las sales moleculares, los co-cristales, solvatos, clatratos y compuestos de inclusión. Los cristales multicomponentes pueden dividirse según se muestra en el esquema de la Figura 15.

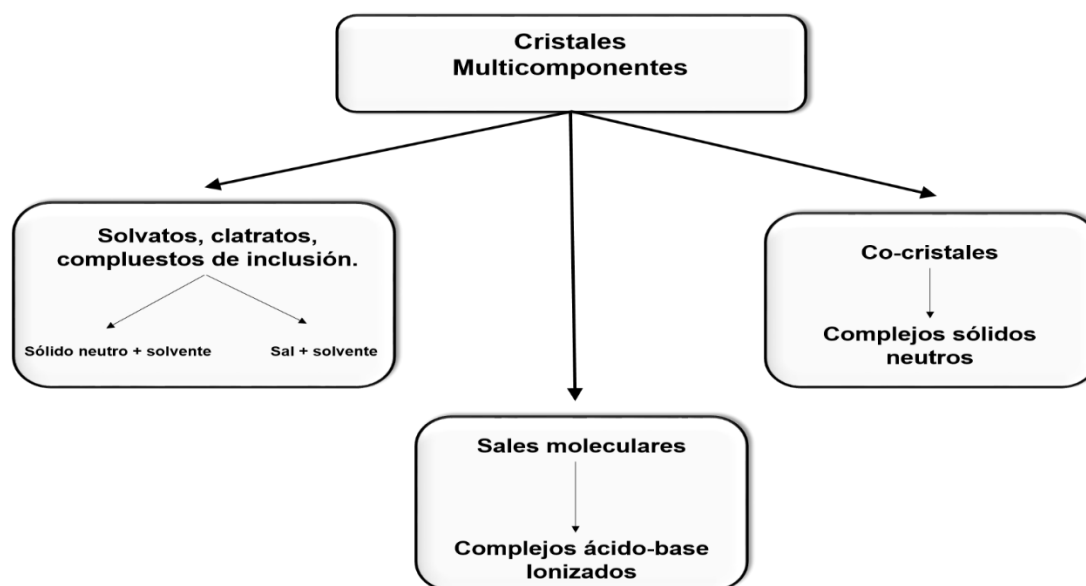


Figura 15. Tipos de cristales multicomponentes.

Los cristales multicomponentes se sintetizan generalmente por evaporación lenta de una solución que contiene cantidades estequiométricas de los componentes; sin embargo, la sublimación, recristalización con solventes y molienda de los sólidos formadores del cristal, son también métodos adecuados⁴⁸. Una técnica reportada recientemente², consiste en la adición de una pequeña cantidad del solvente adecuado sobre la mezcla de los componentes, para acelerar la co-cristalización.

Las propiedades de un cristal son tanto químicas, como físicas y están directamente relacionadas con la estructura cristalina⁴⁴. Los cristales moleculares con particulares

propiedades químicas (reactividad, tautomería, cambios en el color), pueden encontrar aplicaciones como sensores, materiales sensibles a la luz y en la catálisis. Las propiedades físicas (eléctricas, magnéticas, ópticas, inclusión de gases y solubilidad), son más fáciles de adaptar por lo que la mayoría de las aplicaciones se encuentran en esta categoría. Las respuestas ópticas⁴¹ no lineales de algunos sólidos orgánicos que carecen de un centro de simetría cristalográfico, superan las que se presentan en las sustancias inorgánicas utilizadas actualmente; estos cristales se utilizan como duplicadores de frecuencia y guías de onda, también pueden encontrar aplicaciones como ferroeléctricos, piezoeléctricos, piroeléctricos y como materiales triboluminiscentes. El control de la forma sólida es importante en las industrias relacionadas con colorantes, productos farmacéuticos y explosivos. La importancia de obtener diferentes formas sólidas de una misma molécula de fármaco (polimorfo, solvato, co-cristal) puede ser de gran interés comercial.

I.7 Co-Cristales

Particularmente, el término co-cristal³⁸ se emplea generalmente para referirse a un cristal en el que dos componentes moleculares distintos, están vinculados mediante enlaces de hidrógeno; en estos co-cristales, los enlaces de hidrógeno del tipo A...H...B entre los componentes A y B, son más fuertes y más específicos que los enlaces de hidrógeno del tipo A...H...A o B...H...B, por lo que es ésta la fuerza impulsora para la formación del cristal.

Un ejemplo de los primeros co-cristales sintetizados, es el complejo molecular 1:1 entre la benzoquinona y la hidroquinona, llamado “quinhidrona” reportado por Wöhler³⁹ en 1844. Ésta fue la primera estructura de un co-cristal citado en la CSD (Cambridge Structural Database) con coordenadas reportadas para dos estructuras polimorfas, una monoclinica con el grupo espacial $P2_1/c$ (QUIDON02) y una estructura triclinica $P\bar{1}$ (QUIDON), mostradas en la Figura 16. Existe un particular interés en los co-cristales, puesto que, experimentos recientes sugieren que éstos representan nuevas formas farmacéuticas en el estado sólido con mejoras de solubilidad, hidratación, estabilidad e incluso toxicidad en fármacos³⁸.



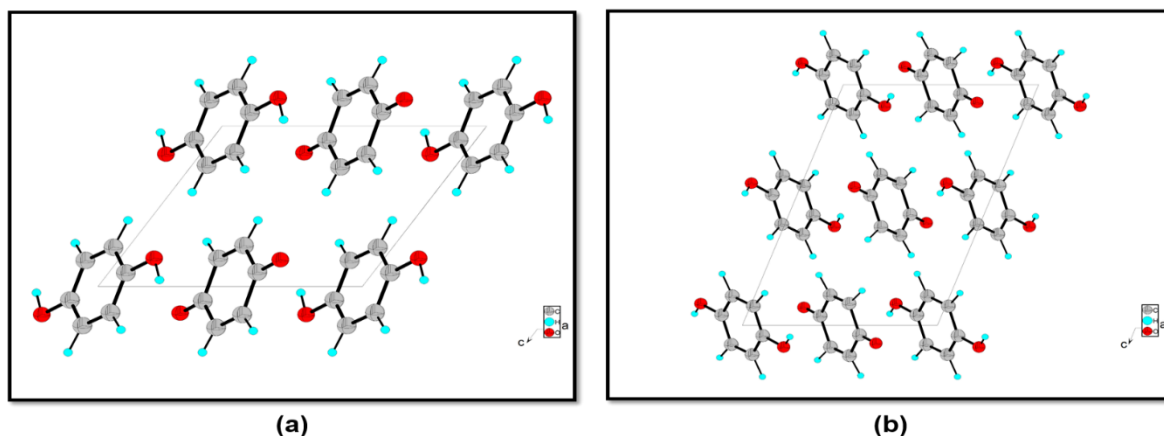


Figura 16. Estructuras de la quinidrona (a) Estructura triclínica $P\bar{1}$ (QUIDON). (b) Estructura monoclínica $P2_1/c$ (QUIDON02).

I.8 Sales Moleculares

En Química Supramolecular, un sistema multicomponente se conoce como “sal molecular”, si el protón se transfiere del ácido a la base, formando un agregado de especies iónicas estabilizadas por interacciones intermoleculares. El término “sal molecular” así definido, es el equivalente a las sales conocidas en la química tradicional, donde ambos componentes están presentes como contraiones simples tales como el Cl^- y el Na^+ ; entre este tipo de sales se pueden mencionar el clorhidrato de ranitidina, el diflofenaco de sodio y el cloruro de sodio. Por lo tanto, 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. En la figura 17 se muestra la estructura de una sal molecular.

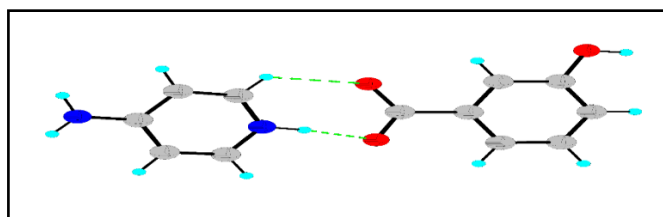


Figura 17. Unidad asimétrica de la sal molecular 3-hidroxibenzoato de 4-aminopiridina (MOYRAU).

El fenómeno de transferencia de protones⁴¹ es importante, debido a su amplia presencia como paso elemental en muchas reacciones químicas y en sistemas biológicos. La difracción de

neutrones y los nuevos avances en las técnicas de difracción de rayos-X, permiten determinar con precisión la ubicación exacta 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. 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. Por ejemplo, distancias de enlace O-C: 1,30 Å; C=O: 1,20 Å y un ángulo de enlace C-N-C de 117-118°, indican un síntón neutro; mientras que una distancia intermedia O-C-O⁻ de 1,25 Å y un ángulo C-N⁺-C ligeramente obtuso (120-121°), expresa un estado ionizado. El parámetro de distancia C-O, se expresa como $\Delta r < 0,03\text{Å}$ para la forma iónica COO⁻ y $\Delta r = 0,08\text{Å}$ para la especie neutra COOH.

Una herramienta práctica que permite predecir la transferencia de protones, es la diferencia entre los valores del pK_a de los confórmers. Ésta expresa que la transferencia de protones se producirá del ácido a la base, cuando la diferencia del pK_a entre las especies formadoras del complejo ácido-base, sea mayor a 0; para valores menores, resultará la formación de un complejo neutro^{13,28,29,40,41}. De acuerdo a un estudio recientemente publicado por Lemmerer³⁷ y colaboradores, se encontró que para una $\Delta pK_a < 0$, se forman co-cristales, donde todos los componentes están en estado neutro. Para valores de la $\Delta pK_a > 3$, se forman sales moleculares, donde todos los componentes están cargados, sin embargo el complejo resultante es neutro. Se determinó que en el rango $0 < pK_a < 3$, se forman tanto co-cristales como sales moleculares; por lo que en dicho rango no es posible clasificar los complejos formados.

Cuando se aplica este criterio a diferentes cristales multicomponentes sintetizados en el Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, con el propósito de estudiar una aproximación del grado de transferencia protónica en la formación de complejos ácido-base, se obtienen los siguientes resultados. En el trabajo realizado por Leal (2006), quien sintetizó el complejo (Acc⁶:ox)³⁵ entre el ácido oxálico (pK_a=1,27) y el ácido 1-aminociclohexano-1-carboxílico (pK_a=2,66), el valor de $\Delta pK_a = 1,39$, sugiere la formación de un complejo neutro



(co-cristal). Belandria (2010), sintetizó el complejo (c4-ox)⁷ entre el ácido oxálico ($pK_a=1,27$) y el aminoácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico ($pK_a=4,83$), cuyo $\Delta pK_a = 3,56$, prediciendo la transferencia del protón (formación de la sal molecular). Araque (2013), sintetizó el complejo (hasp:na)⁵, entre el ácido aspártico ($pK_a=1,99$) y la nicotinamida ($pK_a=4,79$), cuyo valor de $\Delta pK_a = 2,8$, predice la formación del co-cristal. En estos tres trabajos, los resultados experimentales confirman la validez de la regla del ΔpK_a . De acuerdo a la mencionada regla, en el presente trabajo se pretende sintetizar el complejo (AF-4AP) entre el ácido ftálico ($pK_a=2,95$) y la *p*-aminopiridina ($pK_a=9,11$), con un valor de $\Delta pK_a = 6,16$, lo cual indica que se producirá la transferencia protónica, y por lo tanto se esperaría la formación de una sal molecular.

I.9 Ácidos Carboxílicos

Los ácidos carboxílicos son compuestos ampliamente usados en la Ingeniería de Cristales. Este tipo de compuestos tienen al menos un *grupo carboxilo*, ---COOH, donde el carbono está unido por un doble enlace a un oxígeno (*grupo carbonilo*) y por un enlace simple a un OH (*grupo hidroxilo*), tal como se muestra en la Figura 18.

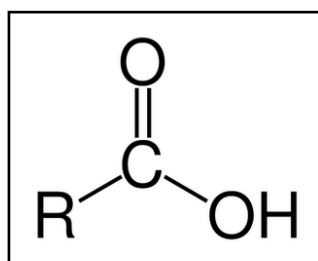


Figura 18. Representación general de los ácidos carboxílicos.

La reacción más característica de los ácidos carboxílicos es su ionización, la cual se atribuye al desplazamiento electrónico a lo largo del doble enlace del grupo carbonilo hacia el átomo de oxígeno, dejando una carga parcial positiva sobre el átomo de carbono y provocando un desplazamiento inductivo a lo largo de los enlaces C–O y O–H; de esta manera, el átomo de hidrógeno puede ser extraído por la interacción con una base⁴⁹.

Por otra parte, el anión producido por la pérdida de un protón es un híbrido de resonancia de dos estructuras canónicas. La deslocalización de la carga estabiliza al anión, por lo que éste puede formarse con mayor facilidad (ver Figura 19).

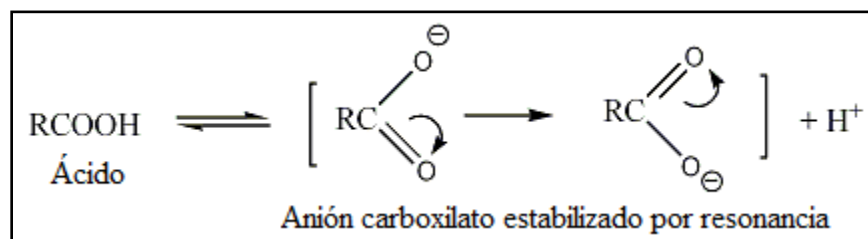


Figura 19. Ionización del ácido carboxílico.

Sin embargo, los ácidos carboxílicos se pueden 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 y arreglos abiertos, conocidos también como catámeros¹⁸, lo cual se ilustra en la Figura 20.

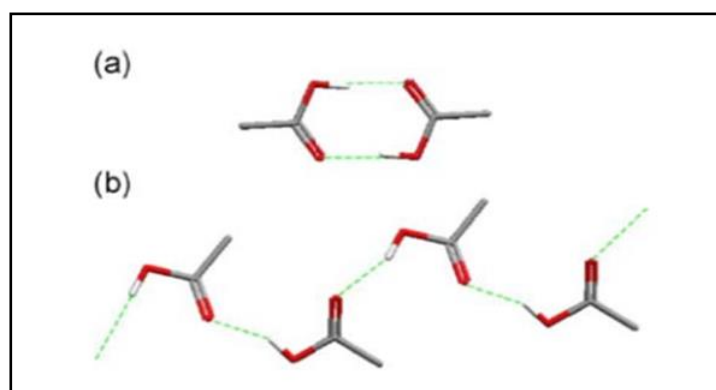


Figura 20. Ensamble molecular de ácidos carboxílicos, ilustrando los patrones de enlace (a) dímero y (b) catámero.

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 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 hidrógeno⁴⁵. 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. Un ejemplo es el ácido oxálico¹⁵, un ácido dicarboxílico que cristaliza en dos polimorfos (Figura 21a), el ortorrómbico α -ácido oxálico, con sintones supramoleculares de catámeros formando un anillo descrito por el grafo $R_4^4(18)$, los cuales dan lugar a un empaquetamiento cristalino mostrado en la Figura 21b. La otra forma polimórfica del ácido oxálico, cristaliza en el sistema monoclinico, con un empaquetamiento cristalino en el que se observa la formación de sintones diméricos (ver Figura 21e).

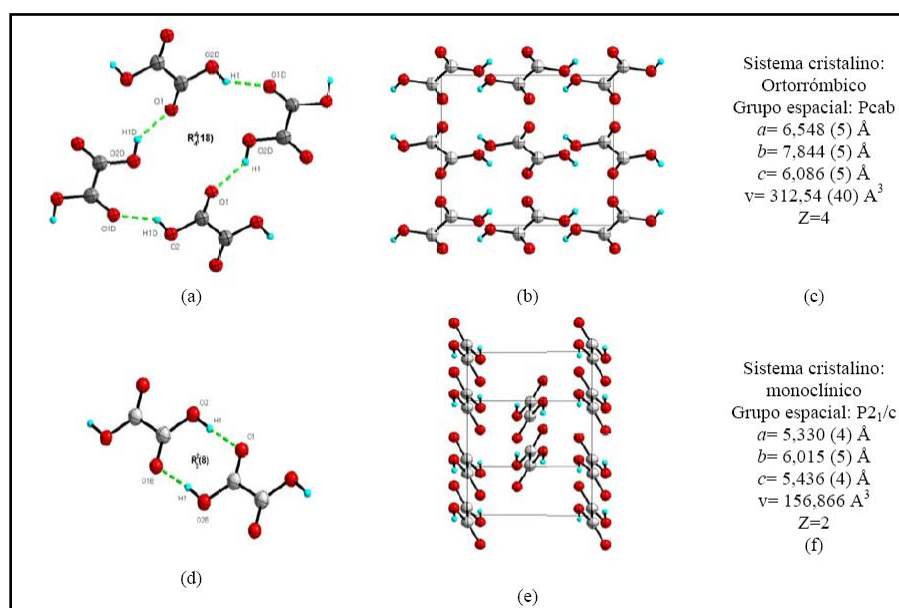


Figura 21. Forma de auto-organización de los polimorfos del ácido oxálico. (a) Catámero del (α -ácido oxálico). (b) Empaquetamiento cristalino del α -ácido oxálico. (c) Parámetros de celda del α -ácido oxálico. (d) Sintones en forma de dímero del polimorfo β -ácido oxálico. (e) Empaquetamiento cristalino del β -ácido oxálico. (f) Parámetros de la celda del β -ácido oxálico.

I.10 Aminas

Las aminas se pueden considerar compuestos nitrogenados derivados del amoníaco, en el que uno o más grupos alquilo o arilo, están unidos al nitrógeno. El átomo de nitrógeno de la molécula de amoníaco, contiene un par de electrones libres, de manera que la forma de esta molécula, considerando en ella al par de electrones no enlazantes, es tetraédrica ligeramente distorsionada⁴⁹. El par aislado de electrones no enlazantes, ocupa una de las posiciones tetraédricas. El ángulo del enlace del amoníaco es de 107° .

Las aminas se pueden clasificar según el número de grupos alquilo o arilo que están unidos al nitrógeno. Si sólo hay uno, la amina es primaria, si hay dos es secundaria y si hay tres es terciaria (ver Figura 22).

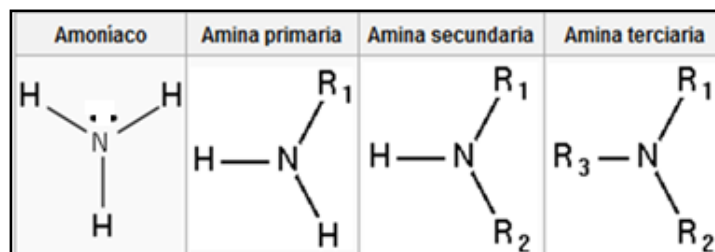


Figura 22. Estructuras de las aminas primaria, secundaria y terciaria.

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 formar puentes 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 con especies donadoras de hidrógeno. Estas propiedades de polaridad de las aminas, se ilustran en la Figura 23.

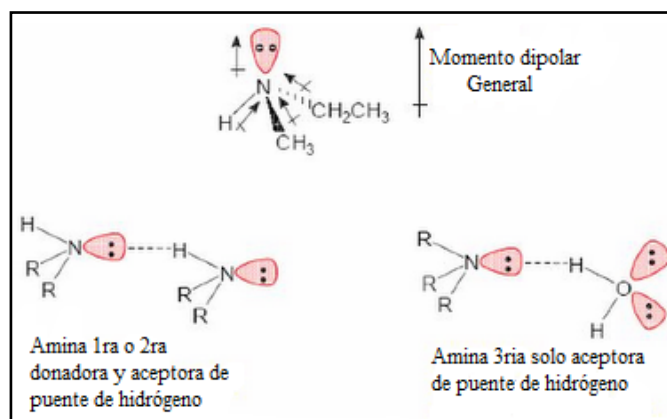


Figura 23. Momento dipolar de las aminas.

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

Las aminas comprenden algunos de los compuestos biológicos más importantes que se conocen. Éstas funcionan en los organismos vivos como biorreguladores, neurotransmisores, en mecanismos de defensa y en muchas otras funciones. Debido a su alto grado de actividad biológica, muchas aminas se emplean como medicamentos. Su mayor utilización ha sido en la fabricación de agentes farmacéuticos, así como especies catalizadoras y agentes de endurecimiento en la formación de polímeros⁴⁸.

I.11 Antecedentes del Problema a Estudiar

En el año 2006, el Laboratorio de Cristalografía comienza una serie de investigaciones en la preparación de cristales multicomponentes, con el fin de estudiar las interacciones de enlace de hidrógeno en diferentes complejos moleculares.

