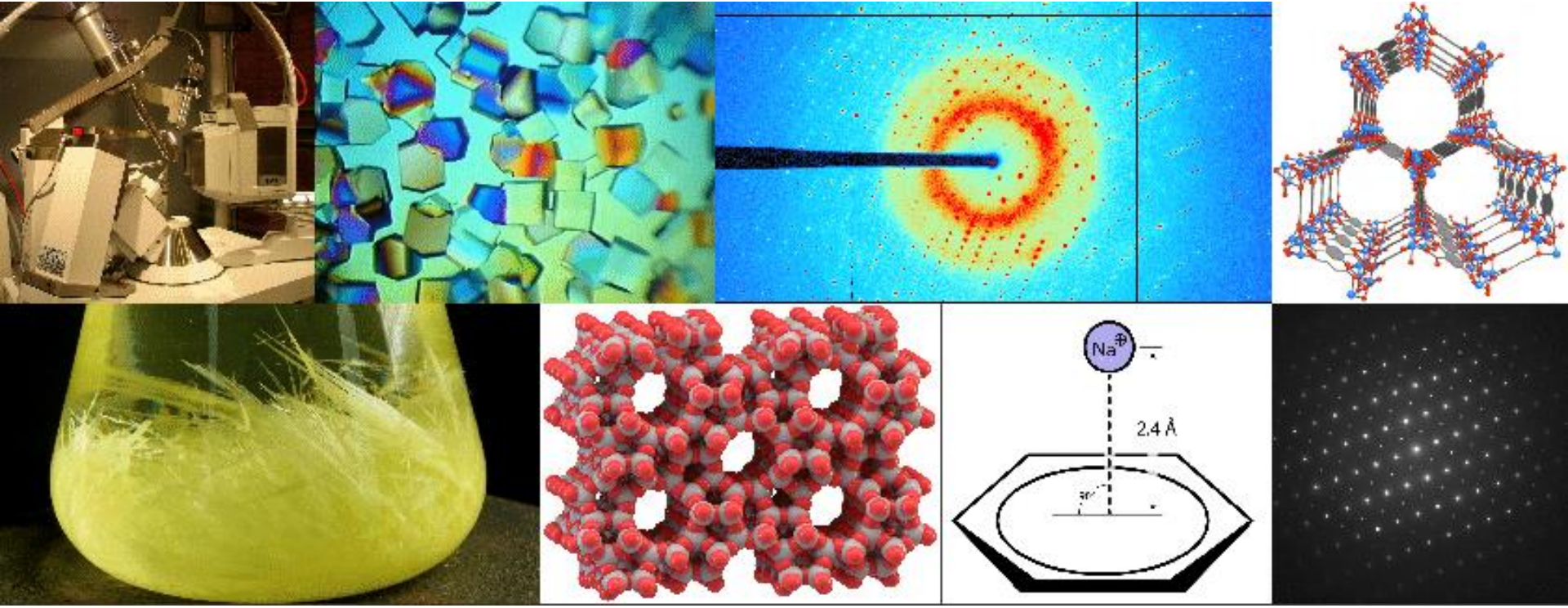
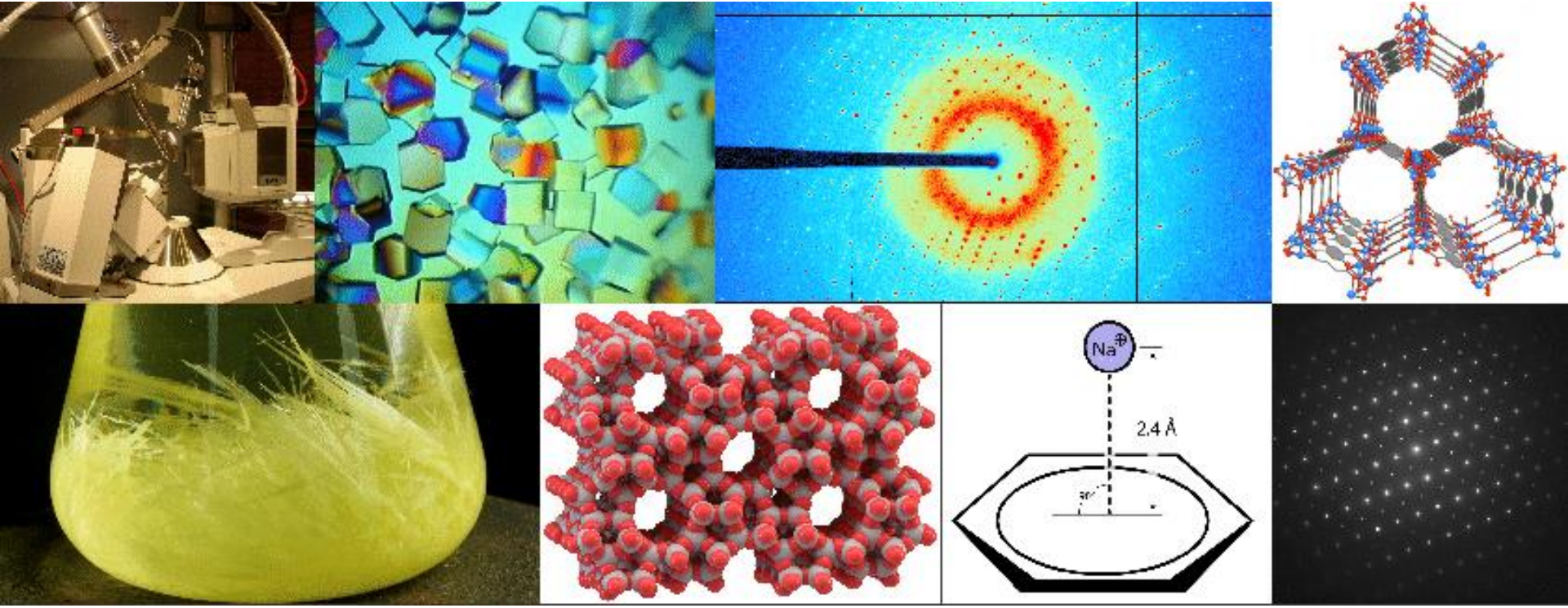


Programa de Actualización| ANUAL| 2018

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁLISIS DE PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALINOS: POLIMORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y SALES

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA



Programa de Actualización| Marzo - Abril| 2018

Módulo 1: Estructura molecular. Tipos de sólidos. Interacciones intermoleculares. Redes cristalinas, elementos y operaciones de simetría en sólidos cristalinos.