Leal³⁵, sintetizó y caracterizó los co-cristales de ácido 1-aminociclopentano-1-carboxílico:ácido oxálico (Acc⁵:ox) y de ácido 1-aminociclohexano-1-carboxílico:ácido oxálico (Acc⁶:ox). El primer compuesto presentó en su unidad asimétrica, dos moléculas del aminoácido, una como zwitterion y otra en forma catiónica, donde el grupo amino está

protonado; una molécula del ácido oxálico en forma de semianión y una molécula de agua, por esta razón se considera un co-cristal. En este cristal, el empaquetamiento está gobernado por interacciones intermoleculares del tipo enlace de hidrógeno $O-H\cdots O$ y $N-H\cdots O$, mostrando patrones de cadenas helicoidales vistas a lo largo del eje b y una red tridimensional a lo largo del eje c. (Figura 24). El cristal $Acc^6:ox$ se considera como compuesto de inclusión, donde el anión oxalato se rodea únicamente de moléculas del aminoácido formando una especie de jaula en el empaquetamiento cristalino. En este caso, el empaquetamiento cristalino está gobernado por interacciones intermoleculares tipo enlace de hidrógeno $N-H\cdots O$ (Figura 25). En ambos casos resalta la formación de estructuras supramoleculares estables.

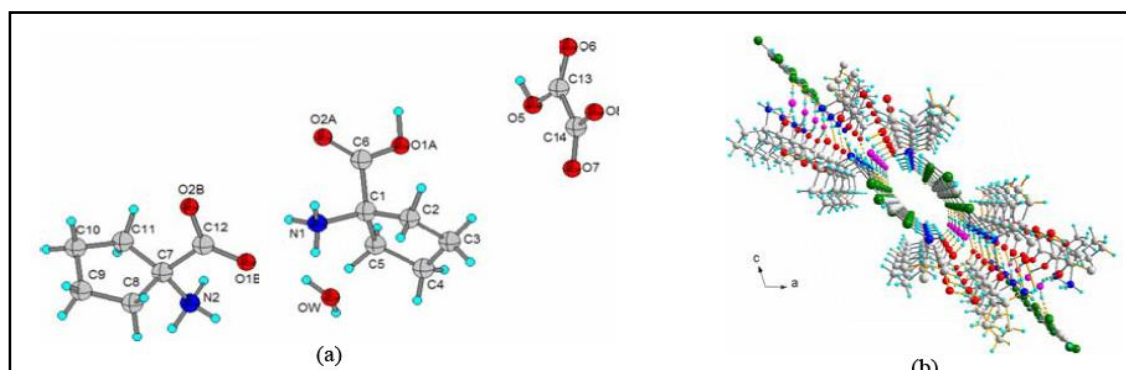


Figura 24. (a) Unidad asimétrica del co-cristal Acc^5-ox . (b). Proyección del empaquetamiento cristalino visto del Acc^5-ox .

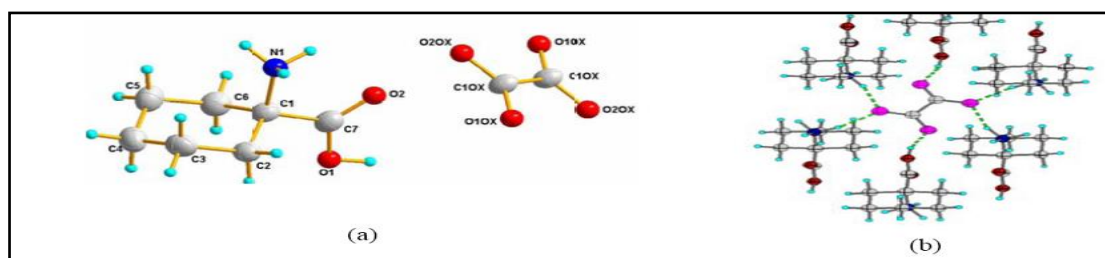


Figura 25. (a) Unidad asimétrica del compuesto de inclusión Acc^6-ox . (b) Vista de la molécula de oxalato rodeada del aminoácido.

Caringi¹¹ en el 2008, obtiene el co-cristal del ácido 1,1-aminociclobutanocarboxílico con ácido oxálico, donde la unidad asimétrica está conformada por una molécula del aminoácido en forma catiónica, una de oxalato ácido que actúa como anión y una molécula de agua en

forma desordenada. Presenta interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno del tipo $O\cdots H$, $N\cdots H$ y $C\cdots H$ (ver Figura 26).

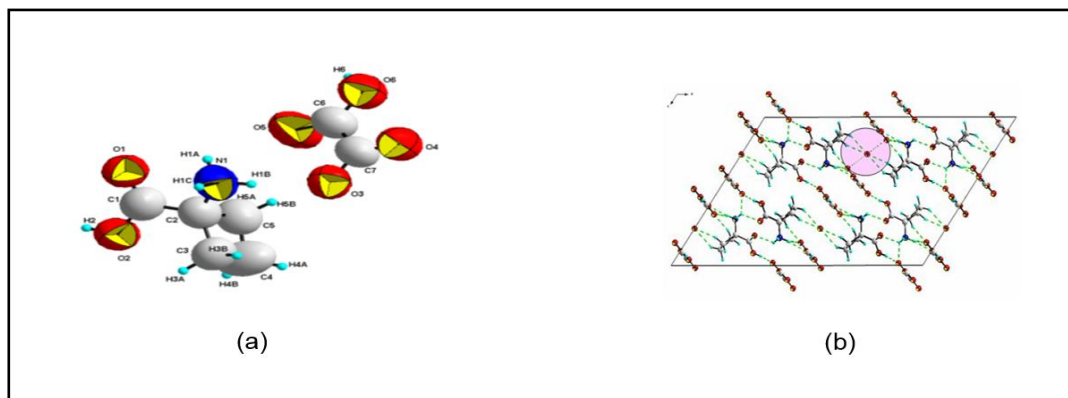


Figura 26. Estructura molecular de co-cristal Acc^4 -ox (a) unidad asimétrica (b) Empaquetamiento cristalino.

En el año 2010 Belandria^{7,8,9} sintetiza y caracteriza tres cristales multicomponente; el primero es el ácido cis-4-animociclohexanocarboxílico:ácido oxálico (c4-ox), donde el aminoácido se encuentra en forma catiónica y el anillo de ciclohexano adopta la configuración silla. En este cristal multicomponente, el aminoácido forma una estructura tipo sándwich y es considerado muy estable, posee enlaces de hidrógeno del tipo $O\cdots H$ (Figura 27).

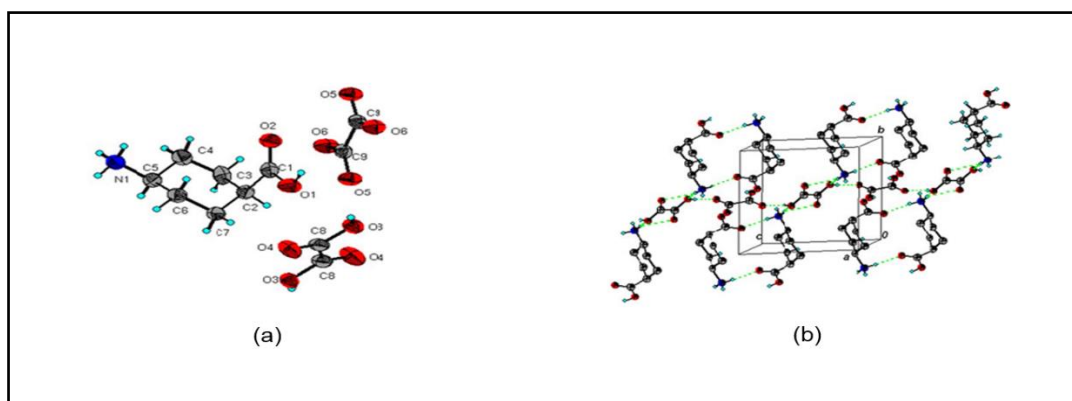


Figura 27. Cristal multicomponente c4-ox (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.

El segundo compuesto, ácido 3-piperidincarboxílico:ácido oxálico:agua (nipe-ox), formado por una molécula del ácido nipecótico en forma catiónica, una molécula de oxalato ácido actuando como anión y una molécula de agua. En este caso, el enrejado cristalino posee enlaces de hidrógeno del tipo N--H---O y O--H---O. Las interacciones tipo puente de hidrógeno permiten la formación de un empaquetamiento cristalino en capas, construido por cadenas alternadas de oxalato ácido:ácido intercaladas por aminoácidos y agua (Figura 28).

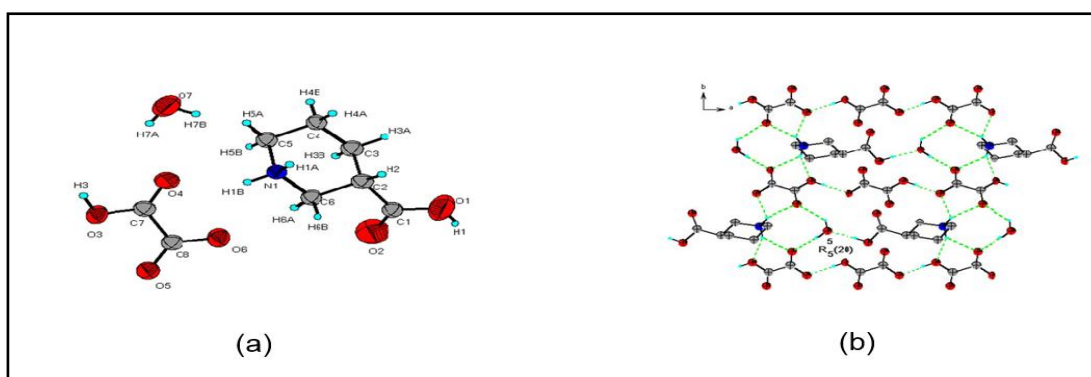


Figura 28. Compuesto nipe-ox (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.

El tercer cristal multicomponente es el ácido 4-piperidincarboxílico:ácido-1,1-ciclobutanodicarboxílico (iso-cbdc), con un sistema monoclinico. El ácido isonipecótico se encuentra en forma catiónica y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico, en forma aniónica; las interacciones permiten la formación de capas donde las moléculas del aminoácido y del ácido carboxílico forman una estructura de zigzag con enlaces de hidrógeno del tipo N-H---O (Figura 29).

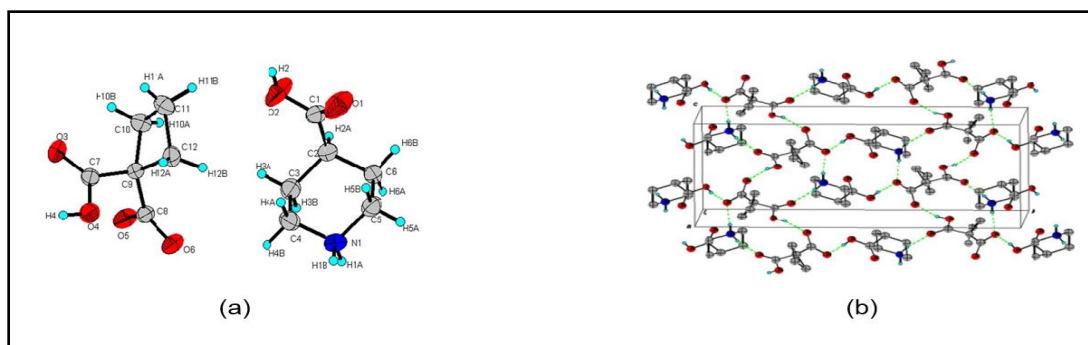


Figura 29. Co-cristal iso-cbdc (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.

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

Recientemente en 2012, Varela^{46,47} sintetizó y caracterizó dos nuevos cristales multicomponentes: la sal formada por el ácido oxámico y la nicotinamida (oxam:na) y el co-cristal, ácido ciclohexilsuccínico:picolinamida (chs:pna).

La sal oxamato de nicotinamida, cristaliza en el grupo espacial $P2_1/c$ en el sistema monoclinico y está compuesta por una molécula de ácido oxámico que se encuentra en forma aniónica y una molécula de nicotinamida en forma catiónica, por lo que la estructura es una sal molecular (Figura 30).



Figura 30. Sal oxam:na. (a) unidad asimétrica. (b) Empaquetamiento cristalino.

El cristal multicomponente formado entre el ácido ciclohexilsuccínico y la picolinamida, cristaliza en el grupo espacial P-1, sistema triclínico. La unidad asimétrica está formada por una molécula de ácido ciclohexilsuccínico y una molécula de picolinamida, ambas moléculas neutras, por lo que en este caso se trata de un co-cristal (Figura 31).

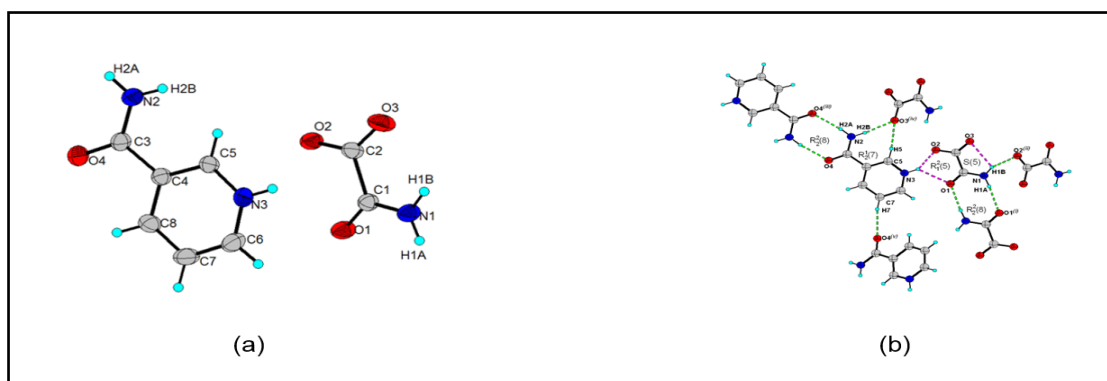


Figura 31. (a) Unidad asimétrica del co-cristal chs:pna. (b) Empaquetamiento cristalino.

En 2013, Araque⁵ sintetizó y caracterizó un nuevo cristal multicomponente, el co-cristal formado por la hidantoina del ácido aspártico (hasp) y la nicotinamida (na) ó vitamina B3 (hasp:na). Este co-cristal, cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1 y está compuesto por una molécula de cada componente en forma neutra, las cuales se unen formando dímeros amida-amida (Figura 32).

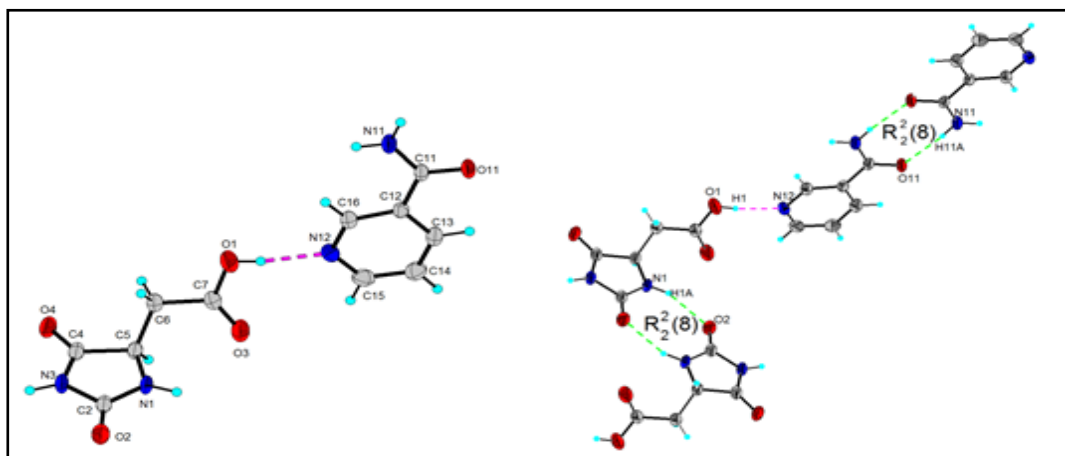


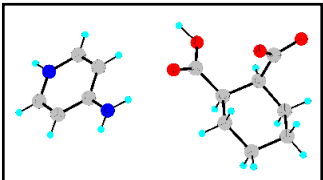
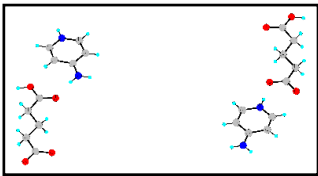
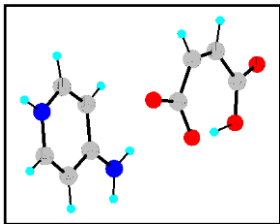
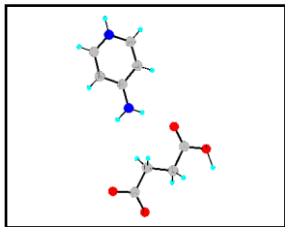
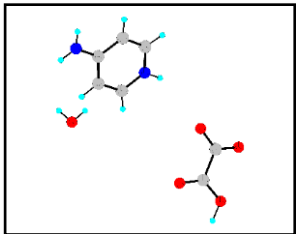
Figura 32. Unidad asimétrica y etiquetado de los átomos del co-cristal hasp:na.

En el presente trabajo de investigación, se toman como compuestos de partida la 4-aminopiridina y el ácido ftálico para la síntesis de un cristal multicomponente. Se realizó una búsqueda en la base datos Cambridge Structural Database (CSD; versión 5.36, mayo de 2015) de reportes de la cristalización de la 4-aminopiridina con ácidos dicarboxílicos,

encontrándose al menos 5 compuestos relacionados con los compuestos en estudio, los cuales se muestran en la Tabla I.

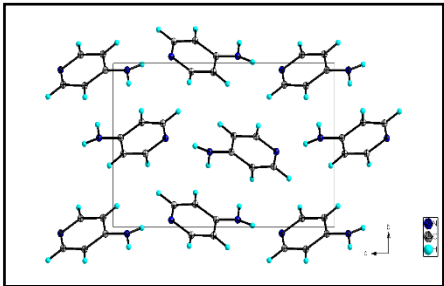
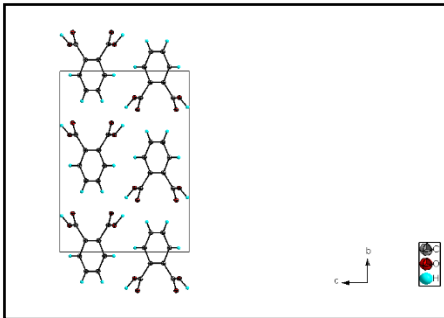


Tabla I. Estructuras Cristalinas reportadas en la base de datos CSD.

COMPUESTO	UNIDAD ASIMÉTRICA	DATOS CRISTALOGRAFICOS	CÓDIGO CSD
<i>cis</i> -2-carboxiciclohexano-1-carboxilato de 4-aminopiridina		Sistema: Ortorrómbico. Grupo espacial: Pna21 Parámetros de celda: a = 12,1359(3) Å b = 9,8351(3) Å c = 11,1850(3) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90,0^\circ$ R = 2,78%	ABAQEB ⁴²
4-carboxibutanoato de 4-aminopiridina		Sistema: Monoclínico Grupo espacial: P2 ₁ /c Parámetros de celda: a = 9,616(0) Å b = 10,307(0) Å c = 22,680(0) Å $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 102,14^\circ$ R = 5,29%	DUTRAM ²⁴
Maleato de 4-aminopiridina		Sistema: Monoclínico Grupo espacial: P2 ₁ Parámetros de celda: a = 8,003(1) Å b = 5,495(0) Å c = 10,928(1) Å $\beta = 96,84^\circ$ R = 2,60%	EKEPEP ³⁴
3-carboxipropanoato de 4-aminopiridina		Sistema: Monoclínico Grupo espacial: P2 ₁ /c Parámetros de celda: a = 6,544(0) Å b = 22,287(1) Å c = 7,111(0) Å $\beta = 114,59^\circ$ R = 6,20%	LORMUB ²⁵
Oxalato de 4-aminopiridina hemihidratado		Sistema: Monoclínico Grupo espacial: C2/c Parámetros de celda: a = 15,643(0) Å b = 5,693(0) Å c = 19,909(0) Å $\beta = 105,62^\circ$ R = 3,40%	MOSNAK ²⁶

Cabe destacar que las estructuras cristalinas de los compuestos formadores del cristal multicomponente que se pretende sintetizar, se encuentran reportadas en la base de datos de Cambridge (CSD). Para la 4-aminopiridina (AMPYRE⁴), se encuentra que ésta cristaliza en el sistema ortorrómbico, grupo espacial $P2_12_12_1$. Para el ácido ftálico (PHTHAC³³) se encuentra que el mismo cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial $C2/c$. En la Tabla II, se resumen los datos cristalográficos encontrados para cada compuesto en la CSD, así como su empaquetamiento cristalino.

Tabla II. Estructura Cristalina reportada en la CSD para los compuestos Formadores del Cristal AF-4AP.

COMPUESTO	EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO	DATOS CRISTALOGRAFICOS
4-aminopiridina (AMPYRE) ⁴		Sistema: Ortorrómbico. Grupo espacial: $P2_12_12_1$ Parámetros de celda: a = 5,514(0) Å b = 7,187(0) Å c = 12,046(0) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90,0^\circ$ R = 2,78% T (K) = 150
Ácido ftálico (PHTHAC) ³³		Sistema: Monoclinico Grupo espacial: $P2/c$ Parámetros de celda: a = 5,006(0) Å b = 14,208(3) Å c = 9,538(1) Å $\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta = 94,34(0)^\circ$ R = 2,68% T(K) = 100

I.12 Hipótesis

Los ácidos carboxílicos y las aminas son compuestos que poseen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno. Dada la tendencia de estos compuestos de actuar como donadores y aceptores en el enlace de hidrógeno, se podrán obtener sistemas multicomponentes en el estado sólido, que permitirán el estudio del empaquetamiento molecular, producto de la formación de enlaces no covalentes.

I.13 Objetivo General

Sintetizar, caracterizar y estudiar la estructura molecular del cristal multicomponente ácido ftálico:4-aminopiridina (AF-4AP).

I.14 Objetivos Específicos

- Sintetizar cristales multicomponentes, partiendo de ácido ftálico y 4-aminopiridina.
- Recristalizar el producto obtenido mediante la técnica de evaporación lenta del solvente.
- Caracterizar el cristal multicomponente por espectroscopía infrarroja (FT-IR).
- Determinar el punto de fusión del material obtenido y realizar estudios termogravimétricos.
- Determinar la estructura cristalina utilizando la técnica de difracción de rayos-X de cristal único.
- Analizar la estructura cristalina y los patrones de enlace de hidrógeno del cristal multicomponente.

I.15 Referencias

1. Aakeröy, C. B. and Beatty, A. M. "Crystal Engineering of Hydrogen Bonds Assemblies. A progress report", *Aust.J.Chem.* **54**, 409-421 (2001).
2. Aakeröy, C. B., Desper, J. and Urbina, J. F. "Supramolecular Reagents: Versatile Tools for Non-Covalent Synthesis", *Chem. Commun.* 2820–2822. (2005).
3. Almarsson, Ö. and Zaworotko, M.J. "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical co-Crystals Represent a New Path to Improved Medicines?", *Chem Commun.* 1889-1896 (2004).
4. Anderson, F. P., Gallagher, J. F., Kenny, P. T. and Lough, A. J. "Redetermination of para-aminopyridine (fampridine, EL-970) at 150 K". *Acta Cryst.* **E61**, o1350 (2005).
5. Araque, R. "Estudio estructural del co-cristal hidantoina del ácido aspártico: nicotinamida". Tesis de Licenciatura en Química, ULA. Tutor Prof. Delgado G.E.; Co-tutora Profa. Mora A.J (2013).
6. Arunan, E. and Desiraju, G. "Defining the Hydrogen Bond: An Account", *Pure Appl. Chem.* **83(8)** 1619-1636 (2011).
7. Belandria, L. M. "Estudio Cristalográfico y Patrones de Enlace de Hidrógeno en co-cristales de Ácidos Carboxílicos y Aminoácidos Sintéticos". Tesis de Maestría en Química, PIQA, ULA. Tutora Profa. Mora A.J.; Co-tutor Prof. Delgado G.E. (2010).
8. Belandria, L. M., Delgado G.E., Mora A.J., Briceño A. "4-carboxypiperidinium 1-carboxy cyclobutane-1-carboxylate". *Acta Cryst.* **C68**, o88 (2012).
9. Belandria, L. M., Mora A.J., González T., Delgado G.E. "Hydrogen Bond Patterns in 3-carboxypiperidinium Semi-oxalate Monohydrate". Aceptado en *Av. Quím.* (2013).
10. Bifano, C., Cortés, L., Krestonosich, S., Olivares, W., Almeida, R., Scharifker, B., Agrofoglio, G., Ioacocca, D. y De la Cruz, C. "Monografías de Química: Enlace Químico". Miró. (1992).
11. Caringi, L. "Estudio de Enlace de Hidrógeno en co-cristales del Ácido 1-amino-1-Ciclobutano Carboxílico y Ácido Oxálico". Tesis de Licenciatura en Química, ULA. Tutora Profa. Mora A.J., Cotutor Prof. Delgado G.E. (2008).
12. Chang, R. "Chemistry". McGraw-Hill. (2007).



13. Childs, S. L., Stahly, G. P. and Park, A. "The Salt-Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State", *Molecular Pharmaceutics*, **4**(3), 323-338 (2007).
14. Dannenbreg, J. J. "Cooperativity in Hydrogen Bond Aggregates. Models for Crystals and Peptides", *J. Mol. Struct.* **615**, 219-226 (2002)
15. Derissen, J. L. and Smith, P. H. "Refinement of the Crystal Structures of Anhydrous α - and β - oxalic Acids". *Acta Cryst.* **B30**, 2240-2242 (1974).
16. Desiraju, G. "Crystal Engineering: A Brief Overview", *J. Chem. Sci.* **122**(5), 667-675 (2010).
17. Desiraju, G. R. "Crystal Engineering: The Design of Organic Solids". Elsevier (1989).
18. Desiraju, G. R. "The Crystal as a Supramolecular Entity". John Wiley & Sons. Gran Bretaña (1996).
19. Desiraju, G. R. and Nangia, A., "Supramolecules: Reason and Imagination", *Acta Cryst.* **A54**, 934-944 (1998).
20. Desiraju, G. and Sharma, K. "Crystal Engineering and Molecular Recognition: Twin Facets of Supramolecular Chemistry". JWS. (1996)
21. Desiraju, G. and Steiner, T. "The Weak Hydrogen Bond". Oxford University Press, Oxford (1999).
22. Dodziuk, H. "Introduction to Supramolecular Chemistry". Kluwer Academic Publishers. (2002).
23. Etter, M. C. "Encoding and Decoding Hydrogen-bond Patterns of Organic Compounds". *Acc. Chem. Res.* **23**, 120-126 (1990).
24. Fun, H. K., Hemamalini, M. and Rajakannan, V. "4-Aminopyridinium 4-carboxybutanoate". *Acta Cryst.* **E66**, o2108 (2010).
25. Fun, H. K., John, J., Jebas, S. R. and Balasubramanian. "4-Aminopyridinium hydrogen succinate". *Acta Cryst.* **E65**, o765 (2009).
26. Fun, H. K., John, J., Jebas, S. R. and Balasubramanian. "Bis(4-aminopyridinium) bis(hydrogen oxalate) monohydrate". *Acta Cryst.* **E65**, o748 (2009).



27. Gale, P. A. "Supramolecular Chemistry: From complexes to complexity". *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **358**, 431-453 (2000).
28. Gilli, G., Belluci, F., Ferreti, F. and Gilli, P. "Evidence for Resonance-Assisted Hydrogen Bonding from Crystal-Structure Correlations on the Enol Form of the Beta-Diketone Fragment", *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 1023-1028 (1989).
29. Gilli, P; Pretto, L; Bertolasi, V. and Gilli, G. "Predicting Hydrogen-Bond Strengths from Acid-Base Molecular Properties. The pK_a Slide Rule: Toward the Solution of a Long-Lasting Problem", *Accounts of Chemical Research.* **42**, 33-44 (2009).
30. Glusker, J. "Intermolecular Interactions Around Functional Groups in Crystals: Data for Modeling the Binding of Drugs to Biological Macromolecules", *Acta Cryst.* **D51**, 418-427 (1995).
31. Jeffrey, G. A. "An Introduction to Hydrogen Bonding" Oxford University Press, Oxford (1997).
32. Karpfen, A. "Cooperative Effects in Hydrogen Bonding", *Adv. Chem. Phys.* **123**, 469 (2002).
33. Kuppers, H. "Redetermination of Phthalic Acid". *Cryst. Struct. Commun.* **10**, 989 (1981).
34. Lah, N. and Leban, I. "4-Aminopyridinium Hydrogen Maleate". *Acta Cryst.* **C59**, o537 (2003).
35. Leal, Y. "Síntesis y Caracterización Estructural de co-cristales de los Aminoácidos Cíclicos 1-aminociclopentano y 1-aminociclohexano Carboxílicos". Tesis de Licenciatura en Química, ULA. Tutor Prof. Delgado G.E. (2006).
36. Lehn, J. M. "Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives". Wiley. (1995).
37. Lemmerer, A., Govindraj, S., Johnston, M., Motloun, X. and Savig, K. "Co-crystals and molecular salts of carboxylic acid/pyridine complexes: Can calculated pK_a's predict proton transfer? A case study of nine complexes. *CrystEngComm.* **17**, 3591-3595. (2015).
38. Morrisette, S., Almarsson, Ö., Peterson, M., Remenar, J., Read, M., Lemmo, A., Ellis, S., Cima, M. and Gardner, C. "High-throughput Crystallization: Polymorphs, Salts, co-



- cristales and Solvates of Pharmaceutical Solids”, *Adv. Drug Delivery Rev.* **56**, 275-300 (2004).
39. Nangia, A. “Supramolecular Chemistry and Crystal Engineering”, *J. Chem. Sci.* **122**(3), 295-310 (2010).
40. Portalone, G. “Supramolecular Association in Proton-transfer Adducts Containing Benzamidinium cations. III. Three Molecular Salts of 3-methoxy-, 4-methoxyand 3,4,5-trimethoxybenzoates with Benzamidine”, *Acta Cryst.* **C70**, 225-229 (2014).
41. 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.*, **9**(3), 1546-1557 (2009).
42. Smith, G. and Wermuth, U. D. “4-Aminopyridinium cis-2-carboxycyclohexane-1-carboxylate”. *Acta Cryst.*, **E67**, o2794 (2011).
43. Steed, J. W. and Atwood, J. L. “Supramolecular Chemistry”. John Wiley & Sons. (2009).
44. Steed, J. W., Turner, D. R. and Wallace, K. J. “Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry”. John Wiley & Sons. (2007).
45. Steiner, T. “The Hydrogen Bond in the Solid State”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 48 (2002).
46. Varela, K. N. “Síntesis y Caracterización Estructural de los Cristales multi-componentes; Ácido Oxámico : Nicotinamida y Ácido Ciclohexilsuccínico : Picolinamida” Tesis de Licenciatura en Química, ULA. Tutor Prof. Delgado G.E., Co-tutora Profa. Mora A.J. (2012).
47. Varela, K. N., Delgado G.E., Mora A.J., Bruno J. y Atencio R. “Synthesis, Crystal and Molecular Structure, of Nicotinamide Oxamic Acid”. Enviado a *J. Chem. Cryst.* (2013).
48. Vishweshwar, P., McMahon, J.A., Bis, J.A. and Zaworotko, M.J. “Pharmaceutical co-crystal”, *J. Pharm. Sci.* **95**, 499-516 (2006).
49. Wade, L. G. “Química Orgánica”. Editorial Pearson. Segunda edición. México (1993).



II Fundamentos Teóricos de las Técnicas de Caracterización

II.1 Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

La radiación infrarroja es la parte del espectro electromagnético comprendida entre la región visible y la región de las microondas. La porción limitada entre $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, también conocida como la región media del infrarrojo, es la de mayor uso práctico en la Química Orgánica³.

Aunque el espectro IR es característico de toda la molécula, es indudable que ciertos grupos de átomos dan lugar a bandas en, o cerca de la misma frecuencia, independientemente de la estructura del resto de la molécula. Es la persistencia de estas bandas características, lo que permite al químico obtener información estructural útil por simple inspección y referencia a bases de datos de frecuencias características de grupos.

La radiación infrarroja de frecuencias menores de aproximadamente 100 cm^{-1} es absorbida y convertida por una molécula orgánica en energía de rotación molecular. Esta absorción es cuantificada, resultando un espectro de rotación molecular, que consiste en líneas discretas. La radiación infrarroja en el intervalo de aproximadamente $10,000 - 100 \text{ cm}^{-1}$ es absorbida y convertida por una molécula orgánica en energía de vibración molecular. Esta absorción también se cuantifica, pero los espectros vibracionales aparecen como bandas más que como líneas, debido a que un solo cambio de energía vibracional, se acompaña de una serie de cambios de energía de rotación. Son estas bandas vibracionales-rotacionales las de nuestro mayor interés, particularmente las que se producen entre $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$. La frecuencia de la longitud de onda de absorción depende de las masas relativas de los átomos, las constantes de fuerza de los enlaces y la geometría de los átomos.

Las posiciones de las bandas en los espectros IR se presentan como números de onda ($\tilde{\nu}$) cuya unidad es el centímetro recíproco (cm^{-1}); esta unidad es proporcional a la energía de vibración.



Las intensidades de las bandas pueden ser expresadas como transmitancia (T) o absorbancia (A). La transmitancia se define como la relación entre la energía radiante transmitida por una muestra y la energía radiante incidente sobre la muestra. La absorbancia es el logaritmo en base 10, del recíproco de la transmitancia $[A = \log_{10}(1/T)]$. Los químicos orgánicos usualmente reportan las intensidades en términos semicuantitativos⁴ (s: fuerte, m: medio, w: débil).

Existen dos tipos de vibraciones moleculares: estiramiento y flexión. Una vibración de estiramiento o tensión, consiste en un movimiento rítmico a lo largo del eje de enlace, de manera que la distancia interatómica aumenta o disminuye. Las vibraciones de tensión se pueden dar de dos formas, cuando están en fase uno respecto al otro (tensión simétrica), o cuando se tensionan fuera de fase (tensión asimétrica). En una vibración de flexión, las longitudes de enlace permanecen constantes, sin embargo los ángulos de enlace varían alrededor de sus valores de equilibrio. Dentro de este tipo se distinguen cuatro modos vibracionales: aleteo, tijereteo, balanceo y torsión, que implican un cambio en los ángulos de enlace con referencia a un conjunto de coordenadas arbitrariamente establecidas dentro de la molécula.

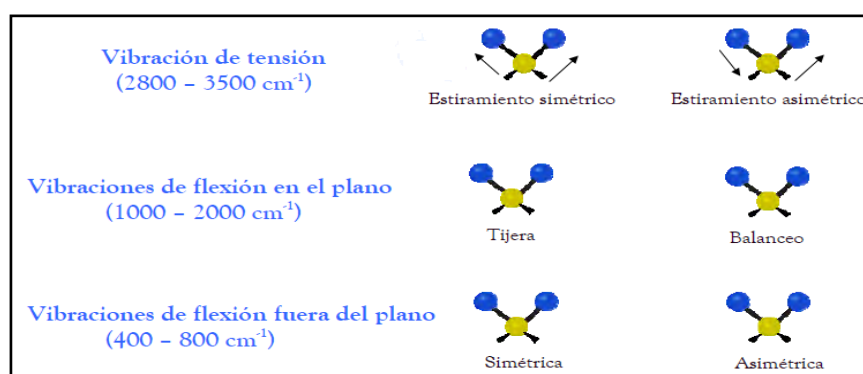


Figura 33: Tipos de Vibraciones Moleculares

Sólo aquellas vibraciones que resultan en un cambio rítmico en el momento dipolar de la molécula se observan en el IR. El campo eléctrico alterno, producido por el cambio de la distribución de carga que acompaña a una vibración, acopla la vibración de la molécula con el campo eléctrico oscilante de la radiación electromagnética.

Las vibraciones de tensión más simples (entre 1600 y 3500 cm^{-1}) son las más características y predecibles, mientras que las absorciones correspondientes a las vibraciones de flexión aparecen entre 600 y 1400 cm^{-1} y representan la llamada “huella dactilar” del compuesto en espectro infrarrojo y con éstas, se puede obtener una gran cantidad de información acerca de la estructura de una molécula en estudio³.

De acuerdo a la aplicación e instrumentación del análisis, la región del infrarrojo se puede dividir en tres zonas: cercano, medio y lejano. Cada una de estas zonas posee un intervalo de longitud de onda y frecuencia, las cuales se expresan en la Tabla III.

Tabla III. Regiones del Espectro Infrarrojo.

Región	Intervalo de longitud de onda λ (μm)	Intervalo del número de onda (cm^{-1})	Intervalo de frecuencia ν (Hz)
Cercano	0.78-2.5	12800-4000	3.8×10^{14} - 1.2×10^{14}
Medio	2.5-50	4000-200	1.2×10^{14} - 6.0×10^{12}
Lejano	50-1000	200-10	6.0×10^{12} - 3.0×10^{11}

La región del infrarrojo más utilizada en la espectroscopía, comprende el rango de número de onda $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$. Si se representan en un gráfico las intensidades absorbidas, expresadas en transmitancia, en función del número de onda ($\tilde{\nu}$) en cm^{-1} , se tendrá un registro de los movimientos relativos de tensión y flexión de los distintos enlaces que conforman las moléculas. A dicha gráfica se le denomina espectro infrarrojo del compuesto de interés.

Las moléculas orgánicas pueden absorber en esta región, la energía de radiación infrarroja y transformarla en energía de vibración molecular. Algunas de estas vibraciones están vinculadas específicamente a las vibraciones de enlace individuales o de grupos funcionales, sin tomar en cuenta el resto de la molécula, permitiendo así la identificación de grupos funcionales particulares por la posición de la banda de absorción.



En la Tabla IV, se encuentran las bandas características en el espectro infrarrojo para algunos grupos funcionales.

Tabla IV. Rango de número de onda de absorción de algunos grupos funcionales en el espectro infrarrojo

Grupo Funcional	Frecuencia (cm^{-1})	Tipo de Vibración
Ácido Carboxílico	3300-2500	$\nu O-H$
	1760-1680	$\nu C=O$
	1440-1395	$\delta O-H$
	1320-1210	$\nu C-O$
	920	$\gamma O-H$
Amina Primaria	3400-3300	$\nu N-H$
	3330-3250	$\nu_a N-H$
	1650-1580	$\delta N-H$
	1250-1020	$\nu C-N$
	909-666	$\rho N-H$
Anillos Aromáticos	3100-3000	$\nu C-H$
	1600-1585	$\nu C-C$
	1500-1400	
	1300-1000	$\delta C-H$
	900-675	$\gamma C-H$

Donde:

- ν = Estiramiento simétrico.
- ν_a = Estiramiento asimétrico.
- δ = Deformación en el plano (tijereteo).
- γ = Deformación fuera del plano (aleteo).
- ρ = Deformación en el plano (balanceo).
- τ = Deformación fuera del plano (torsión)¹⁴.

El enlace de hidrógeno puede ocurrir en cualquier sistema que contenga un grupo donador de hidrógeno ($X-H$) y un grupo aceptor de hidrógeno ($\ddot{Y}$), si el orbital s del protón puede solapar efectivamente el orbital p o π del grupo aceptor⁴.

Los átomos X e $\ddot{Y}$ son electronegativos, con $\ddot{Y}$ en posesión de un par de electrones libres. Los grupos donadores de hidrógeno más comunes en moléculas orgánicas son los grupos hidroxilo, carboxilo, amina y amida. Los átomos aceptores de hidrógeno más comunes son el oxígeno, nitrógeno y los halógenos. Los grupos insaturados, tal como el doble enlace $C=C$, también pueden actuar como aceptores de hidrógeno.

La fuerza del enlace de hidrógeno es máxima cuando el grupo donador y el eje del orbital del par libre, son colineales. La fuerza del enlace decrece a medida que aumenta la distancia entre los átomos X e Y .

El enlace de hidrógeno altera la constante de fuerza de los dos grupos que participan en su formación; en consecuencia, las frecuencias de vibración tanto de estiramiento como de flexión, se alteran. Las bandas de estiramiento $X-H$ se mueven a frecuencias más bajas (longitudes de onda más largas), por lo general con aumento de la intensidad y ensanchamiento de la banda. La frecuencia de estiramiento del grupo aceptor, por ejemplo, el grupo $C=O$, también se reduce, pero en menor grado que la del grupo donador. La vibración de flexión $H-X$ normalmente se desplaza a una longitud de onda más corta cuando se produce la unión; este cambio es menos pronunciado que el de la frecuencia de estiramiento.

En la Tabla V, se resumen estas características especiales del enlace de hidrógeno.

Tabla V. Frecuencias de Estiramiento en el Enlace de Hidrógeno

$X-H \cdots Y$	Enlace Intermolecular			Enlace Intramolecular	
	Reducción de la Frecuencia (cm^{-1})		Tipo de Compuesto	Reducción de la Frecuencia (cm^{-1})	
	$\nu O-H$	$\nu C-O$		$\nu O-H$	$\nu C-O$



Débil	300 ^a	15 ^b	Alcoholes; fenoles; enlace entre grupo hidroxilo y carbonilo	<100 ^a	10	1,2-dioles; α y β -hidroxicetonas; o-cloro y o-alcoxfenoles
Medio	--	--	--	100-300 ^a	50	1,3-dioles; algunas β -hidroxicetonas; β -hidroxiamino, compuestos nitro
Fuerte	>500 ^a	50 ^b	Dímeros RCO ₂ H	>300 ^a	100	o-hidroxi-arilcetonas; o-hidroxi-arilácidos; β -dicetonas

^a Desplazamiento de la frecuencia, en relación a la frecuencia de estiramiento "libre".