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA

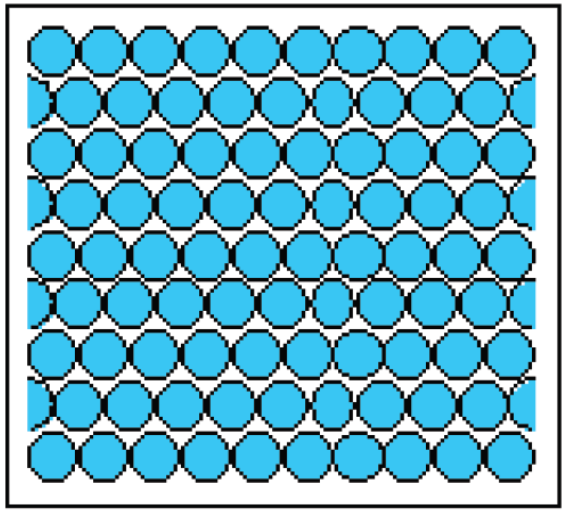
Estructura cristalina

¿Porqué es importante estudiar la estrcutura interna de los sólidos?

MOTIVACIÓN: Muchas de las **propiedades** de los materiales y compuestos químicos en general, son determinadas por la **disposición de los átomos en su estructura**. Esta disposición y la forma en la que están enlazados se denomina la **estructura cristalina**