^b Estiramiento del grupo carbonilo (sólo donde es aplicable).

Para ilustrar el efecto del enlace de hidrógeno sobre el comportamiento de las bandas de absorción en IR, se toma como ejemplo la vibración de estiramiento del grupo O-H. El grupo hidroxilo "libre" (con ausencia de enlace de hidrógeno) de los alcoholes y fenoles, absorbe fuertemente en la región de $3700-3584\text{ cm}^{-1}$. Estas bandas agudas de hidroxilos "libres" se observan en la fase de vapor, en una solución muy diluida en solventes no polares o de grupos OH impedidos estéricamente. El enlace de hidrógeno intermolecular aumenta a medida que aumenta la concentración de la solución y comienzan a aparecer bandas adicionales a frecuencias más bajas ($3350-3200\text{ cm}^{-1}$), a expensas de la banda del hidroxilo "libre". Este efecto se ilustra en la Figura 34, en la cual se muestran las bandas de absorción en la región del estiramiento O-H, para dos diferentes concentraciones del ciclohexilcarbinol en tetracloruro de carbono.

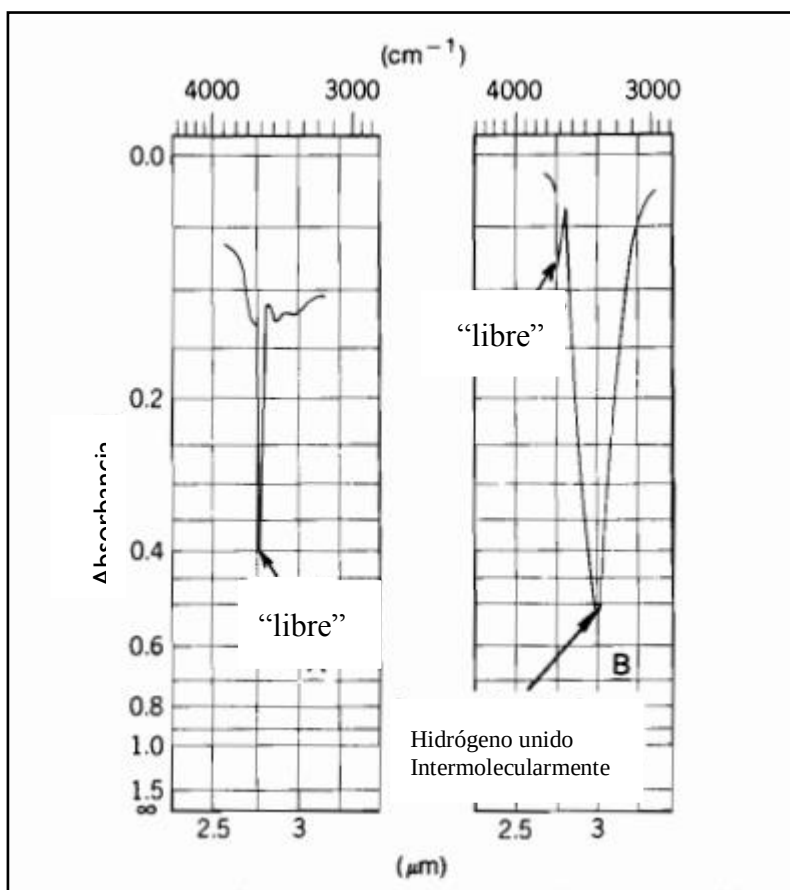


Figura 34. Espectro infrarrojo de la región de estiramiento O-H del ciclohexilcarbinol en CCl_4 . Pico A (0,03M; ancho de celda 0,406 mm). Pico B (1,0 M; ancho de celda 0,014 mm).

Para este tipo de comparaciones, el ancho de la celda (camino óptico) debe alterarse con el cambio de la concentración, de manera que el número de moléculas absorbentes permanezca constante en cada concentración. La banda a 3623 cm^{-1} resulta del monómero, mientras que la absorción más ancha cerca de 3333 cm^{-1} , resulta de las estructuras “poliméricas”.

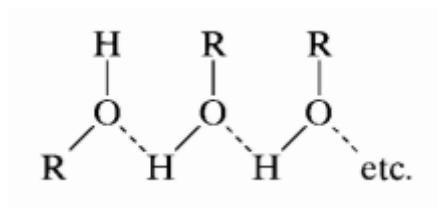


Figura 35. Estructura "polimérica" del alcohol.

II.2 Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico (TGA) es una técnica experimental, en la cual se mide el cambio de masa de una sustancia en función del cambio de temperatura, al someter a la sustancia a un programa de variación de temperatura. La muestra se somete a una velocidad de calentamiento constante (también conocido como medida dinámica) o se mantiene a una temperatura constante (medición isotérmica). La elección del programa de temperatura dependerá del tipo de información requerida acerca de la muestra. En un experimento normal el aumento de la temperatura se puede llevar a cabo desde la temperatura ambiente hasta los 1000 °C o temperaturas mayores. Adicionalmente, la atmósfera usada en el análisis juega un papel importante y puede ser reactiva, oxidativa o inerte¹. Los resultados se presentan como un gráfico de la masa, m , respecto a la temperatura, T , o el tiempo, t , donde las pérdidas de masa aparecen como etapas.

Una presentación alternativa y complementaria es el uso de la primera derivada de la curva de TGA con respecto a la temperatura o el tiempo; ésta muestra la velocidad a la cual la masa cambia y es conocida como curva Termogravimétrica Diferencial² (DTG).

Los cambios en la masa ocurren cuando la muestra pierde material en una de varias maneras diferentes o reacciona con la atmósfera circundante. Esto produce una serie de etapas en la curva TGA o picos en la curva DTG. Una muestra puede perder o ganar masa, como resultado de diferentes causas y entonces producir las etapas en la curva TGA. Estas causas incluyen los siguientes:

- Evaporación de constituyentes volátiles; adsorción y desorción de gases, humedad y otras sustancias volátiles; pérdida de agua de cristalización.
- Oxidación de metales (presencia de aire u oxígeno).
- Descomposición oxidativa en una atmósfera inerte con la formación de productos gaseosos. Con compuestos orgánicos este proceso es conocido como pirolisis o carbonización.
- Reacciones químicas heterogéneas en las cuales un material de partida proviene de la atmósfera de trabajo, por ejemplo, reacciones de reducción con el gas de purga que



contiene hidrógeno. Además, reacciones en las que se genera un producto, por ejemplo, reacciones de condensación o descarboxilación.

- Materiales ferromagnéticos. Las propiedades magnéticas de algunos materiales cambian con la temperatura (Transición de Curie). Si la muestra se estudia en un campo magnético no homogéneo, el cambio en la atracción magnética en la transición, genera una señal de TGA.
- Captación o pérdida de agua en experimentos de humedad controlada.

En la Figura 36 se muestra un termograma TGA típico para el caso de la deshidratación y descomposición del oxalato de calcio monohidratado ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Al variar la temperatura a una velocidad de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$, se observan las diferentes etapas de transformación del $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y las temperaturas iniciales de cada proceso.

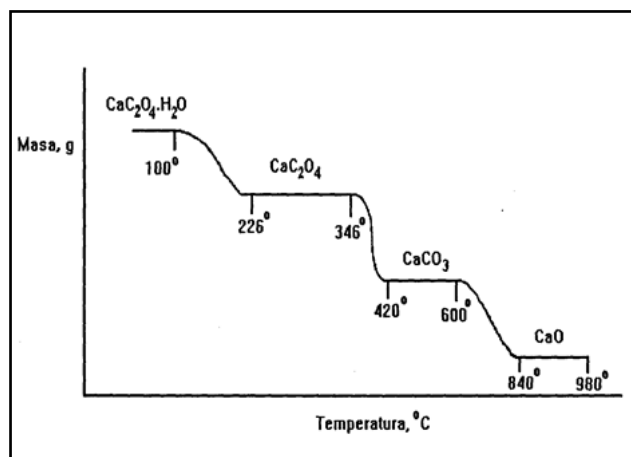


Figura 36. Termograma TGA de la deshidratación y descomposición del oxalato de calcio monohidratado en atmósfera inerte.

II.3 Referencias

1. Gabbott, P. “Principles and Applications of Thermal Analysis”. *Blackell Publishing*. (2008).
2. Haines, P. J., “Principles of Thermal Analysis and Calorimetry”. *Royal Society of Chemistry Paperbacks*. (2002).
3. Silverstein, R. M., Webster, F. X. and Kimle, D. J. “Spectrometric Identification of Organic Compounds”. John Wiley & Sons. (2005).
4. Wade, L.G., “Química Orgánica”. Pearson & Pentrice Hall, (2004).



III Fundamentos Teóricos de la Difracción de Rayos-X

III.1 El Estado Cristalino

El estado sólido se caracteriza por tener rigidez, forma y volumen definidos, dichas propiedades son invariantes aun cuando son sometidos a moderados cambios de presión y temperatura. Esto se debe al alto grado de ordenamiento de las partículas que están unidas de manera muy cercana entre sí.

De esta manera se puede sugerir la formación de un cristal por repetición regular de una unidad básica, que daría origen a caras cristalinas planas con orientaciones particulares produciendo la morfología de un cristal. Un cristal puede describirse como un sistema de motivos (átomos, iones o moléculas), que se encuentran ordenados de forma periódica en el espacio. A la repetitividad de los motivos o conjuntos infinitos de conjuntos aislados que se repiten, se le denomina red cristalina⁶.

En dichas redes, existe una porción de espacio cristalino que se repite por traslación en las tres dimensiones del espacio, la cual genera completamente la red. Esta porción se conoce como celda unidad y se caracteriza por representar el menor volumen y la mayor simetría de una gran variedad de arreglos que pueden definirse. La celda unidad es siempre un paralelepípedo, tal como se representa en la Figura 37. La red se puede generar mediante traslaciones de uno de estos paralelepípedos en direcciones paralelas a sus aristas. Cuando se elige como origen uno de sus vértices, la celda unidad queda descrita por las direcciones y los módulos de los vectores unitarios de traslación a , b y c , los cuales definen los ejes cristalográficos y los ángulos α , β y γ de este sistema de ejes. Todo este conjunto de datos reciben el nombre de los parámetros de celda⁵.



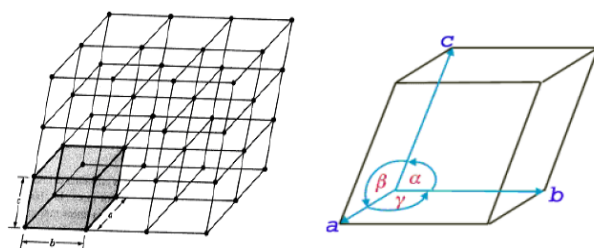


Figura 37. Representación de una celda unidad en un cristal (izquierda) y los parámetros de celda (derecha).

III.2 Simetría en Cristales

Al conjunto de movimientos geométricos, que tienen la particularidad de dejar a un cristal, o a cualquier objeto, en una configuración indistinguible respecto a la configuración original, se les denomina “operaciones de simetría”. Cada operación de simetría se realiza alrededor de un punto, una línea o un plano, tales entidades geométricas se denomina “elementos de simetría”⁵. Los elementos de simetría pueden ser de dos tipos: Elementos de Simetría Puntual y Elementos con Componente Traslacional (T) y son los siguientes:

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

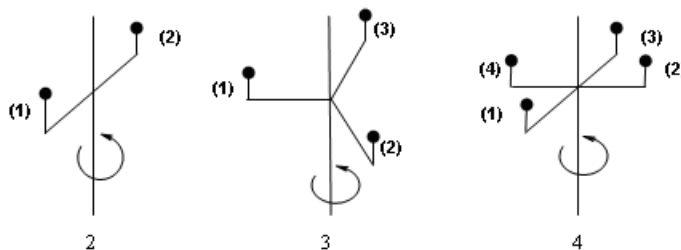


Figura 38. Eje de rotación R.

2. **Eje de rotación-inversión:** Este elemento equivale a una rotación de $360/R$ en el sentido contrario a las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen.



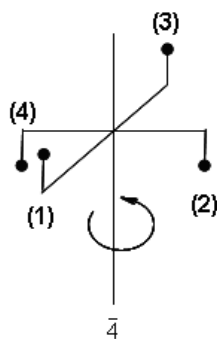
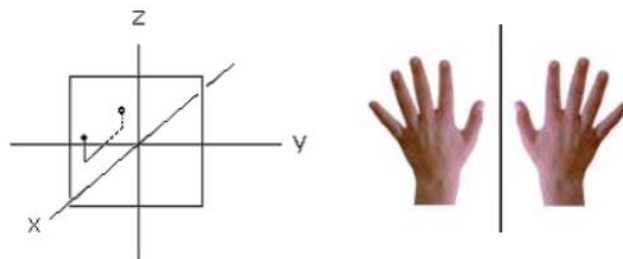
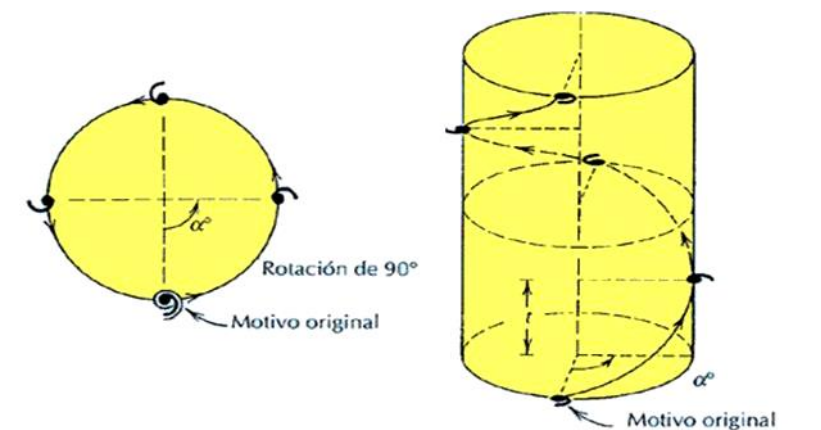


Figura 39. Eje de rotación-inversión.

3. **Plano de reflexión, m :** Este elemento corresponde a una reflexión a través de una línea o de un plano.

Figura 40. Plano de reflexión, m .

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

Figura 41. Eje helicoidal, R_n .

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

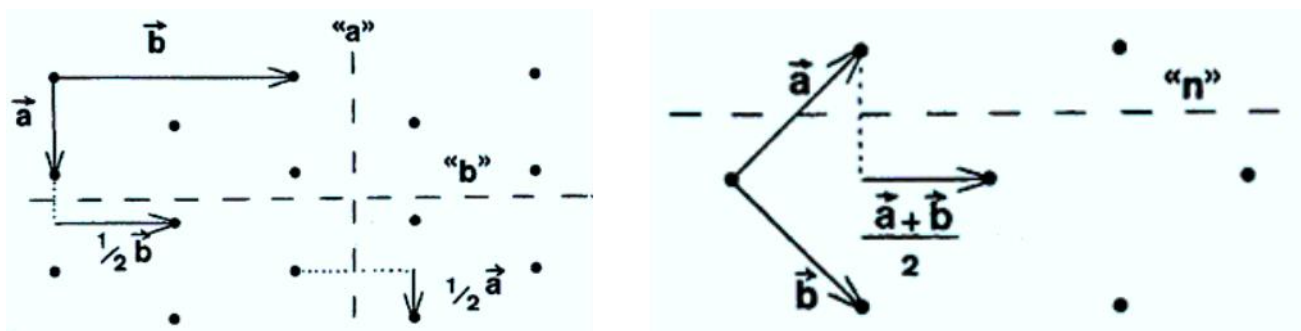


Figura 42. Planos de deslizamiento.

6. **Centro de inversión, i:** Elemento de simetría que invierte al objeto a través de un punto y es equivalente a un eje de rotación-inversión de orden 2.

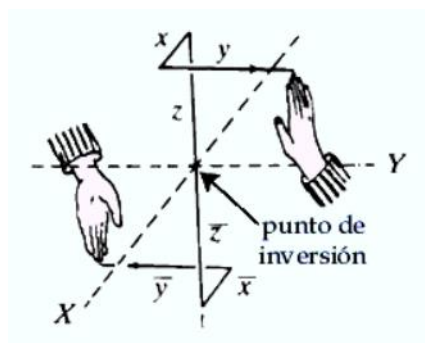


Figura 43. Centro de inversión.

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; éstos pueden dividirse en siete grupos con características similares, de tal forma que un cristal que pertenezca a alguno de estos sistemas, pueda ser descrito por celdas unitarias del mismo tipo. Los siete sistemas cristalinos clásicos son: Triclínico, Monoclínico, Ortorrómbico, Tetragonal, Hexagonal, Trigonal y Cúbico.



En la Tabla VI, se expresan las características principales de la celda unidad de los siete sistemas cristalinos clásicos.

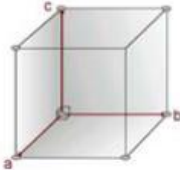
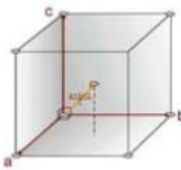
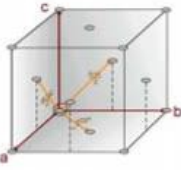
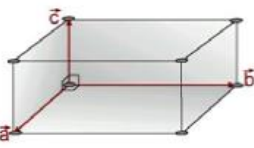
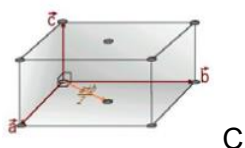
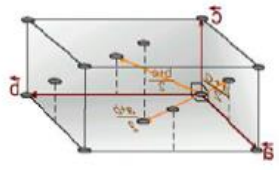
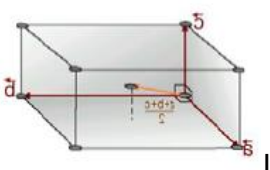
Tabla VI. Elementos de Simetría Puntual y su representación

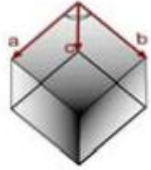
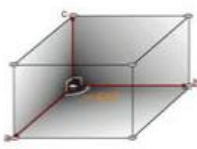
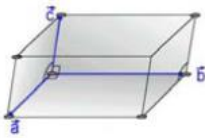
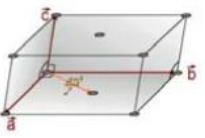
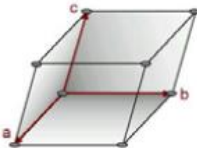
Sistema	Relaciones entre los parámetros	Redes de Bravais	Símbolo de la Red
Cúbico	$a=b=c, \alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Simple	P
		Centrado en cuerpo	I
		Centrado en caras	F
Tetragonal	$a=b \neq c, \alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	Simple	P
		Centrado en cuerpo	I
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c, \alpha=\beta=\gamma=90^\circ$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



Estos sistemas cristalinos están dispuestos en 14 tipos de redes, mejor conocidas como las redes de Bravais. En 1848, el francés A. Bravais demostró que sólo era posible la formación de 14 redes de traslación tridimensional y homogénea, compatibles con las características de simetría de cada sistema cristalino, es decir, que solo hay 14 posibilidades de asociar átomos, iones o moléculas para formar un cristal, tal como se observa en la Tabla VII. La combinación de las distintas operaciones de simetría da origen a 32 grupos puntuales que al ser combinados con las 14 redes de Bravais, originan 230 grupos espaciales en los cuales un material puede cristalizar.

Tabla VII. Las 14 redes de Bravais

Sistema Cristalográfico	Redes de Bravais
Cúbico	  
Tetragonal	 
Ortorrómbico	   

Sistema Cristalográfico	Redes de Bravais
Romboédrico (trigonal)	 R
Hexagonal	 P
Monoclónico	 P  C
Triclínico	 P

III.3 Fenómeno de Difracción

Los rayos-X fueron descubiertos por W. C. Röntgen en 1895, cuando realizaba ensayos con la luminosidad producida por algunas sustancias químicas, mediante el uso de un tubo de rayos catódicos y son ondas electromagnéticas de longitudes de onda en el rango de 0,1 a 100^{-10} m. Se producen cuando los electrones que se mueven rápidamente bajo la influencia de un voltaje acelerador, golpean un sólido metálico y su energía cinética se transforma en radiación de alta energía.



La difracción es un fenómeno netamente ondulatorio, que conlleva a la generación de interferencias constructivas entre las ondas que han sido dispersadas por un medio³. Max von Laue fue una de las primeras personas en describir el fenómeno de la difracción de rayos-X. Von Laue consideró una línea de átomos separados por una distancia d , a los cuales se les hace incidir un haz de rayos-X a un ángulo θ , entonces cada uno de estos átomos comenzará a emitir radiación en forma de haces de ondas esféricas, tal como se muestra en la Figura 44. Las ondas de cada uno de los átomos, se expanden hasta que ocurre un fenómeno de interferencia entre ellas. Dicha interferencia será constructiva cuando dos frentes de onda tengan una diferencia de camino recorrido, igual a un número entero de longitudes de onda. Los ángulos de las ondas dispersadas dependerán sólo de las diferentes relaciones periódicas entre los átomos que conforman un cristal¹¹.

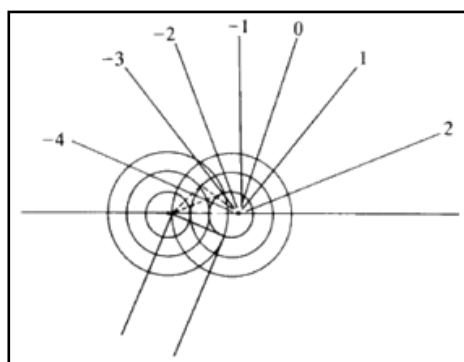


Figura 44. Expansión de un frente de ondas cuando un haz incide sobre átomos separados por una distancia d .

En 1913, W.H. Bragg y W.L. Bragg describieron la difracción de cristales de forma más simple, tomando en cuenta que el fenómeno de difracción puede ser descrito como una reflexión de planos en la red. De esta manera, pudieron deducir una expresión sencilla que explica dicho fenómeno.

Para esta deducción, los Bragg consideraron un haz de rayos-X que incide formando un ángulo θ sobre un conjunto de planos paralelos, los cuales están distanciados entre sí por una distancia interplanar d , ver Figura 45. Se considera además, electrones en los puntos B y D

los cuales son forzados a vibrar debido al campo del haz incidente, irradiando así en todas las direcciones¹⁰. Cuando los haces emergen con el mismo ángulo que el que forma el haz incidente con los planos, se puede considerar que estos son haces reflejados por los planos P1 y P2, obteniéndose un haz de máxima intensidad, cuando las ondas de los haces se encuentran en fase¹.

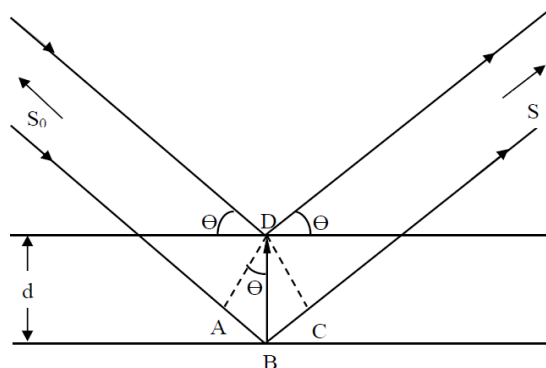


Figura 45. Reflexión de los rayos-X para dos planos en el cristal separados por una distancia d .

La interferencia constructiva entre las ondas dispersadas por los puntos de la red, da lugar a la aparición de haces de rayos-X difractados, sólo cuando los ángulos de incidencia satisfacen la ecuación de Bragg, la cual, es la ecuación fundamental de la difracción de rayos-X.

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Ecuación 1

Donde:

- n es un número entero.
- λ es la longitud de onda de los rayos X.
- d es la distancia entre los planos de la red cristalina.
- θ es el ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión.

Cuando un haz de rayos-X con una longitud de onda λ incide sobre un cristal, la mayoría de los fotones atraviesan los planos del cristal (separados por una distancia d) sin sufrir cambios



de dirección, pero una pequeña porción de éstos choca con los electrones de los átomos que constituyen los planos, por lo que son dispersados a determinados valores del ángulo θ . La resultante de las ondas difractadas, es una combinación de éstas con diferentes grados de interferencias constructivas y destructivas. El registro obtenido contiene información de los máximos de difracción y se le denominan patrón de difracción.

P.P. Ewald introdujo una interpretación del fenómeno de difracción en términos de la llamada red recíproca. Este concepto permite reemplazar el conjunto de planos del espacio real del cristal, visualizado por Bragg, por un punto de la red recíproca¹¹.

Si se considera ABC como el plano más cercano al origen, perteneciente a una familia hkl de espaciado d_{hkl} , tal como se muestra en la Figura 46, y se traza un vector normal a dicho plano hasta un punto recíproco P_{hkl} , se tiene que el vector recíproco σ_{hkl} se puede expresar como:

$$OP_{hkl} = K/ON = K/d_{hkl} = |\sigma_{hkl}| |\sigma_{hkl}| = 1/d_{hkl} \quad \text{Ecuación 2}$$

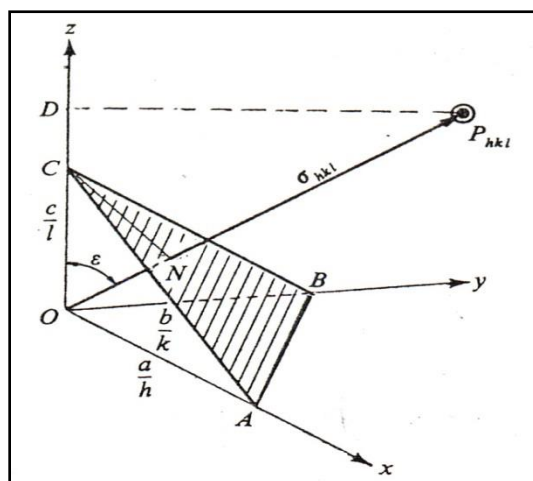


Figura 46. Definición del vector recíproco

Donde σ_{hkl} , es el vector recíproco que representa la característica más importante del plano (hkl) de la red real. Así, los parámetros de la celda unidad recíproca se designan

convencionalmente como $\mathbf{a}^*$, $\mathbf{b}^*$, $\mathbf{c}^*$, y son perpendiculares a los planos que representan los ejes directos $\mathbf{bc}$, $\mathbf{ac}$, $\mathbf{ab}$ respectivamente.

Ewald definió una esfera imaginaria conocida como esfera de reflexión, cuyo diámetro es $2/\lambda$, tal como se muestra en la Figura 47, donde la radiación primaria S_0 , incide sobre un cristal situado en el centro de la esfera C y como el cateto OP tiene una magnitud $1/d_{hkl}$ que representará al vector recíproco σ_{hkl} . El rayo difractado S , habrá de tener necesariamente la dirección que señala el radio CP , dibujado hasta el extremo P del vector σ_{hkl} , en cuyo caso es 2θ el ángulo que forman S y S_0 , verificándose la condición de difracción de Bragg. El punto P es por definición el punto recíproco del plano hkl . Estas consideraciones le permitieron a Ewald establecer que para que cualquier plano hkl difracte los rayos-X, su orientación respecto al haz incidente ha de ser tal, que su punto recíproco está situado en la superficie de la esfera de reflexión^{7,10}.

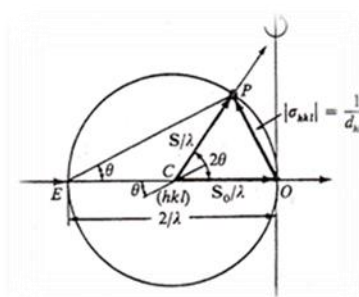


Figura 47. Esfera de reflexión

III.4 Difracción de Rayos-X por un Cristal

Cuando se hace incidir un haz de rayos-X sobre un cristal, la resultante de las ondas difractadas por un determinado conjunto de planos (hkl), a un determinado ángulo (θ_{hkl}), es una combinación particular de ondas producidas por diferentes átomos con distintos grados de interferencia constructiva y destructiva en esa dirección¹⁴. A esta resultante se le llama factor de estructura y se simboliza $F(hkl)$. Cada una de estas ondas difractadas tiene una amplitud proporcional al factor de dispersión (f_n) de cada uno de los átomos que forman parte



del material y una fase ϕ_n , respecto a las ondas difractadas por un átomo hipotético situado en el origen de la celda unidad¹⁵. Matemáticamente ello corresponde a:

$$F(hkl) = \sum f_n e^{i\phi_n} \quad \text{Ecuación 3}$$

Puede demostrarse que la fase ϕ_n de las ondas difractadas en dirección del punto de la red recíproca (hkl) por un átomo $\mathbf{n}$ situado en la red recíproca x, y, z en la celda unidad, es $2\pi(hx+ky+lz)$ radianes, respecto a la fase de ondas difractadas en la primera dirección por un átomo situado en el origen de la celda. Por esto la ecuación anterior se puede escribir como:

$$F(hkl) = \sum f_n e^{2\pi i(hx+ky+lz)} \quad \text{Ecuación 4}$$

Por otra parte, la distribución de electrones alrededor de un átomo puede ser descrita matemáticamente por la función de densidad electrónica, $\delta(\mathbf{r})$. Como el máximo de esta función se asocia con las posiciones atómicas, su distribución en el espacio tridimensional describe la estructura de un dado material. En virtud de la periodicidad de la estructura cristalina, evidenciada con la existencia de una celda unidad capaz de reproducir por simple traslación, toda la estructura de un cristal; la función de densidad electrónica $\delta(\mathbf{r})$ ó $\delta(x,y,z)$ es periódica. Por ello, esta función pudiera ser representada por una serie de Fourier tridimensional.

$$\delta(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx_j - jy_j - lz_j)} \quad \text{Ecuación 5}$$

Donde:

V = Volumen de la celda unidad

$F(hkl)$ = Factor de estructura



Como $F(hkl)$ es la transformada de Fourier de la función densidad electrónica $\delta(x,y,z)$, se puede escribir de la siguiente manera:

$$F(hkl) = \iiint \delta(hkl) e^{2\pi i(hx + ky + lz)} dV$$
Ecuación 6

Como se discutió anteriormente, en un experimento de difracción de rayos-X se puede medir la posición de los máximos de difracción, la forma de esos máximos y sus intensidades. Dado que la intensidad es proporcional a $|F|^2$, se puede obtener el módulo del factor de estructura. Sin embargo, las fases de las ondas difractadas no se pueden medir. Esto se debe a que no todas las ondas salen al mismo tiempo de los planos de donde son difractadas y la diferencia de tiempo es demasiado pequeña para ser medible. Si se pudiera medir la fase en un experimento de difracción, sólo sería necesario sustituir ese valor en la expresión matemática correspondiente y se obtendrían directamente los máximos de la función densidad electrónica $\delta(x,y,z)$. La imposibilidad de medir experimentalmente constituye el denominado problema de las fases^{7,14}.

Al no poder registrarse experimentalmente las fases de ondas difractadas, se utilizan metodologías con fundamentos teóricos para la determinación estructural de materiales cristalinos, entre estos están los llamados métodos directos.

III.5 Determinación y Refinamiento Estructural

La herramienta más ampliamente utilizada para la resolución de estructuras cristalinas son los métodos directos. El desarrollo matemático de estos métodos y su implementación práctica, requirió del esfuerzo de numerosos científicos. Las primeras relaciones matemáticas capaces de dar información acerca de las fases, fueron obtenidas en forma de inecuaciones por Karker y Kasper⁷ en 1948; más tarde Hauptman y Karle⁸ desarrollaron estas ecuaciones y establecieron los conceptos básicos y fundamentos probabilísticos de los métodos directos, con lo que se hicieron merecedores del Premio Nobel en Química en el año 1985.



Los métodos directos, son todos aquellos métodos que intentan derivar las fases de los factores de estructura, directamente de las amplitudes observadas a través de relaciones matemáticas. En general, la fase y la amplitud de una onda son cantidades diferentes, pero en el caso de la difracción de rayos-X, es posible relacionar estas dos cantidades considerando dos propiedades importantes de la función de la densidad electrónica:

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

En la actualidad, existen aplicaciones altamente automatizadas para la implementación de los métodos directos, siendo uno de ellos el programa SHELX¹². A su vez, este programa se complementa con varios programas ejecutables, entre los que se encuentra el programa SHELXS, el cual ejecuta la rutina de solución de la estructura por métodos directos. El archivo de instrucción requiere de las líneas de comandos señaladas en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Líneas de comandos para el programa SHELXS

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

Los modelos obtenidos en la determinación estructural representan una primera aproximación de la estructura real. Esta primera aproximación obtenida debe ser ajustada de manera tal que nuestro modelo concuerde con los datos experimentales, es decir con las intensidades medidas durante el experimento de difracción.

El método utilizado en Cristalografía para el ajuste del modelo, es el método de los mínimos cuadrados⁶. Si se tiene un modelo conteniendo un conjunto de parámetros a partir de los cuales se puede derivar una serie de valores (F_c), estos valores calculados, son comparados con un conjunto de observaciones experimentales (F_o). En el refinamiento estructural se busca un conjunto de parámetros que describan el modelo y que el conjunto de valores (F_c) que se calculen a partir de éstos, se ajusten mejor al conjunto de observaciones experimentales (F_o).

Por lo tanto, la cantidad que comúnmente se minimiza por un refinamiento de mínimos cuadrados es:

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o|^2 - |kF_c|^2)^2 \quad \text{Ecuación 7}$$

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

El programa SHELX, utiliza una función de peso estadístico que está dada por la Ecuación 8; en esta ecuación, σ es el vector de cualquier punto o nodo de la red recíproca, a y b son los ejes que definen la red recíproca.

$$W_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2 (F_o^2) + (aP^2) + (bP)} \quad \text{Ecuación 8}$$

Donde:



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

Ecuación 9

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

$$R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

Ecuación 10

$$wR = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i w_i (F_o^2)} \right\}^{1/2}$$

Ecuación 11

También se puede evaluar una medida de la unidad de la bondad de ajuste (*goof* ó *S*) que está dada por la Ecuación 12:

$$Goof = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$$

Ecuación 12

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



Se considera que los valores para $R1$ menores a 0,10, para wR , tres veces el valor de $R1$ y S cercano a la unidad, son indicadores de que la estructura está resuelta correctamente.

Dentro de SHELX-97¹², el programa SHELXL se encarga de ejecutar la rutina de refinamiento de la estructura por mínimos cuadrados. El archivo de instrucciones requiere de las líneas de comandos que se señalan en la Tabla IX.

Tabla IX. Líneas de comandos para el programa SHELXL

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

III.6 Análisis e Interpretación de los Resultados

Una vez obtenidos los resultados del refinamiento estructural, se realiza el análisis final, el cual permite verificar el refinamiento realizado y estudiar distancias, ángulos, planos, ángulos de enlace y torsión, enlaces de hidrógeno inter e intra-molecular, etc. Para ello, se utiliza el programa PLATON¹³ y Mercury⁹.

La representación de la estructura se realiza con el programa DIAMOND 2.1²; a través de este programa se representa la estructura molecular, el contenido de la celda unidad, el empaquetamiento cristalino y los patrones de enlace de hidrógeno.

III.7 Técnica de Difracción de Rayos-X de Cristal Único

Existe una amplia variedad de métodos de difracción de rayos-X para el estudio de monocristales. Normalmente se examina la calidad del cristal, su simetría y el tamaño de su celda unidad, mediante técnicas fotográficas (Laue, Weisseberg, Precesión de Buerger, etc). Por otra parte, el registro de los datos de intensidad con los cuales se lleva a cabo la determinación y el refinamiento estructural, se realiza mediante un difractómetro controlado por computadora¹⁵.

En general, el procedimiento que se realiza para el análisis por difracción de rayos-X de monocristal, comprende varias etapas, las cuales se muestran a continuación.

III.7.1 Selección del Cristal

La calidad de los datos a obtener usando la técnica de monocristal o cristal único, dependerá de la calidad del cristal. Para determinar la calidad del cristal se hace uso de un microscopio óptico con luz polarizada.

El cristal apropiado para la caracterización, es aquel que no presente fisuras, conglomerados, incrustaciones de materiales extraños, etc. El tamaño apropiado del cristal debe estar entre un fragmento de 0,3-0,5mm (en su máxima dimensión). Además, con la ayuda del microscopio de luz polarizada, se pueden escoger aquellos 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 el cristal este maclado, es decir, hay una yuxtaposición de más de un cristal en la muestra analizada⁷. En la Figura 48, se muestran algunos cristales de buena y mala calidad.

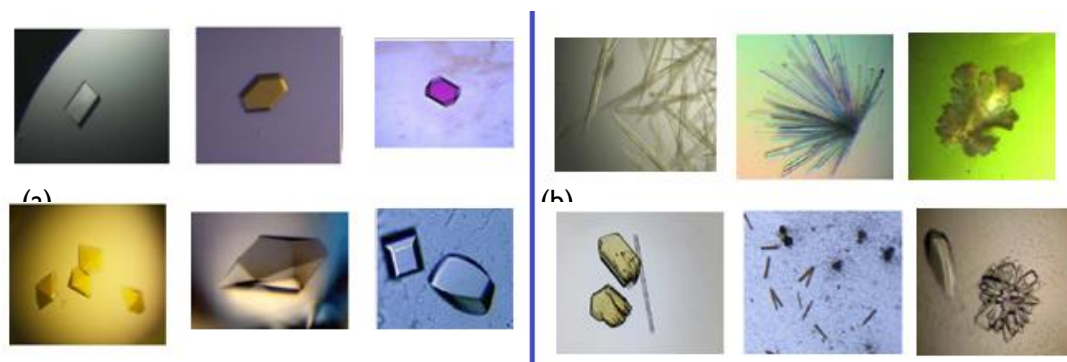


Figura 48. (a) Cristales de buena calidad para la técnica de cristal único. (b) Cristales de mala calidad.

Una vez seleccionado el cristal, se monta en una fibra de vidrio soportada por un cilindro de bronce. Luego se transfiere a una cabeza goniométrica, para ser colocado y alineado adecuadamente en el difractómetro.



Figura 49. Cabeza goniométrica.

III.7.2 Toma de Datos de Intensidad

Las intensidades de los máximos de difracción proporcionan información acerca del tipo de átomos que conforman el cristal, así como la disposición de éstos en el espacio tridimensional.

En un difractómetro convencional, cada uno de los planos hkl del cristal, se coloca en posición de difracción (condición de Bragg) en el plano ecuatorial del difractómetro, usando los cuatro grados de libertad del goniómetro (2θ , φ , χ y ω). Se registran secuencialmente una gran cantidad de reflexiones, precisando en cada una de ellas la posición (índices hkl) y la intensidad $I(hkl)$. El detector de área CCD (Charge-Coupled Device), permite registrar simultáneamente un número importante de reflexiones, lo que disminuye considerablemente el tiempo de registro de los datos de intensidad.



III.8 Referencias

1. Bragg, W. H. and Bragg, W. L., “The Reflection of X-rays by Crystals”. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A.* **88**, 428-438 (1913).
2. Brandenburg. K, “Diamond. Version 2.1e”. Crystal Impact GBR, Bonn, Germany. (2001).
3. Brown, F. “Física de los Sólidos, Cristales Iónicos, Vibraciones de las Redes e Imperfecciones”. *Reverté.* (1970).
4. Díaz, G. y Delgado, J. M. “Caracterización de Materiales Cristalinos Mediante Técnicas de Difracción de Rayos-X: Una Breve Introducción General”. *Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Laboratorio de Cristalografía.* (2004).
5. Díaz, G. y Delgado, J. M. “Simetría y Difracción en Cristales”. *Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Laboratorio de Cristalografía.* (2004).
6. Giacovazzo, C., Monaco, H., Viterbo, D., Gilli, G., Zanotti, G. and Catti, M. “Fundamentals of Crystallography, International Union of Crystallography”. *Oxford University Press.* (1992).
7. Karker, D. and Kasper, J.S. “Phases of Fourier Coefficients Directly from Crystal Diffraction Data”. *ActaCryst.* **1**, 70-75 (1948).
8. Karle, J. and Hauptman, H. “The Phases and Magnitudes of the Structure Factors”. *ActaCryst.***3**, 181-187 (1950).
9. MacRae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., ShieldsS, G. P. and Taylor, R. “Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structure” *J. Appl. Cryst.*, **39**: 453-457. (2006).
10. Polonio-Bermudez, J. “Métodos de Difracción de Rayos-X. Principios y Aplicaciones”. *Ediciones Pirámide S. A.* (1981).
11. Sands, D. “Introducción a la Cristalografía”. *Reverté S. A.* (1977).
12. Sheldrick , G. M., “SHELX-97 Manual: Program for Solution and Refinement of the Crystal Structures From Diffractometry Data”. University of Göttingen, Germany. (2002).



13. Spek, A. L. "Single-Crystal Structure Validation with the Program PLATON". *J. Appl. Cryst.* **36**, 7-13. (2003).
14. Stout, G. and Jensen, L. "X-ray Structure Determination: A Practical Guide". *John Willey & Sons.* (1989).
15. Willis, B. and Arndt, U. "Single Crystal Diffractometry". *Monografías en Física Cambridge.* (1966).