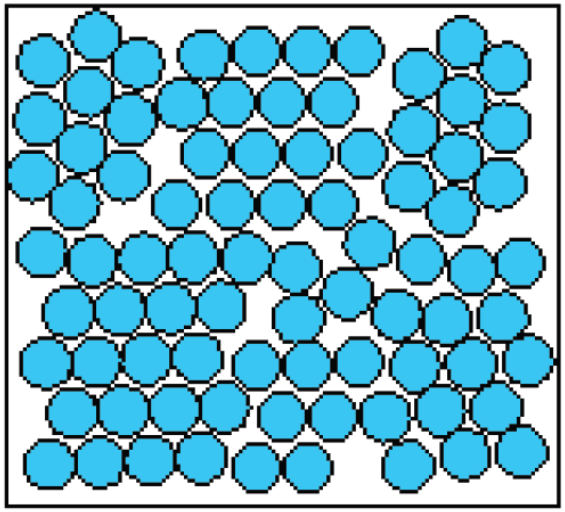
TIPO DE EMPAQUETAMIENTO EN SOLIDOS

MONOCRISTAL



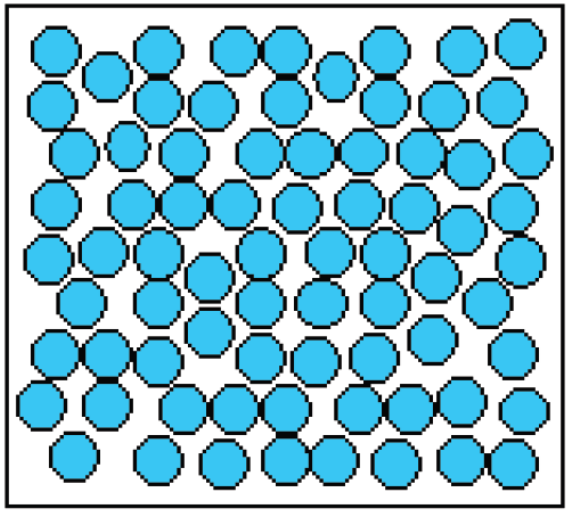
Empaquetamiento denso y regular

POLICRISTAL



Se observan dominios de empaquetamiento denso y de regular

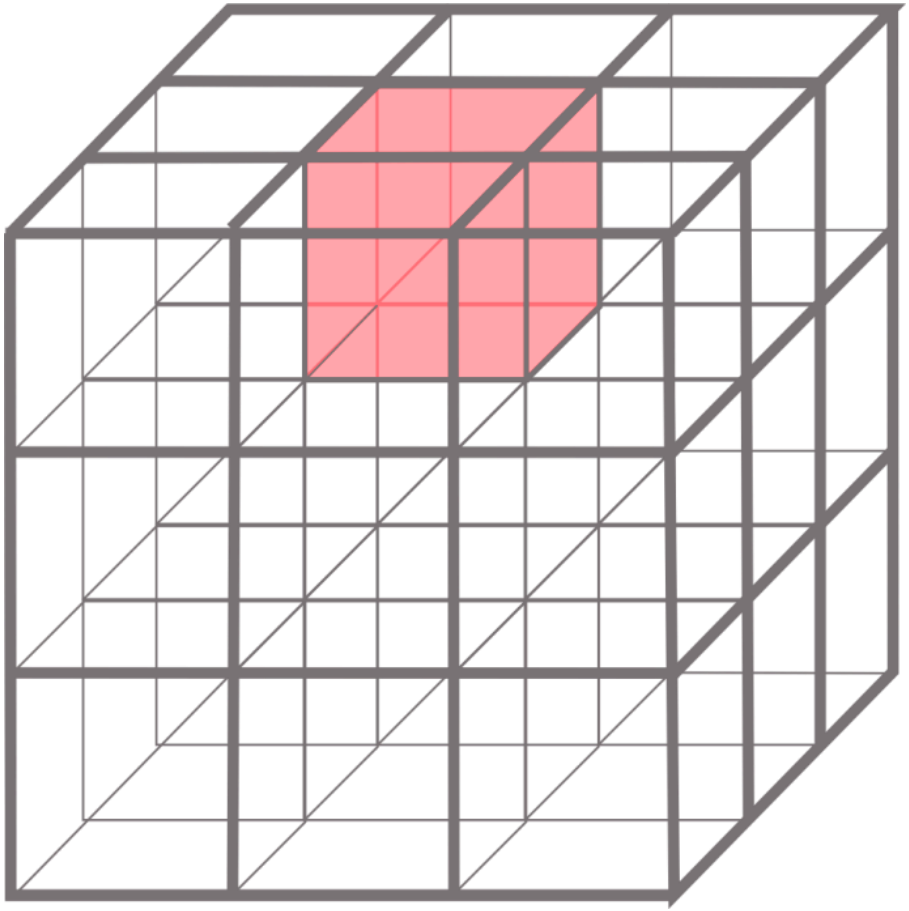
SOLIDO AMORFO



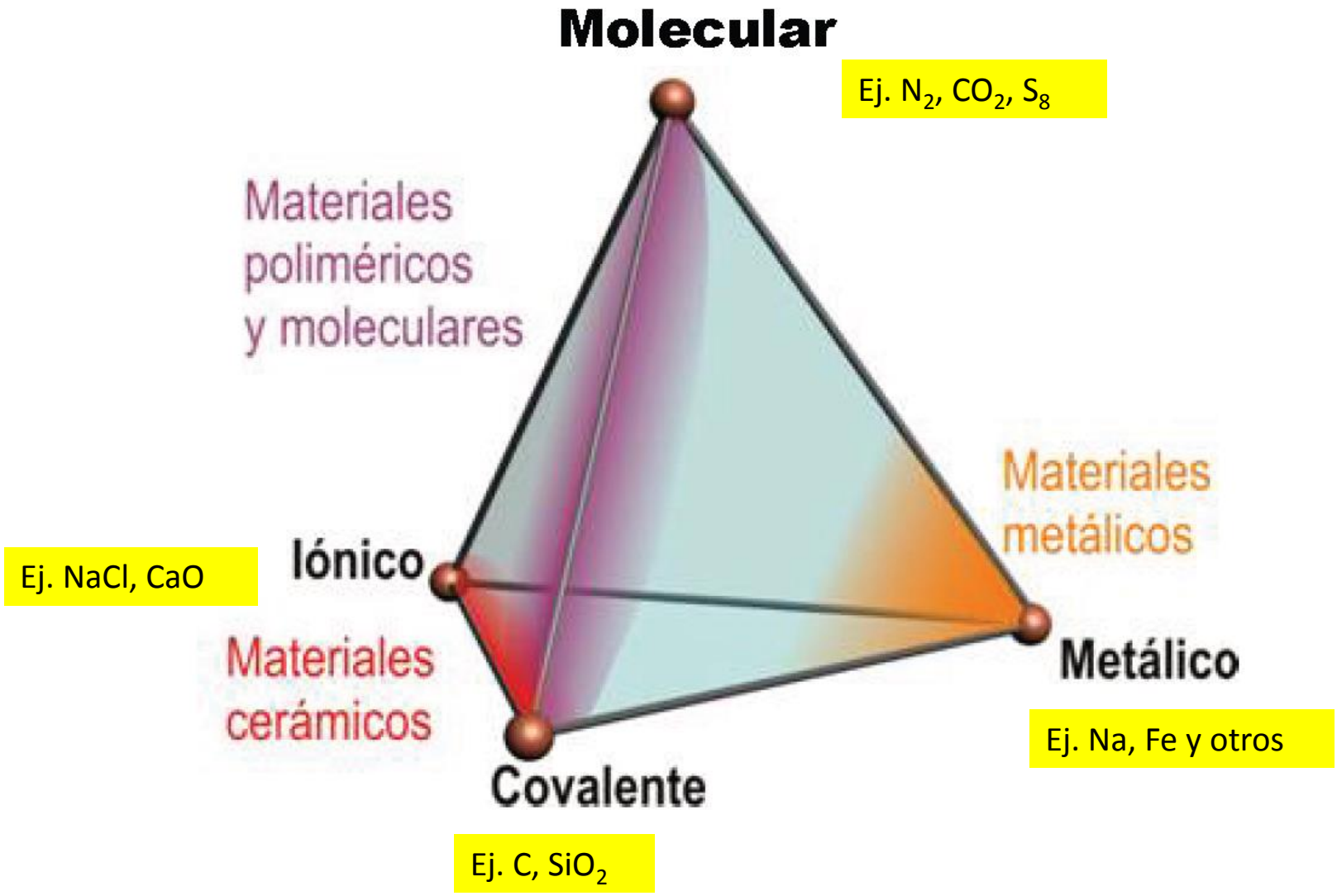
Empaquetamiento no denso, al azar

Estructura cristalina

CELDA UNIDAD: es el mínimo grupo de átomos (iónes o moléculas) que pueden generar todo el cristal por medio de la traslación de los mimos (más adelante lo veremos en mayor detalle y rigurosidad).



Tipos de sólidos cristalinos

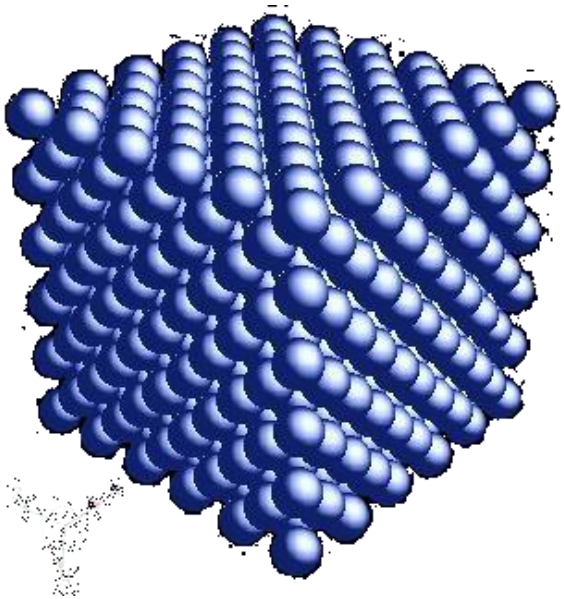


Tipos de sólidos cristalinos

SOLIDOS CRISTALINOS METALICOS

- Estructuras cristalinas compuestas por átomos metálicos situados en la red cristalina y los electrones dispuestos libremente entre los mismos (característica principal de las propiedades de los metales)
- Tienden a estar empaquetados de forma densa. Esto es debido a:
  - típicamente, están compuestos por un solo tipo de átomo
  - todos los radios atómicos son iguales
  - las distancias interatómicas suelen ser relativamente pequeñas
  - las uniones metálicas son no direccionales
- Exhiben estructuras cristalinas simples.

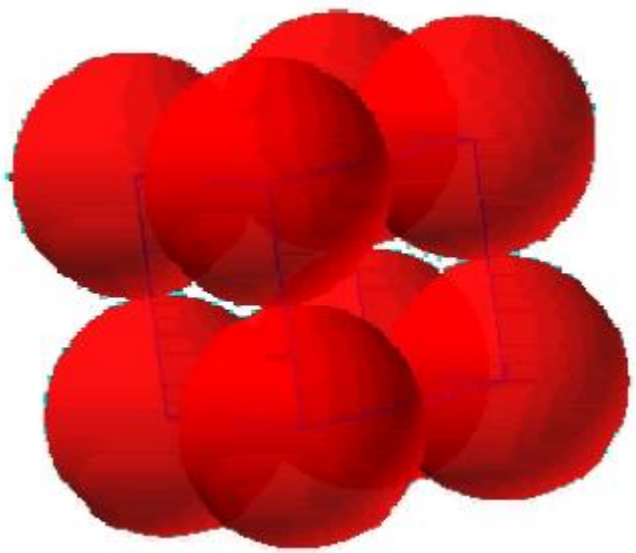
  Estas son tres, que veremos a continuación…