IV Síntesis y Caracterización del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-Aminopiridina (AF-4AP)

IV.1 Método de Síntesis

El cristal multicomponente Ftalato de 4-aminopiridina, se preparó disolviendo cantidades equimolares del ácido dicarboxílico (ácido ftálico, 2mmol) y la amina (4-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 beaker, se selló con papel parafinado y se dejó en reposo a temperatura ambiente hasta la aparición de cristales. La Figura 50 muestra el esquema de reacción para la formación del ftalato de 4-aminopiridina.

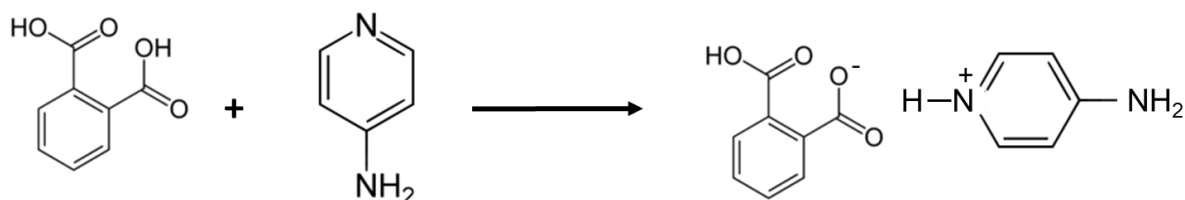


Figura 50. Esquema de reacción para la formación del cristal multicomponente AF-4AP.

IV.2 Caracterización por Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-aminopiridina

El espectro FT-IR del ftalato de 4-aminopiridina (Figura 51) se obtuvo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Serie: 1600, del Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, utilizando pastillas de KBr. La pastilla se preparó mezclando el compuesto (AF-4AP) con KBr en una proporción 1:100 en un mortero de ágata y luego se comprimió en una prensa hidráulica.

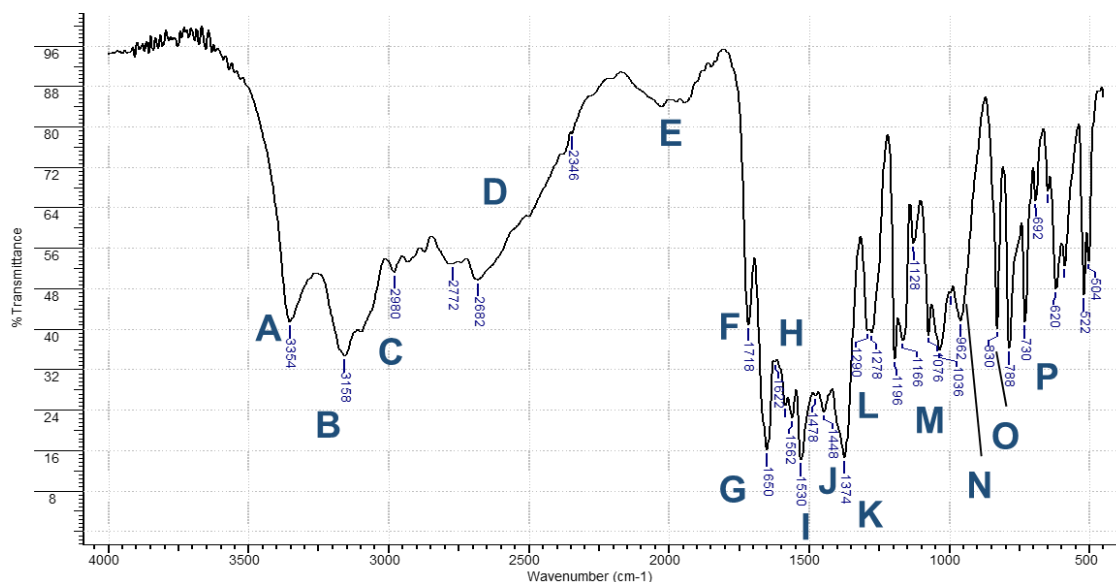


Figura 51. Espectro FT-IR del ftalato de 4-aminopiridina.

Las bandas de absorción de los grupos funcionales característicos del ftalato de 4-aminopiridina en el espectro de infrarrojo (Figura 51), se muestran en la Tabla X.

Tabla X. Bandas de absorción características del ftalato de 4-aminopiridina en el espectro FT-IR

Banda	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad	Tipo de Vibración
A	3354	<i>m</i>	$\nu (N - H)$
B	3158	<i>s</i>	$\nu (O - H)$
C	2980	<i>w</i>	$\nu (C - H)$
D	2800-2300	<i>m</i>	(Bandas de combinación) $= \underset{ }{N}^{+} - H$
E	2100-1800	<i>w</i>	
F	1718	<i>m</i>	$\delta (N - H)$
G	1650	<i>s</i>	$\nu (C = O)$
Banda	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad	Tipo de Vibración
H	1622	<i>s</i>	$\nu_a (C - O)$
I	1562 1530	<i>s</i>	$\nu (C - C)$

	1478		
J	1448	<i>m</i>	$\delta (O - H)$
K	1374	<i>s</i>	$\nu (C - O)$
L	1290 1278	<i>s</i>	$\delta (C - N)$
M	1196-1036	<i>m</i>	$\delta (C - H)$
N	962	<i>s</i>	$\gamma (O - H)$
O	830	<i>s</i>	$\gamma (N - H)$
P	788 730	<i>s</i>	$\gamma (C - H)$

En la Figura 51, se observa una absorción a 3350 cm^{-1} , que corresponde a una vibración de estiramiento N-H de amina primaria aromática; esta banda se ve desplazada ligeramente hacia menor frecuencia, con leve ensanchamiento, en relación al espectro de la 4-aminopiridina (Figura 53, 3438 cm^{-1} , 3304 cm^{-1}). Este efecto se atribuye a la posibilidad de formación de enlaces de hidrógeno, donde el grupo amino actúa como donador de hidrógeno y el grupo carboxilo actúa como aceptor de enlace de hidrógeno^{8,9}. El efecto de la presencia de enlaces de hidrógeno, se confirma por el hecho de que la banda de estiramiento asimétrico C=O del grupo ácido, está ligeramente desplazada a menor frecuencia (1650 cm^{-1}), con respecto a la misma absorción presente en el espectro del ácido ftálico (1701 cm^{-1}). Este efecto se extiende a todas las vibraciones características del ácido carboxílico donde las frecuencias de estiramiento y flexión O-H en el plano y fuera del plano, se ven desplazadas a frecuencias mayores ($\nu (O - H) = 3158\text{ cm}^{-1}$; $\delta (O - H) = 1448\text{ cm}^{-1}$; $\gamma (O - H) = 962\text{ cm}^{-1}$), en relación a las bandas respectivas para el ácido puro (Figura 52; $\nu (O - H) = 3084\text{ cm}^{-1}$; $\delta (O - H) = 1405\text{ cm}^{-1}$; $\gamma (O - H) = 906\text{ cm}^{-1}$). Asimismo, se observa un desplazamiento de las bandas de vibración del grupo amino ($\nu (C - N) = 1290 - 1278\text{ cm}^{-1}$; $\delta (N - H) = 1718\text{ cm}^{-1}$; $\gamma (N - H) = 830\text{ cm}^{-1}$), hacia frecuencias mayores respecto a la 4-aminopiridina (Figura 53; $\nu (C - N) = 1221\text{ cm}^{-1}$; $\delta (N - H) = 1649\text{ cm}^{-1}$; $\gamma (N - H) = 824\text{ cm}^{-1}$).



La aparición de dos bandas en 1622 cm^{-1} y 1374 cm^{-1} en el espectro del producto sintetizado, sugiere la formación de un nuevo enlace; dado que dichas bandas están ausentes en los espectros de los compuestos a partir de los cuales se sintetizó el cristal, reportados en la bibliografía⁶. En la literatura se reporta^{1,7,8} que las mencionadas bandas, son características de la vibración de estiramiento C-O del ion carboxilato. El ion carboxilato tiene dos enlaces C-O fuertemente acoplados con longitud de enlace intermedia entre C=O y C-O, que dan origen a una banda de estiramiento asimétrico (1622 cm^{-1}) y a una banda de estiramiento simétrico (1374 cm^{-1}).

Adicionalmente, se observa la presencia de las absorciones características de los grupos aromáticos, identificadas en los espectros FT-IR de los compuestos formadores del cristal, reportados en la bibliografía⁶.

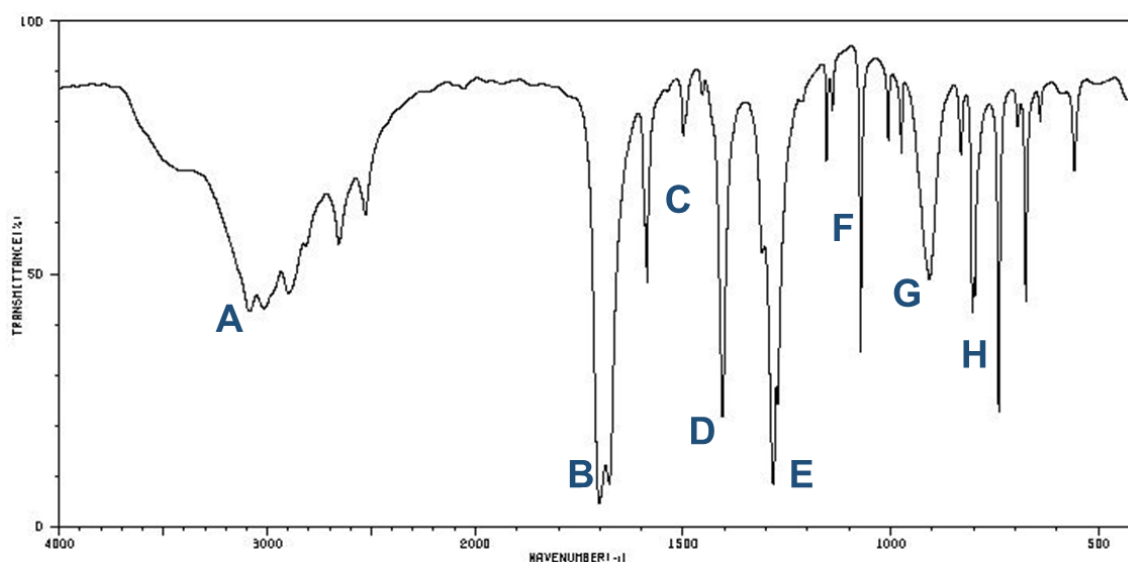


Figura 52. Espectro FT-IR reportado del ácido ftálico.

Las bandas de absorción en el espectro de infrarrojo de los grupos funcionales característicos^{1,7} del ácido ftálico (Figura 52) se muestran en la Tabla XI.

Tabla XI. Bandas de absorción características del espectro FT-IR del Ácido Ftálico

Banda	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad	Tipo de Vibración
-------	---------------------------------	------------	-------------------



A	3084	<i>m</i>	$\nu (O - H)$
B	1701	<i>s</i>	$\nu_a (C = O)$
C	1587 1499	<i>m</i> <i>w</i>	$\nu (C - C)$ (anillo aromático)
D	1405	<i>s</i>	$\delta (O - H)$
E	1283 1273	<i>s</i> (doblete)	$\nu (C - O)$
F	1141 1073 1006 974	<i>w</i> <i>m</i> <i>w</i> <i>w</i> <i>s</i>	$\delta (C - H)$ (anillo aromático)
G	906	<i>m</i>	$\gamma (O - H)$
H	804 790	<i>m</i> <i>s</i>	$\gamma (C - H)$ (anillo aromático)

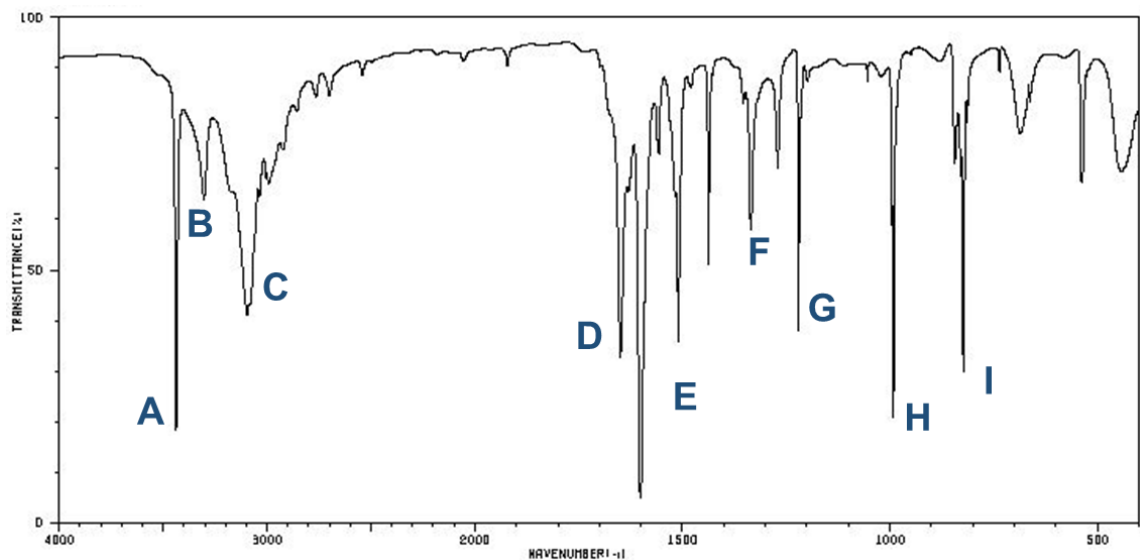


Figura 53. Espectro FT-IR reportado para la 4-aminopiridina.

Las bandas de absorción en el espectro de infrarrojo de los grupos funcionales característicos^{2,3} de la 4-aminopiridina (Figura 53) se muestran en la Tabla XII.

Tabla XII. Bandas de absorción características del espectro FT-IR de la 4-aminopiridina

Banda	Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad	Tipo de Vibración
A	3438	s	ν (N – H)
B	3304	w	ν_a (N – H)
C	3082 3037	m w	ν (C – H) (anillo aromático)
D	1649	s	δ (N – H)
E	1601 1511 1438	s m m	ν (C – C) (anillo aromático)
F	1354 1336 1271	w m m	δ (C – H) (anillo aromático)
G	1221	s	ν (C – N)
H	992	s	γ (C – H)
I	824	s	γ (N – H)

IV.3 Análisis Termogravimétrico (TGA) del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-aminopiridina

El análisis termogravimétrico fue realizado con el equipo PerkinElmer del Grupo de Polímeros de la Facultad de Ciencias, ULA; el mismo fue ejecutado bajo un programa de calentamiento de 10 °C/min, con flujo de N₂ de 100 mL/min. La masa inicial de la muestra fue 4,672 mg del AF-4AP. Previamente, se efectuó una determinación del punto de fusión del cristal bajo estudio, en un fusiómetro digital Electrothermal serie 9100, perteneciente al Laboratorio de Docencia de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, ULA. La cual arrojó un rango de 186,7-187,4°C.

En la curva TGA (Figura 54) se observa que la descomposición térmica del cristal estudiado se lleva a cabo en dos etapas que aparecen superpuestas, una ocurre a 240°C y la otra a 290°C, con una pérdida de masa total igual al 98,572 % de la masa original. Esta curva confirma la

ausencia de moléculas de agua de cristalización, ya que no se registra pérdida de masa a 130°C.

En la Figura 55 se muestra la primera derivada (DTG) de la curva TGA, donde se observa la aparición de dos picos consecutivos, el primero a 240 °C y el segundo a 290 °C. Estos picos muestran la tasa de pérdida de masa, correspondiente a la evolución de dos procesos de descomposición, uno seguido del otro^{4,5}.

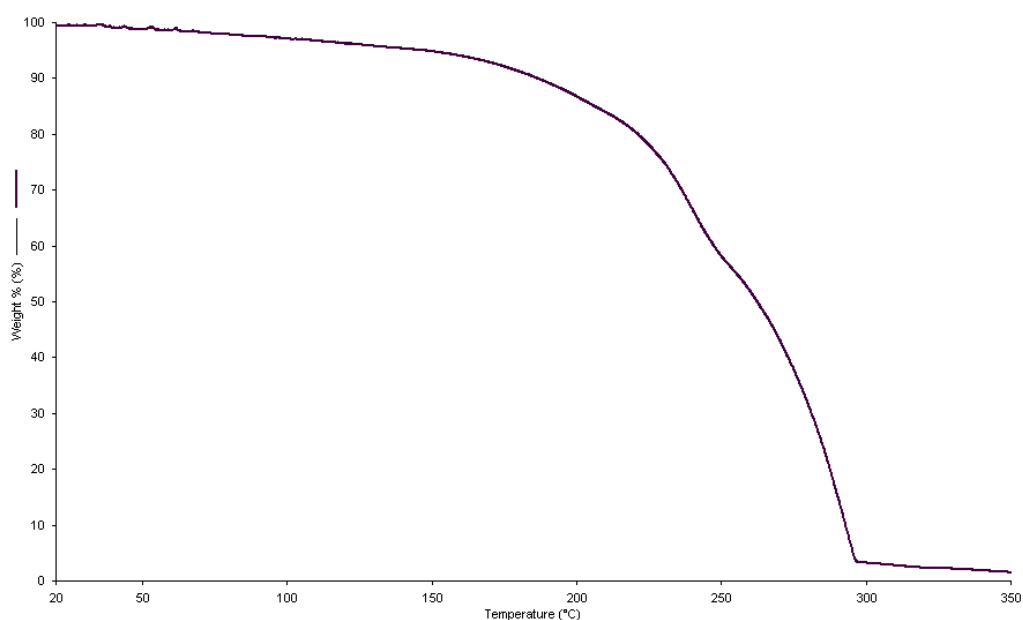


Figura 54. Curva TGA del ftalato de 4-aminopiridina.

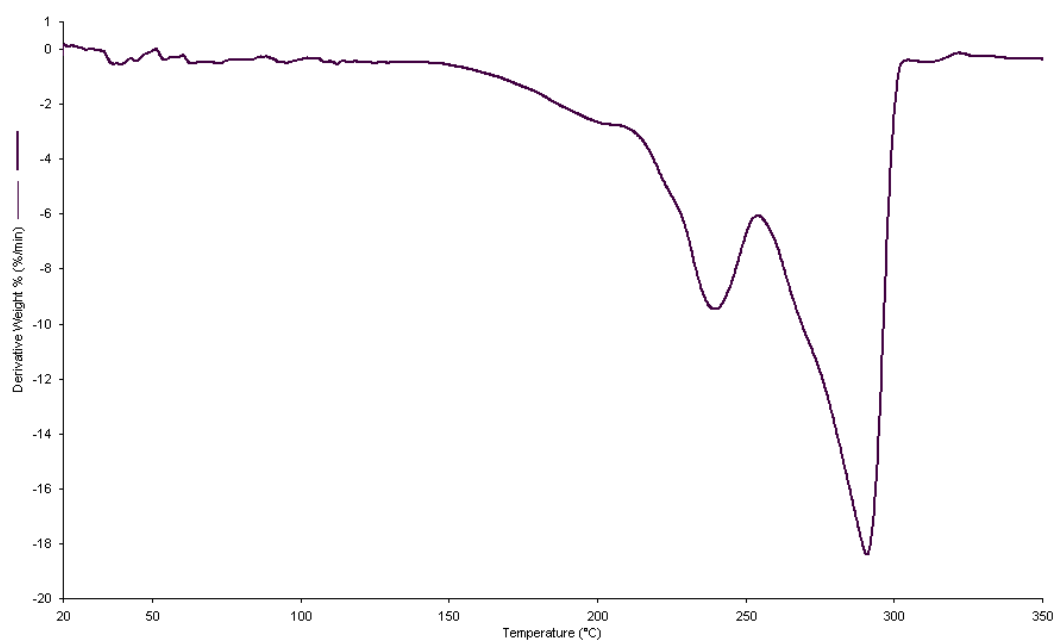


Figura 55. Curva DTG del ftalato de 4-aminopiridina.