Tipos de sólidos cristalinos

Estructura CUBICA SIMPLE (CS)

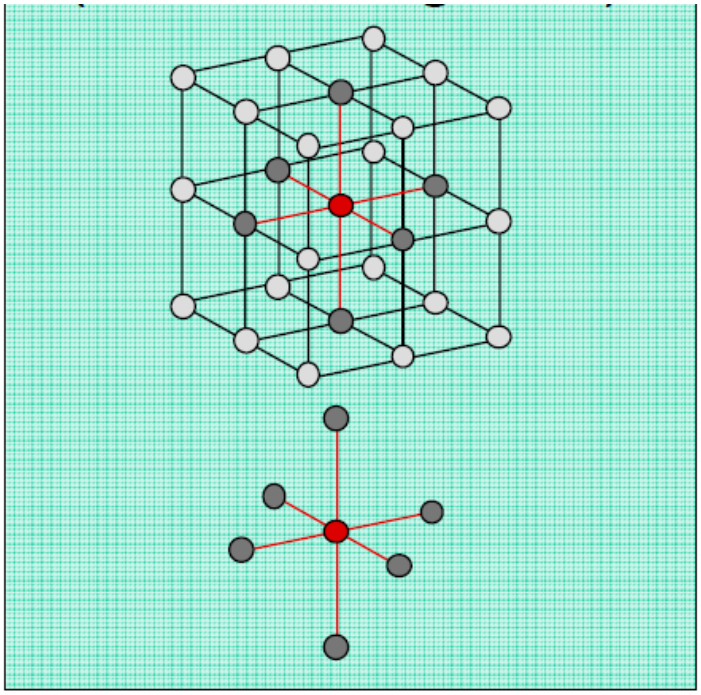
- Por el pobre empaquetamiento, no es tan común (solo la presenta el Po)
- El empaquetamiento está representado por la ubicación de los átomos: **vértices del cubo**



En un modelo de esferas rígidas, decimos que los átomos se están tocando en la dirección del empaquetamiento

#de COORDINACIÓN: 6

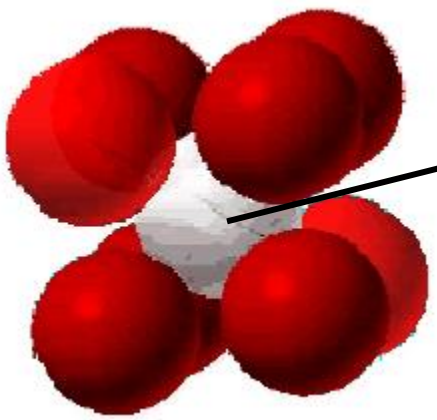
(# de vecinos más cercanos)



Tipos de sólidos cristalinos

Estructura CUBICA CENTRADA EN EL CUERPO (BCC)

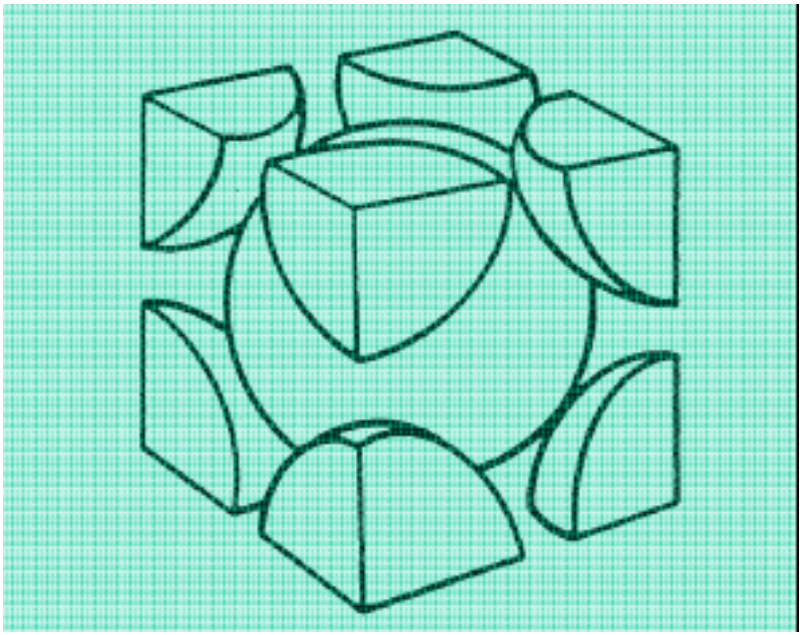
- El empaquetamiento compacto está dado por las **diagonales del cubo**



Todos los átomos son iguales. El central está en otro color para que se entienda el empaquetamiento

#de COORDINACIÓN: 8

(# de vecinos más cercanos)

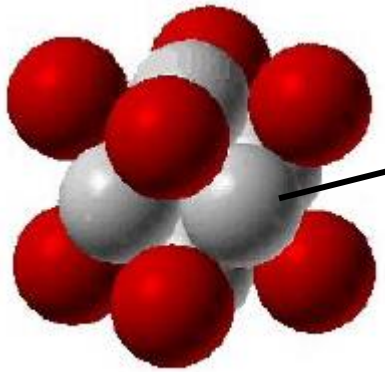


Tipos de sólidos cristalinos

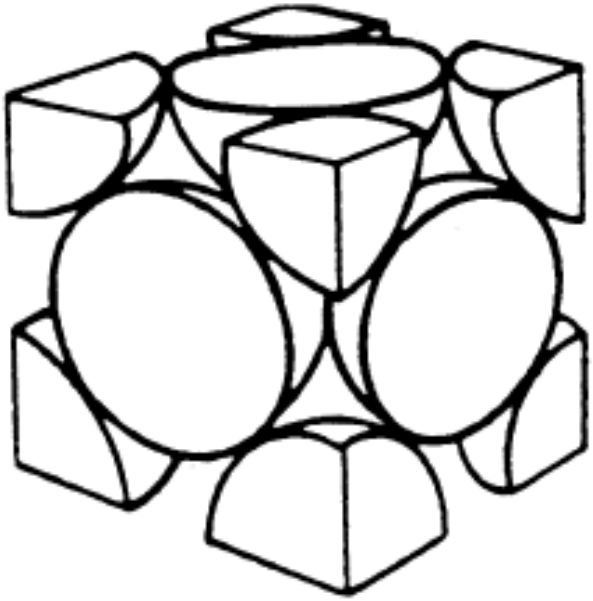
Estructura CUBICA CENTRADA EN LAS CARAS (FCC)

- El empaquetamiento compacto está dado por las **diagonales de las caras del cubo**

#de COORDINACIÓN: 12
(# de vecinos más cercanos)



Todos los átomos son iguales. El central está en otro color para que se entienda el empaquetamiento

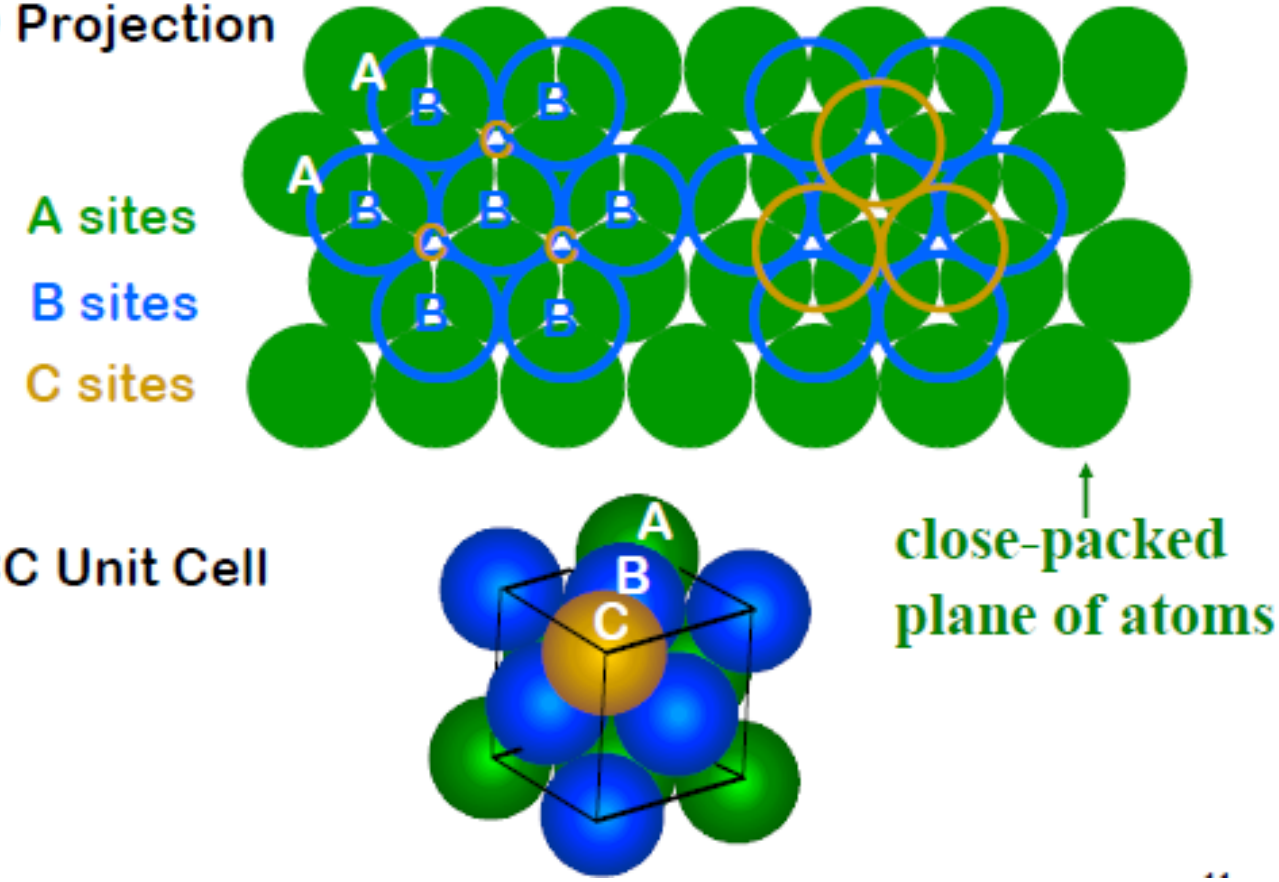


Tipos de sólidos cristalinos

Estructura CUBICA CENTRADA EN LAS CARAS (FCC)

- SECUENCIA DE EMPAQUETAMIENTO: **ABCABCABC…**

- ABCABC… Stacking Sequence
- 2D Projection



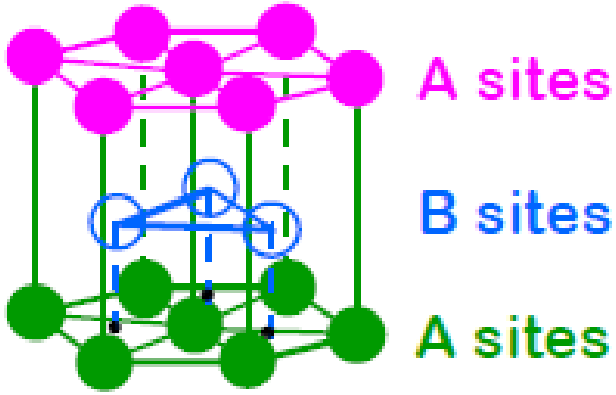
- FCC Unit Cell

Tipos de sólidos cristalinos

EMPAQUETAMIENTO HEXAGONAL COMPACTO (HCP)

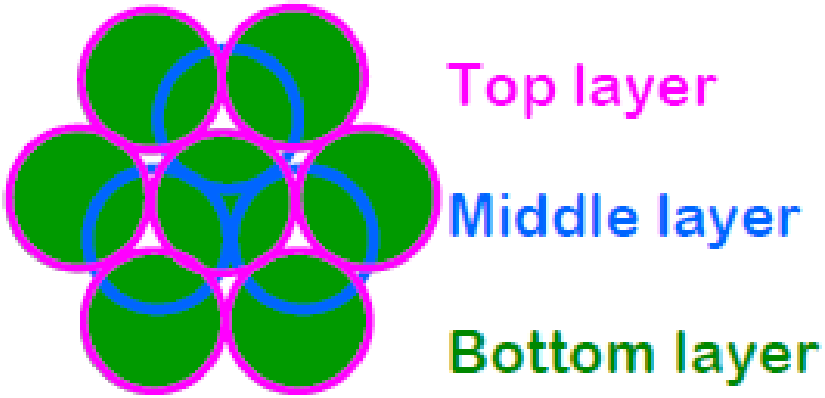
- SECUENCIA DE EMPAQUETAMIENTO`: ABABAB….