IV.4 Referencias

1. Arenas, F. J. and Marcos, J. I. "Infrared and Raman Spectra of Phtalic, Isophtalic and Terephthalic acids". *Spectrochimica Acta*. **36A**, 1075-1081 (1980).
2. Arnaundov, M. G., Ivanova, B. B. and Dinkov, S. G. "A Reducing-difference IR-spectral Study of 4-aminopyridine". *Central European Journal of Chemistry*. **2(4)**, 589-897. (2004).
3. Arnaundov, M. G., Ivanova, B. B. and Dinkov, S. G. "A Solid-state Linear Dichroic Infrared Spectra of 4-aminopyridine". *Vibrational Spectroscopy*. **37**, 145-147. (2005).
4. Gabbott, P. "Principles and Applications of Thermal Analysis". *Blackell Publishing*. (2008).
5. Haines, P. J., "Principles of Thermal Analysis and Calorimetry". *Royal Society of Chemistry Paperbacks*. (2002).
6. Kinugasa S., Tanabe K. and Tamura T. "Spectral Datebase for Organic Compounds, SDBS". http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi. Fecha de Consulta: 29/05/2015.
7. Loring, J. S., Karlsson, M., Fawcett, W. R. and Casey, W. H. "Infrared Spectra of Phthalic Acid, The Hydrogen Phthalate Ion, and the Phthalate Ion in Aqueous Solution". *Spectrochimica Acta Part A*. **57**, 1635-1642. (2001).
8. Silverstein, R. M., Webster, F. X. and Kimle, D. J. "Spectrometric Identification of Organic Compounds". John Wiley & Sons. (2005).
9. Wade, L.G., "Química Orgánica". Pearson & Pentrice Hall, (2004).



V Caracterización Estructural del Cristal Multicomponente Ftalato de 4-Aminopiridina por Difracción de Rayos-X de Cristal Único

V.1 Selección del Cristal, Montaje y Toma de Datos de Monocristal del Ftalato de 4-Aminopiridina

Para el estudio de difracción de rayos-X del ftalato de 4-aminopiridina, se seleccionó el cristal que presentara las características adecuadas de tamaño y morfología, según lo descrito en la sección III.7.1 del Capítulo III, utilizando un microscopio de luz polarizada marca NIKON, modelo SMZ-U (Zoom 1:10), perteneciente al Laboratorio de Cristalografía-ULA, tomando en cuenta la homogeneidad del material cristalino obtenido (sin maclas e incrustaciones), uniformidad, tamaño y comportamiento con la luz polarizada. El cristal seleccionado se montó en el extremo de una fibra de vidrio, situada dentro de un cilindro de bronce perforado de unos 15 mm de alto por 2 mm de ancho. A continuación, se ubicó el cilindro de bronce junto con el cristal en una cabeza goniométrica, la cual a su vez se dispuso en el centro óptico del goniómetro de cuatro círculos del Difractómetro APEX II, del Laboratorio de Difracción y Fluorescencia de Rayos-X de la Unidad de Caracterización y Estructura de Materiales, del Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT), donde se realizó la toma de los datos de intensidad.

Tabla XIII. Datos Cristalográficos y Condiciones Experimentales del Estudio de Difracción de Rayos-X de Monocristal del Ftalato de 4-aminopiridina

Fórmula Química	$(C_8H_5O_4)^-(C_5H_7N_2)^+$
Peso Fórmula (g/mol)	260.25
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
a (Å)	5.3564(9)
b (Å)	8.2409(15)
c (Å)	27.426(6)
V (Å³)	1210.6(4)



Z	4
d (calc) (g/cm^3)	1.428
μ (MoKα) (mm^{-1})	0.108
Temperatura (K)	296
Radiación MoKα (Å)	0.71073
$\theta_{min-max}$ (°)	2.6 - 27.5
Reflexiones Únicas	2711
Reflexiones Totales	5930
R(int)	0.064
Reflexiones Observadas [$I > 2.0 \sigma(I)$]	1226

V.2 Determinación y Refinamiento de la Estructura Cristalina del Ftalato de 4-aminopiridina

La determinación estructural del ftalato de 4-aminopiridina, se realizó por medio de métodos directos, utilizando el programa SHELXS⁶. Para el refinamiento estructural se empleó el método de los mínimos cuadrados, utilizando el programa SHELXL, de la siguiente manera:

- En el primer ciclo se refinaron las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de temperaturas isotrópicas.
- Se analizaron las distancias y ángulos de enlaces para identificar los átomos en la unidad asimétrica y se designaron como nitrógeno, oxígeno o carbono.
- Se realizó el refinamiento de los parámetros anisotrópicos utilizando el comando ANIS.
- Se determinaron las posiciones de los átomos de hidrógeno, utilizando la instrucción adecuada para cada grupo como se indica en la Tabla XIV.
- Finalmente se refinó el factor de escalas de pesos.

Tabla XIV. Comandos para la asignación de los átomos de hidrógeno correspondientes a cada grupo

Instrucción	Grupo
-------------	-------



HFIX 43	$H - C_{(sp^2)}$ $H - N_{(sp^2)}$
HFIX 83	$H - O$
HFIX93	$H_2 - N$

El refinamiento del modelo convergió en los valores de los factores de confiabilidad expresados en la Tabla XV, los cuales permiten afirmar que el modelo concuerda muy bien con la estructura real.

Tabla XV. Factores de Confiabilidad obtenidos al finalizar el Refinamiento Estructural del ftalato de 4-aminopiridina

$R_1 = 0.0543$	$R_1 = \frac{\sum F_o - F_c }{\sum F_o }$
$wR_2 = 0.1495$	$wR_2 = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w_i (F_o^2)} \right\}^{1/2}$
$S = 0.94$	$S = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$

En la Tabla XVI, se muestran las posiciones de los átomos no hidrógeno y los factores de desplazamiento isotrópico. La Tabla XVII, indica los factores de desplazamientos anisotrópicos.



Tabla XVI. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento isotrópicos de los átomos no hidrógeno del AF-4AP

Átomos AF	$X (\text{\AA})$	$Y (\text{\AA})$	$Z (\text{\AA})$	$U_{eq} (\text{\AA}^2)$
O1	0.5716(5)	0.8753(3)	0.08697(11)	0.0495(11)
O2	0.3561(6)	0.7961(4)	0.15030(11)	0.0583(12)
O3	1.2077(6)	1.1906(4)	0.10657(13)	0.0650(14)
O4	0.9253(6)	1.0422(4)	0.06950(12)	0.0670(12)
C1	0.5268(8)	0.8785(5)	0.13216(17)	0.0413(16)
C2	0.6784(7)	0.9819(5)	0.16747(14)	0.0313(12)
C3	0.5922(8)	0.9798(5)	0.21487(15)	0.0413(17)
C4	0.7004(8)	1.0678(5)	0.25185(16)	0.0493(17)
C5	0.9043(9)	1.1624(5)	0.24239(17)	0.0523(17)
C6	1.0009(8)	1.1650(5)	0.19521(17)	0.0463(17)
C7	0.8921(7)	1.0782(5)	0.15715(15)	0.0333(14)
C8	1.0196(9)	1.1053(5)	0.10818(19)	0.0467(17)
Átomos 4AP	$X (\text{\AA})$	$Y (\text{\AA})$	$Z (\text{\AA})$	$U_{eq} (\text{\AA}^2)$
N1	0.4888(6)	0.3501(4)	0.03145(13)	0.0463(12)
N2	1.0400(6)	0.6186(4)	0.09486(16)	0.0537(14)
C9	0.6680(8)	0.4392(4)	0.05200(15)	0.0343(16)
C10	0.6939(7)	0.4441(5)	0.10295(16)	0.0433(17)
C11	0.8803(9)	0.5342(5)	0.12298(17)	0.0507(17)
C12	1.0190(9)	0.6159(5)	0.04637(19)	0.0500(19)
C13	0.8396(8)	0.5297(4)	0.02363(16)	0.0413(16)

Tabla XVII. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no hidrógeno del AF-4AP

Átomos AF	$U_{(1,1)}$	$U_{(2,2)}$	$U_{(3,3)}$	$U_{(2,3)}$	$U_{(1,3)}$	$U_{(1,2)}$
O1	0.055(2)	0.058(2)	0.0356(18)	-0.0099(16)	-0.0037(14)	0.0025(14)
O2	0.052(2)	0.061(2)	0.062(2)	-0.0018(18)	-0.0010(17)	-0.0256(19)
O3	0.049(2)	0.063(2)	0.083(3)	0.011(2)	0.0192(18)	-0.0094(17)
O4	0.068(2)	0.086(2)	0.047(2)	0.005(2)	0.0145(18)	-0.0118(19)
C1	0.044(3)	0.033(2)	0.047(3)	-0.004(2)	-0.005(2)	0.006(2)
C2	0.027(2)	0.030(2)	0.037(2)	-0.0011(19)	0.0013(17)	-0.0023(19)
C3	0.046(3)	0.042(3)	0.036(3)	-0.002(2)	0.000(2)	-0.005(2)
C4	0.056(3)	0.054(3)	0.038(3)	-0.002(2)	0.010(2)	-0.003(3)
C5	0.055(3)	0.057(3)	0.045(3)	-0.008(3)	-0.007(2)	0.000(2)
C6	0.036(3)	0.041(3)	0.062(3)	0.003(2)	-0.002(2)	-0.005(2)
C7	0.032(2)	0.029(2)	0.039(3)	0.001(2)	0.0030(18)	-0.0006(19)
C8	0.049(3)	0.040(3)	0.051(3)	0.002(3)	0.003(2)	0.010(2)
Átomos 4AP	$U_{(1,1)}$	$U_{(2,2)}$	$U_{(3,3)}$	$U_{(2,3)}$	$U_{(1,3)}$	$U_{(1,2)}$
N1	0.046(2)	0.052(2)	0.041(2)	-0.0012(19)	-0.0046(18)	-0.0123(19)
N2	0.039(2)	0.043(2)	0.079(3)	-0.009(2)	-0.014(2)	-0.0044(18)
C9	0.037(3)	0.028(2)	0.038(3)	-0.002(2)	-0.0016(19)	0.007(2)
C10	0.045(3)	0.042(3)	0.043(3)	0.000(2)	0.001(2)	0.000(2)
C11	0.060(3)	0.047(3)	0.045(3)	-0.002(2)	-0.014(2)	0.007(3)
C12	0.048(3)	0.037(3)	0.065(4)	-0.003(3)	0.007(2)	0.000(2)



C13	0.048(3)	0.034(2)	0.042(3)	0.003(2)	0.003(2)	-0.002(2)
-----	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

V.3 Análisis de la Estructura Cristalina del Ftalato de 4-aminopiridina

El cristal multicomponente formado entre el ácido ftálico y la 4-aminopiridina, cristaliza en el sistema Ortorrómbico, grupo espacial $P2_12_12_1$ (N° 19). Su unidad asimétrica (Figura 56), está compuesta por una molécula de ácido ftálico que se encuentra en forma aniónica, con la carga negativa en resonancia sobre los átomos O1, C1 y O2; y una molécula de 4-aminopiridina en forma catiónica, con la carga positiva sobre el N2, por lo que la estructura es una sal molecular.

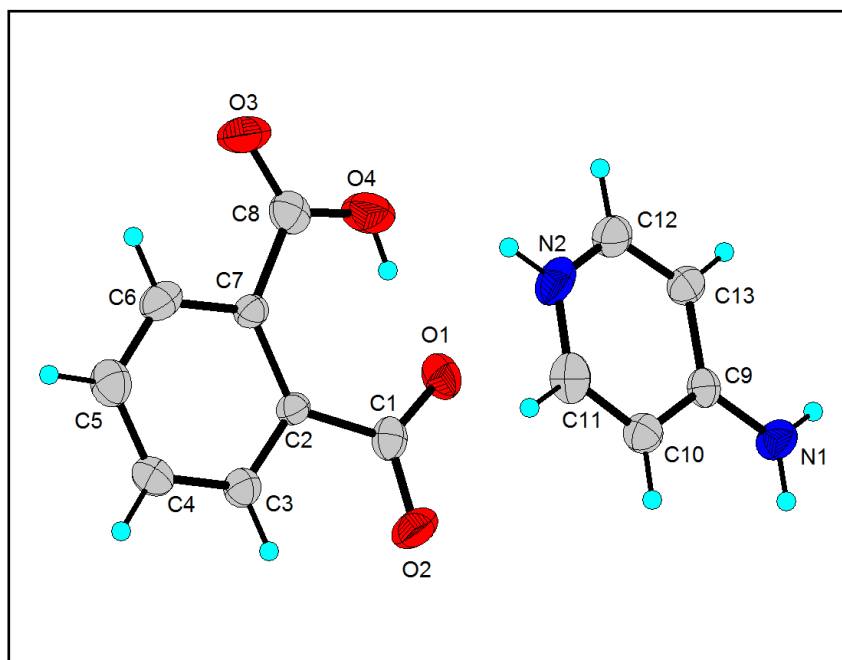


Figura 56. Unidad asimétrica y etiquetado de cada átomo para la sal ftalato de 4-aminopiridina.

Al analizar las distancias de enlaces entre los átomos O1-C1 (1.263 Å) y O2-C1 (1.243 Å), se observa que son muy similares, por lo que se corrobora la ausencia de un protón del grupo carboxilo y la presencia de la carga negativa en resonancia. Las distancias de enlace de la sal molecular AF-4AP, se muestran en la Tabla XVIII.

Tabla XVIII. Distancias de Enlace para la sal molecular AF-4AP

Tipo de Enlace (Molécula AF)	Distancia de enlace (Å)
O1---C1	1.263(6)
O2---C1	1.243(5)
O3---C8	1.229(6)
O4---C8	1.285(6)
C1---C2	1.524(6)
C2---C7	1.421(5)
C7---C8	1.523(7)
Tipo de Enlace (Molécula 4-AP)	Distancia de enlace (Å)
N1---C9	1.334(5)
N2---C11	1.346(6)
N2---C12	1.335(7)
C9---C10	1.405(6)
C9---C13	1.417(6)
C10---C11	1.360(6)
C12---C13	1.348(6)

Los ángulos de enlace de la sal molecular ftalato de 4-aminopiridina, se muestran en la Tabla XIX.



Tabla XIX. Ángulos de Enlace para la sal molecular AF-4AP

Tipo de Enlace (Molécula AF)	Ángulo de Enlace (°)
O1-C1-O2	121.4(4)
O1-C1-C2	122.3(4)
O2-C1-C2	116.3(4)
O3-C8-O4	121.6(5)
O3-C8-C7	118.9(4)
O4-C8-C7	119.5(4)
C8-O4-H4	109.00
Tipo de Enlace (Molécula 4-AP)	Ángulo de Enlace (°)
C11-N2-C12	120.6(4)
N2-C11-C10	121.2(4)
N2-C12-C13	122.0(4)
H1A-N1-H1B	120.00
C9-N1-H1A	120.00
C9-N1-H1B	120.00
N1-C9-C13	121.7(4)
N1-C9-C10	120.5(4)

V.4 Estudio del Patrón de Enlaces de Hidrógeno

La estructura del cristal multicomponente ftalato de 4-aminopiridina consiste en un ensamble iónico asistido por enlaces de hidrógeno del tipo N-H-O, en el que ocurre la transferencia de un protón del ácido ftálico al átomo de nitrógeno del anillo piridínico de la 4-aminopiridina. Los enlaces de hidrógeno están resumidos en la Tabla XX.

Tabla XX. Enlaces de Hidrógeno

Tipo de Enlace	Distancias (Å)			Ángulo (°)	Simetría
	X—H	H O	X---O		
N1 -- H1A O3	0.8600	2.0300	2.870(5)	164.00	$-1 + x, -1 + y, z$
N1 -- H1B O4	0.8600	2.1300	2.927(5)	153.00	$-1/2 + x, 3/2 - y, -z$
N2 -- H2 O2	0.8600	1.8600	2.705(5)	166.00	$1 + x, y, z$
O4 -- H4 O1	0.8200	1.5800	2.390(4)	172.00	.
C3 -- H3 O2	0.9300	2.2700	2.651(5)	104.00	.
C6 -- H6 O3	0.9300	2.3000	2.680(6)	104.00	.
C13 --H13 O1	0.9300	2.6000	3.370(5)	141.00	$1/2 + x, 3/2 - y, -z$

La molécula de ácido ftálico se encuentra ionizada, con la carga negativa en resonancia sobre los átomos O1, C1 y O2. El átomo de hidrógeno del grupo ácido se encuentra posicionado sobre el átomo O4, formando un enlace intramolecular con el O1, dicha interacción genera un patrón del tipo anillo que involucra 7 átomos en total, descrito con el grafo $S_1^1(7)$ (Figura 57). Además, existen interacciones intramoleculares con los átomos de hidrógeno del anillo aromático, debidas al efecto de la deslocalización de carga y la proximidad de los grupos.

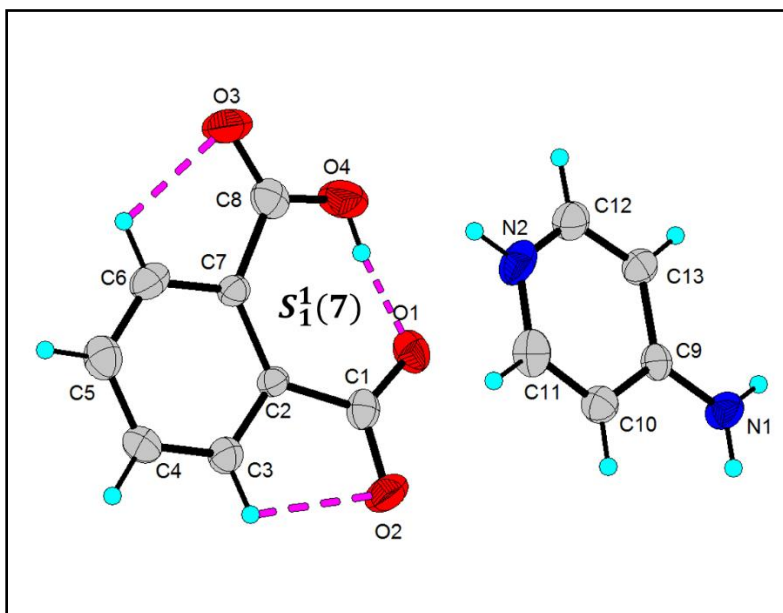


Figura 57. Representación de los enlaces intramoleculares presentes en el ion ftalato.

Los patrones de enlaces de hidrógeno del tipo N-H-O, están descritos por los grafos $C_2^2(6)$ y $C_2^2(13)$, que corresponden a cadenas formadas por 2 grupos donadores y 2 grupos aceptores involucrando un total de 6 y 13 átomos respectivamente, tal como se ilustra en la Figura 58.

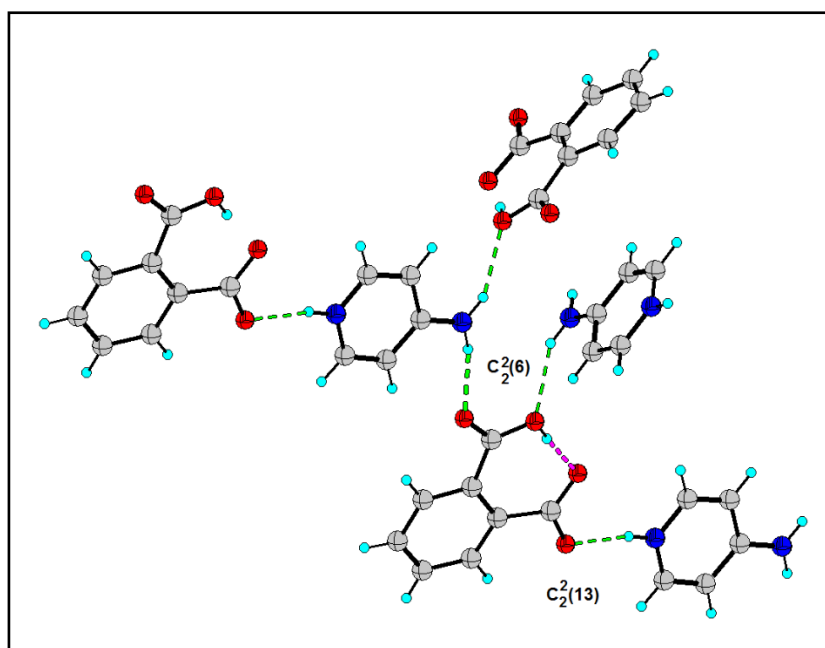


Figura 58. Representación de los patrones de enlaces de hidrógeno.

V.5 Estudio del Empaquetamiento en las Estructuras Cristalinas seleccionadas de la CSD

Con base en los resultados obtenidos de la búsqueda en la Base de Datos Estructurales de Cambridge (CSD), se tomaron las estructuras cristalinas de la 4-aminopiridina, el ácido ftálico y el maleato de 4-aminopiridina, con el propósito de estudiar los modos de empaque en los mismos. Como herramienta de trabajo, se utilizó el programa Diamond².

La estructura cristalina de la 4-aminopiridina se encuentra reportada en la CSD, con el código AMPYRE¹. El compuesto cristaliza en el sistema Ortorrómbico, grupo espacial $P2_12_12_1$ (N° 19), donde se observa la presencia de interacciones de carácter no covalente del tipo N-H-N, en la que el grupo amino actúa como donador de hidrógeno y el átomo de nitrógeno del anillo piridínico, actúa como aceptor.