- ABAB… Stacking Sequence
- 3D Projection



Adapted from Fig. 3.3, *Callister 6e.*

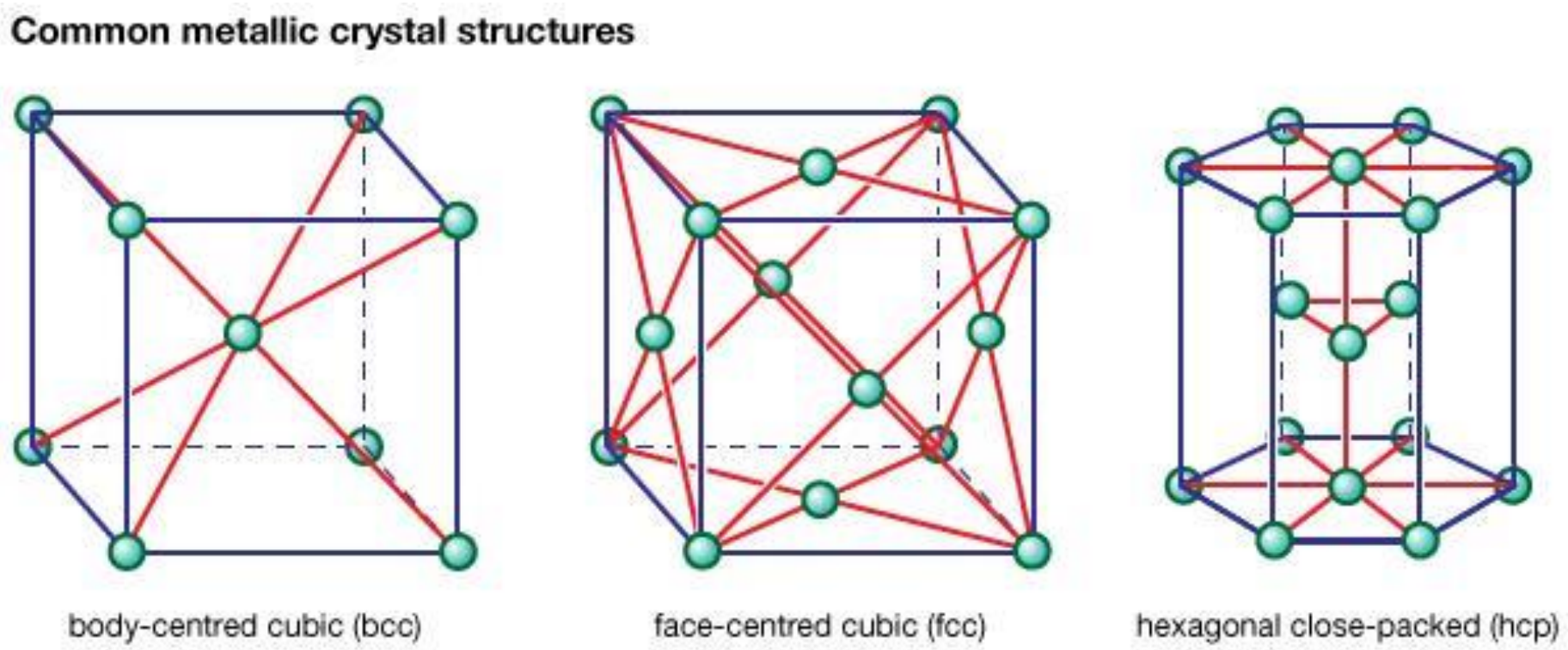
- 2D Projection



- Coordination # = 12

Tipos de sólidos cristalinos

COMPARACIÓN DE LOS TRES TIPOS DE EMPAQUETAMIENTOS MÁS COMUNES EN SOLIDOS CRISTALINOS METÁLICOS (Y OTROS)



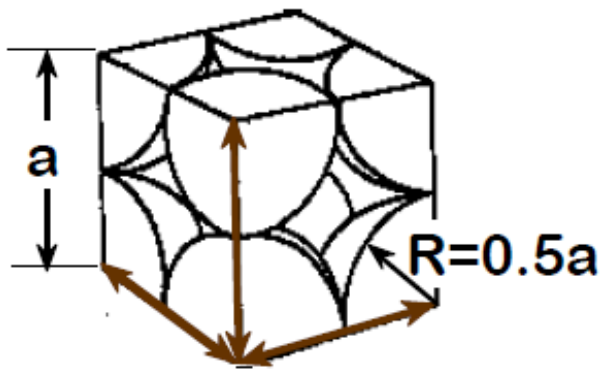
Tipos de sólidos cristalinos

- Determinación del **FACTOR ATÓMICO DE EMPAQUETAMIENTO** suponiendo **MODELO DE ESFERAS RÍGIDAS**

$$APF = \frac{\text{Volume of atoms in unit cell*}}{\text{Volume of unit cell}}$$

*assume hard spheres

- APF for a simple cubic structure = 0.52



close-packed directions

contains 8 x 1/8 =
1 atom/unit cell

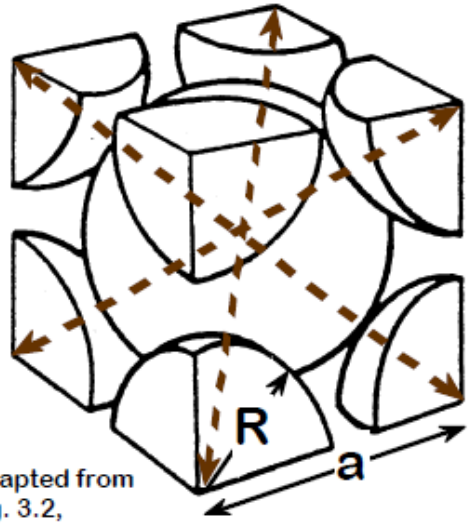
$$APF = \frac{\overset{\text{atoms}}{\text{unit cell}} \; 1 \; \overset{\text{volume}}{\text{atom}} \; \frac{4}{3}\pi(0.5a)^3}{a^3 \; \frac{\text{volume}}{\text{unit cell}}}$$

Estructura CUBICA SIMPLE (CS)

Tipos de sólidos cristalinos

- Determinación del **FACTOR ATÓMICO DE EMPAQUETAMIENTO** suponiendo **MODELO DE ESFERAS RÍGIDAS**

- APF for a body-centered cubic structure = 0.68



Adapted from Fig. 3.2, *Callister 6e.*

Close-packed directions:
length = 4R
$= \sqrt{3}\,a$

Unit cell contains:
1 + 8 x 1/8
= 2 atoms/unit cell

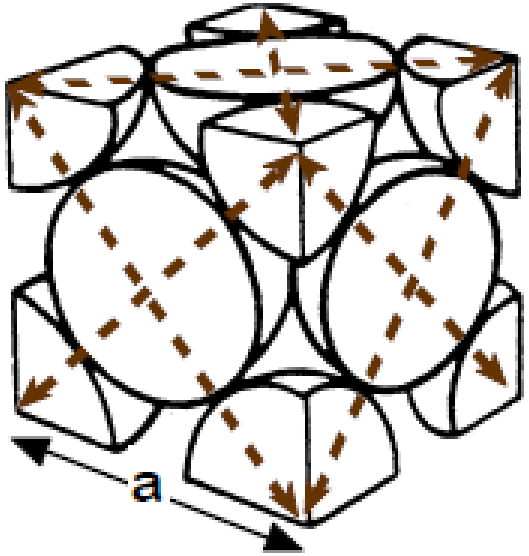
$$APF = \frac{\frac{\text{atoms}}{\text{unit cell}} \cdot \frac{\text{volume}}{\text{atom}}}{\frac{\text{volume}}{\text{unit cell}}} = \frac{2 \cdot \frac{4}{3}\pi\left(\sqrt{3}a/4\right)^3}{a^3}$$

Estructura CUBICA CENTRADA EN EL CUERPO (BCC)

Tipos de sólidos cristalinos

- Determinación del **FACTOR ATÓMICO DE EMPAQUETAMIENTO** suponiendo **MODELO DE ESFERAS RÍGIDAS**

  - APF for a body-centered cubic structure = 0.74



Estructura CUBICA CENTRADA EN LAS CARAS (FCC)

Tipos de sólidos cristalinos

Definimos la densidad teórica (ρ)

atoms/unit cell

Atomic weight (g/mol)

$$\rho = \frac{n\,A}{V_c N_A}$$

Volume/unit cell (cm^3/unit cell)

Avogadro's number (6.023×10^{23} atoms/mol)

Example: Copper

Data from Table inside front cover of Callister (see next slide):

- crystal structure = FCC: 4 atoms/unit cell
- atomic weight = 63.55 g/mol (1 amu = 1 g/mol)
- atomic radius R = 0.128 nm (1 nm = 10^{-7}cm)

$V_c = a^3$; For FCC, $a = 4R/\sqrt{2}$; $V_c = 4.75 \times 10^{-23} cm^3$

Result: theoretical $\rho_{Cu} = 8.89$ g/cm^3

Compare to actual: $\rho_{Cu} = 8.94$ g/cm^3

Tipos de sólidos cristalinos

Definimos la Densidad Lineal (LD) y la Densidad en un Plano (PD)

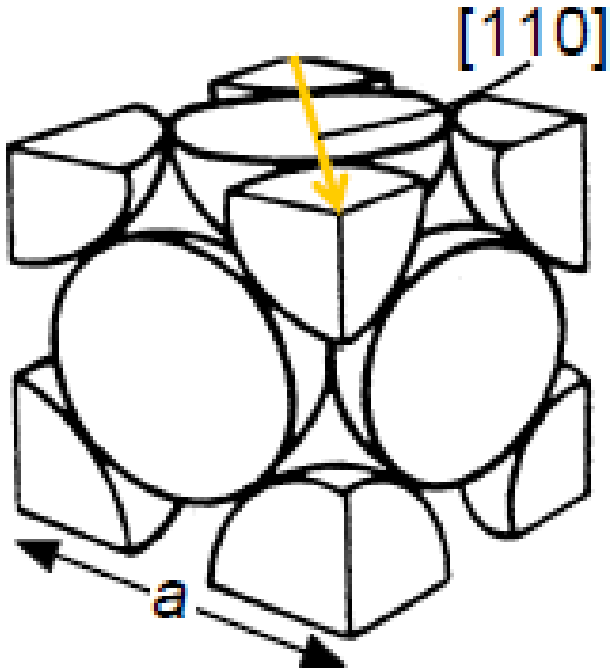
- Linear Density of Atoms ≡ LD = $\dfrac{\#\text{atoms}}{\text{Unit length of direction vector}}$

- Atomic planar density: number of atoms centered on a plane/area of plane

$$\text{Planar Density} = \frac{\#\text{atoms}}{\text{Area(2D repeat unit)}}$$

Tipos de sólidos cristalinos

EJEMPLO de cálculo de Densidad Lineal (LD)



Linear density of Al in [110] direction

$a = 0.405$ nm

atoms

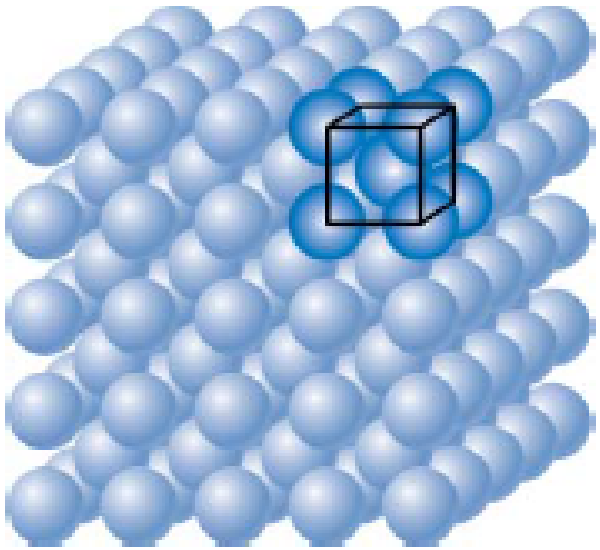
$$LD = \frac{2}{\sqrt{2}a} = 3.5\ \text{nm}^{-1}$$

length

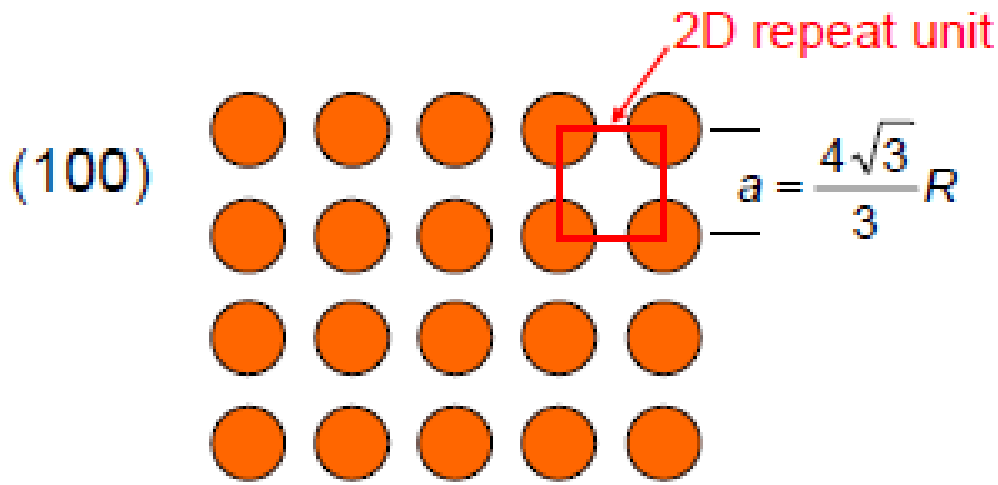
Tipos de sólidos cristalinos

EJEMPLO de cálculo de Densidad en un Plano (PD) (hierro)

Solution: At T < 912°C iron has the BCC structure.