Esta estructura está formada por cadenas infinitas paralelas entre sí (Figura 60), que se extienden a lo largo del eje c (Figura 61), exhibiendo un patrón de enlace de hidrógeno descrito por los grafos $C_2^2(6)$ y $C_2^2(13)$. Estos motivos representan la interacción entre 2 grupos donadores y 2 grupos aceptores de hidrógeno, involucrando un total de 6 átomos para el primer grafo y un total de 13 átomos para el segundo (Figura 59).

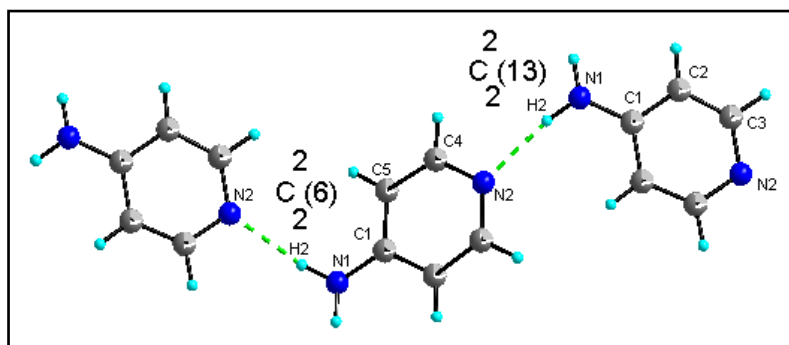


Figura 59. Patrón de enlaces de hidrógeno en la 4-aminopiridina descrito por los grafos $C_2^2(6)$ y $C_2^2(13)$.

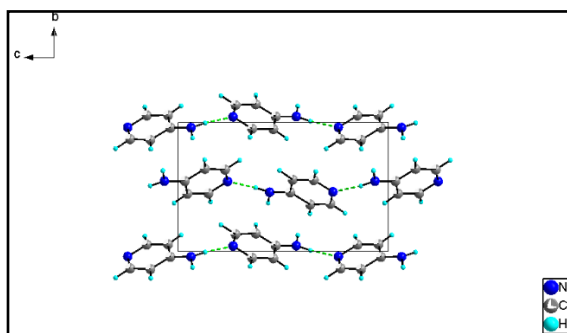


Figura 60. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje *a*.

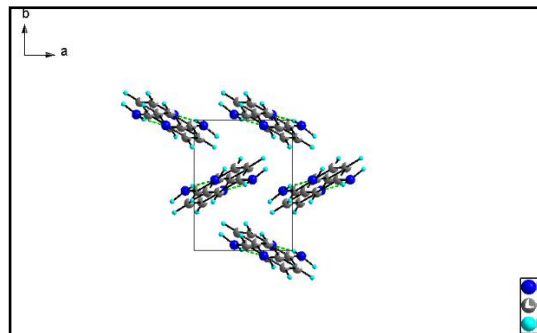


Figura 61. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje *c*.

Por su parte, la estructura cristalina del ácido ftálico reportada en la CSD, con el código PHTHAC³, cristaliza en el sistema Monoclínico, grupo espacial *C2/c* (N°15). La estructura está formada por interacciones del tipo O-H-O y corresponde al ensamble de homosintones diméricos ácido-ácido, formando un empaquetamiento de cadenas paralelas entre sí, en forma de zig-zag, que se extienden a lo largo del eje *c* (Figura 62).

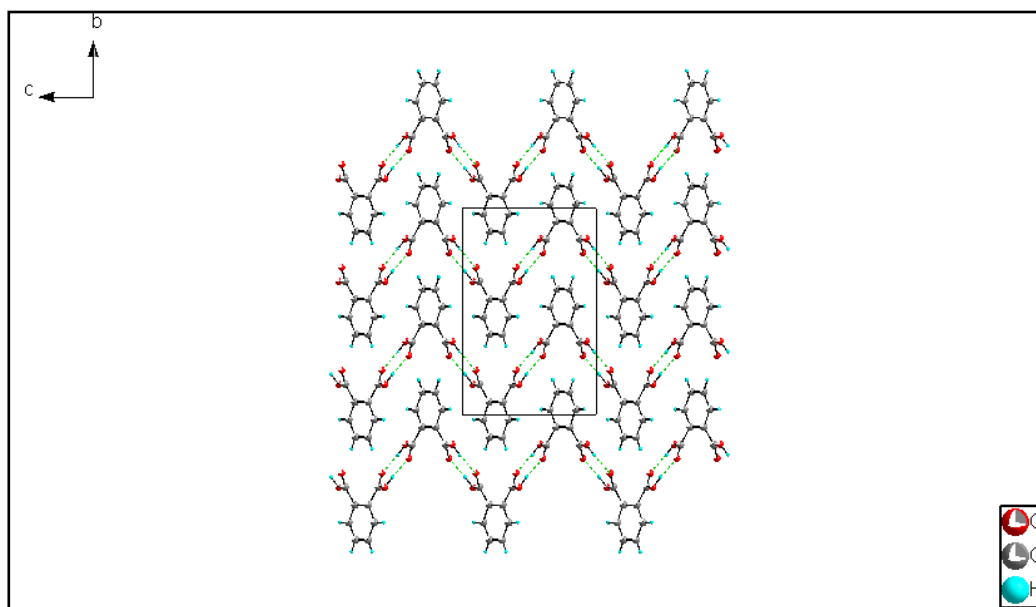


Figura 62. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje *a*.

El patrón de enlaces de hidrógeno en la estructura del ácido ftálico, está descrito por los grafos del tipo cadena $C_1^1(7)$ y $C_2^2(14)$, que corresponden a cadenas formadas por un grupo donador y un aceptor, involucrando un total de 7 átomos y cadenas formadas por dos donadores y dos aceptores involucrando un total de 14 átomos, respectivamente (Figura 63). Adicionalmente, se forman interacciones del tipo anillo, descritas por el grafo $R_2^2(8)$, donde intervienen dos átomos donadores y dos aceptores, generando un anillo de 8 miembros.

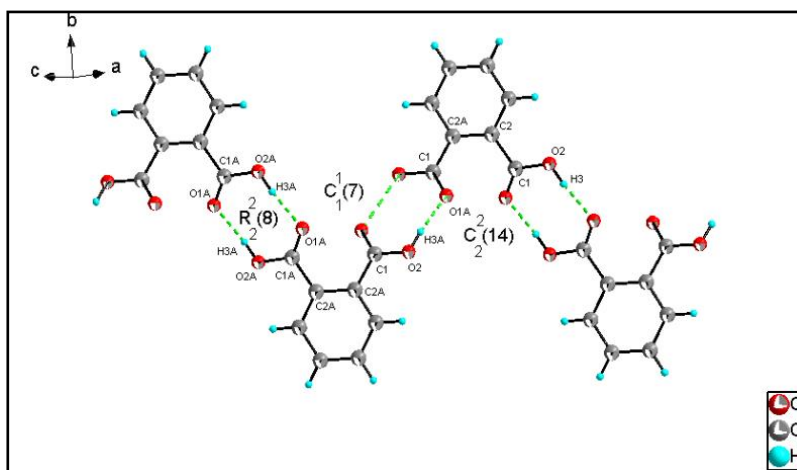


Figura 63. Patrón de enlaces de hidrógeno en el ácido ftálico descrito por los grafos $R_2^2(8)$, $C_1^1(7)$ y $C_2^2(14)$.

La estructura cristalina del cristal multicomponente ácido maleico:4-aminopiridina está reportada en la CSD, con el código EKEPEP⁴; el cual cristaliza en el sistema Monoclínico, grupo espacial $P2_1$ (Nº 4). Se encontró que la estructura cristalina consiste en un ensamble iónico asistido por enlaces de hidrógeno del tipo N-H-O, en el que ocurre la transferencia de un protón del ácido maleico al átomo de nitrógeno del anillo piridínico, formando un complejo neutro.

El empaquetamiento cristalino consiste de cadenas que se entrecruzan perpendicularmente, formando una red tridimensional (Figura 65, Figura 66). El patrón de enlaces de hidrógeno está descrito por los grafos tipo cadena $C_2^2(6)$ y $C_2^2(13)$, donde intervienen 2 grupos donadores y dos grupos aceptores, involucrando un total de 6 y 13 átomos respectivamente (Figura 64).

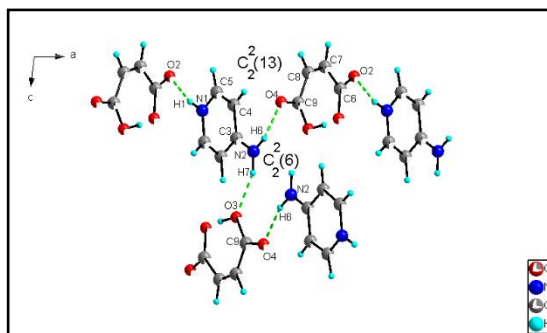


Figura 64. Patrón de enlaces de hidrógeno en el cristal multicomponente ácido maleico:4-aminopiridina.

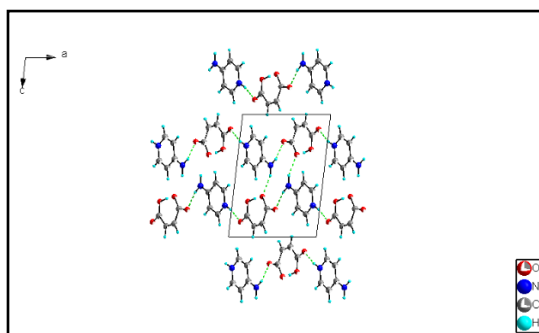


Figura 65. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje b.

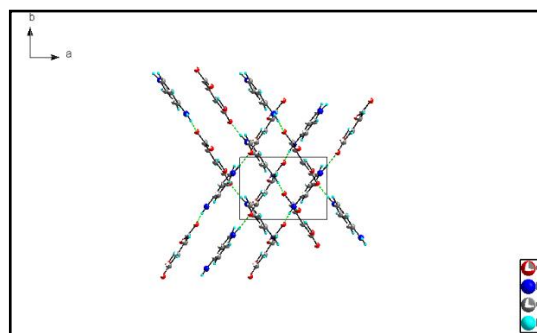


Figura 66. Empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje c.

V.6 Empaquetamiento Cristalino de la Sal Molecular Ftalato de 4-aminopiridina

Del estudio del empaquetamiento de la sal molecular ftalato de 4-aminopiridina, empleando como herramienta de trabajo el programa Diamond² -el cual arroja la representación espacial de la estructura cristalina- se desprende que este empaquetamiento está gobernado por dos tipos de interacción entre ambas entidades; la primera interacción es del tipo dímero ácido-amina y la segunda interacción ocurre entre el grupo carboxilato y el átomo de hidrógeno posicionado sobre el átomo de nitrógeno del anillo piridínico. Este tipo de interacción permite generar una red tridimensional que consiste de cadenas que se entrecruzan perpendicularmente entre sí, formando un enrejado altamente estable (Figura 67).

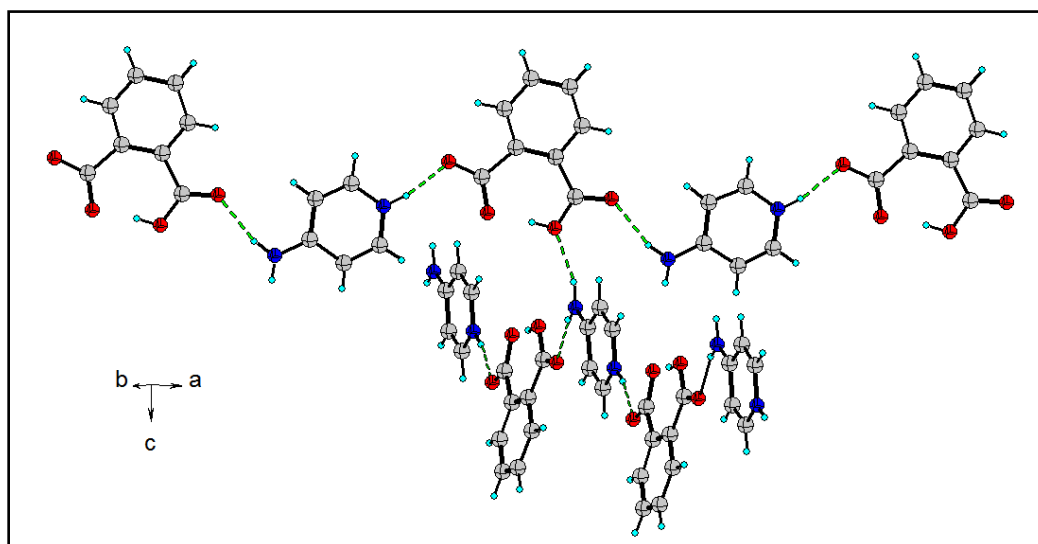


Figura 67. Representación del entrecruzamiento de cadenas perpendiculares en la sal molecular AF-4AP.

Este comportamiento ha sido observado en la estructura cristalina del maleato de 4-aminopiridina, el cual ya fue discutido en el aparte V.5, donde se genera una red tridimensional de cadenas entrecruzadas perpendicularmente entre sí.

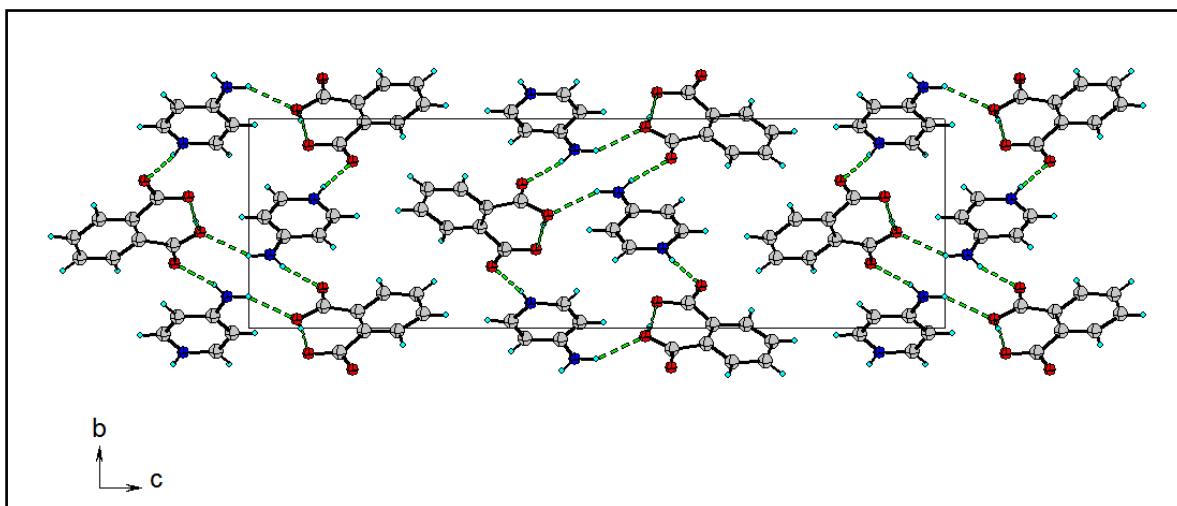


Figura 68. Empaquetamiento cristalino de la sal molecular AF-4AP visto a lo largo del eje *a*.

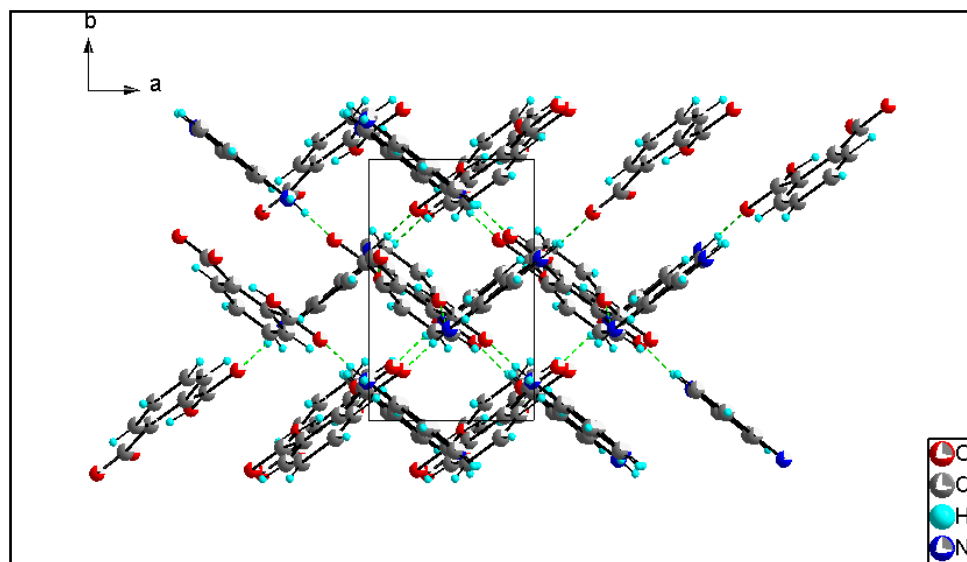


Figura 69. Empaquetamiento cristalino de la sal molecular AF-4AP visto a lo largo del eje *c*.

V.7 Referencias

1. Anderson, F. P., Gallagher, J. F., Kenny, P. T. and Lough, A. J. “Redetermination of para-aminopyridine (fampridine, EL-970) at 150 K”. *Acta Cryst.* **E61**, o1350 (2005).
2. Brandenburg, K, “Diamond. Version 2.1e”. Crystal Impact GBR, Bonn, Germany. (2001).
3. Kuppers, H. “Redeterminaton of Phthalic Acid”. *Cryst. Estruct. Commun.* 10, 989 (1981).
4. Lah, N. and Leban, I. “4-Aminopyridinium Hydrogen Maleate”. *Acta Cryst.* C59, o537 (2003).
5. MacRae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., ShieldsS, G. P. and Taylor, R. “Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structure” *J. Appl. Cryst.*, **39**: 453-457. (2006).
6. Sheldrick , G. M., “SHELX-97 Manual: Program for Solution and Refinement of the Crystal Structures From Diffractometry Data”. University of Göttingen, Germany. (2002).
7. Spek, A. L. “Single-Crystal Structure Validation with the Program PLATON”. *J .Appl. Cryst.* **36**, 7-13. (2003).



VI Conclusiones

1. Utilizando el método de síntesis propuesto, se obtuvo un Cristal Multicomponente, tomando como compuestos de partida el ácido ftálico y la 4-aminopiridina.
2. Con base en la regla de la diferencia del pK_a , para la predicción de la transferencia de protones en compuestos ácido-base, se calculó la diferencia entre los valores del pK_a de los compuestos formadores del cristal; obteniendo que para los mismos, existe la posibilidad de la transferencia del protón del ácido a la base, lo cual permite considerar la formación de una Sal Molecular.
3. El material obtenido se caracterizó con la determinación del punto de fusión, las técnicas de Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier, Análisis Termogravimétrico y Difracción de Rayos-X de Cristal Único, esta última para la determinación estructural.
4. Del estudio por Espectroscopía Infrarroja, se obtuvieron las señales características correspondientes a las frecuencias de vibración de los grupos funcionales presentes en el cristal sintetizado. Al comparar el espectro IR obtenido experimentalmente para el producto, con los espectros reportados de los compuestos formadores del cristal, se observó un desplazamiento de las bandas, acompañado de aumento o disminución de las intensidades; este efecto sugiere la formación de enlaces de hidrógeno. Adicionalmente, se observó la aparición de dos nuevas bandas en el espectro del producto obtenido, que indican la formación de un nuevo enlace, ya que dichas bandas están ausentes en los espectros de los compuestos a partir de los cuales se sintetizó el cristal, reportados en la bibliografía.
5. El Análisis Termogravimétrico, permitió corroborar la ausencia de moléculas de agua de cristalización, en la estructura del material sintetizado.



6. En el estudio por Difracción de Rayos-X, se encontró que el Cristal Multicomponente sintetizado, consiste en un arreglo supramolecular, cuya unidad asimétrica está compuesta de una molécula de ácido ftálico en forma aniónica y una molécula de 4-aminopiridina en forma catiónica; por lo que el cristal multicomponente ftalato de 4-aminopiridina, corresponde a una Sal Molecular.
7. La estructura supramolecular del cristal multicomponente ftalato de 4-aminopiridina, consiste en un ensamble iónico asistido por enlaces de hidrógeno del tipo N-H-O, en el cual ocurre la transferencia de un protón del ácido ftálico, al átomo de nitrógeno del anillo piridínico de la 4-aminopiridina.
8. El empaquetamiento cristalino, está gobernado por dos tipos de interacción entre ambas entidades; la primera interacción es del tipo dímero ácido-amina y la segunda interacción ocurre entre el grupo carboxilato y el átomo de hidrógeno posicionado sobre el átomo de nitrógeno del anillo piridínico. Este tipo de interacción permite generar una red tridimensional, la cual consiste de cadenas que se entrecruzan perpendicularmente entre sí, formando un enrejado altamente estable.