Adapted from Fig. 3.2(c), *Callister 7e.*



Radius of iron R = 0.1241 nm

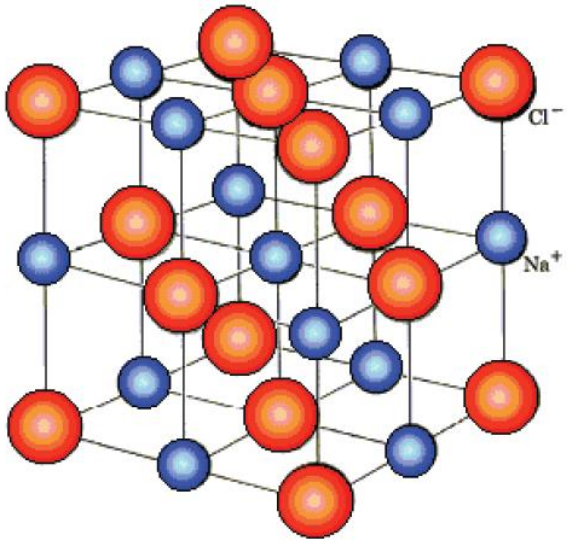
$$\text{Planar Density} = \frac{\dfrac{\text{atoms}}{\text{2D repeat unit}}}{\dfrac{\text{area}}{\text{2D repeat unit}}} = \frac{1}{a^2} = \frac{1}{\left(\dfrac{4\sqrt{3}}{3}R\right)^2} = 12.1\,\frac{\text{atoms}}{\text{nm}^2} = \boxed{1.2 \times 10^{19}\,\frac{\text{atoms}}{\text{m}^2}}$$

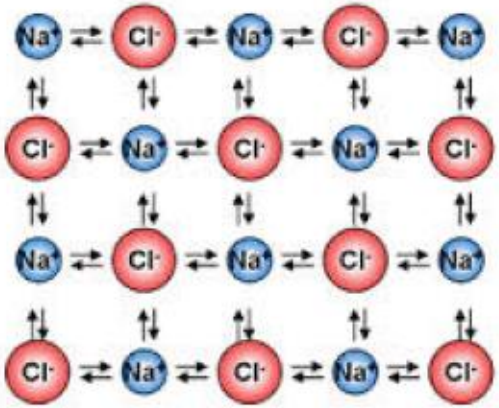
Tipos de sólidos cristalinos

SOLIDOS CRISTALINOS IONICOS

- Están compuestos por iones unidos mayoritariamente electrostáticamente con energías de unión fuertes (~ 1000 kJ/mol). No tienen direccionalidad
- Es así que pueden describirse como un ensamble de esferas rígidas (al igual que describimos a los sólidos metálicos) que tienden a ocupar el mínimo volumen para minimizar la energía al mismo tiempo.
- No hay electrones libres. En general son aislantes
- Se presentan en redes simples (como las descritas) y más complejas también

NaCl
FCC





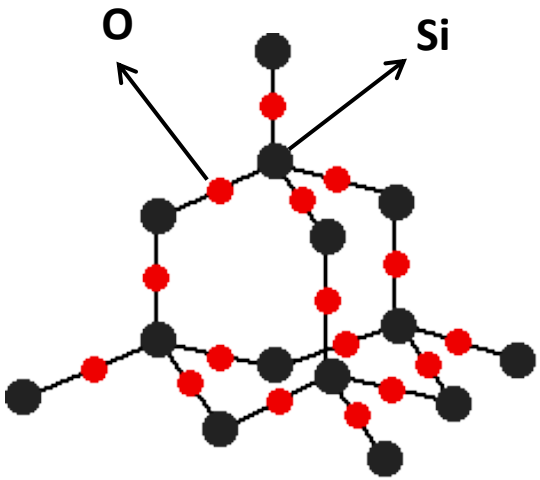
Otras FCC:
KCl, AgBr, KBr, PbS,
MgO, FeO, .

VISITAR PARA MAS EJEMPLOS: www.tf.uni-kiel.de/matwis/amat/def_en/kap_2/basics/b2_1_6.html

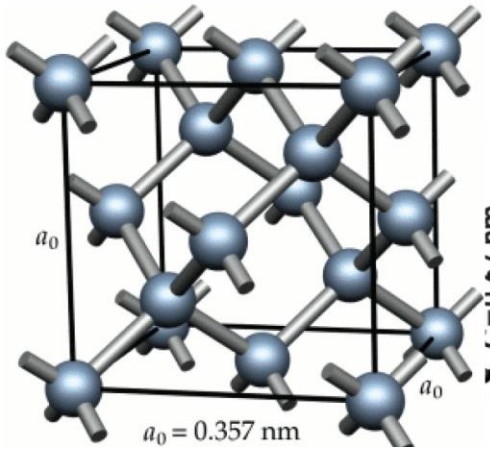
Tipos de sólidos cristalinos

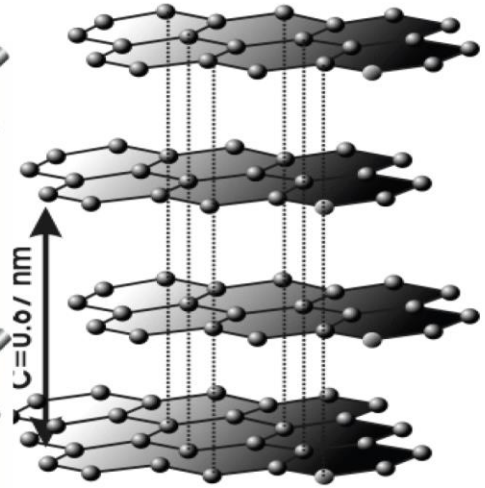
SOLIDOS CRISTALINOS COVALENTES

- Sólidos cristalinas donde los átomos que la componen se encuentran unidos mediante uniones covalentes. Las mismas se establecen por medio del aporte de electrones de los átomos involucrados en la unión (uniones químicas entre los átomos)



SiO_2 cristalino
CUARZO





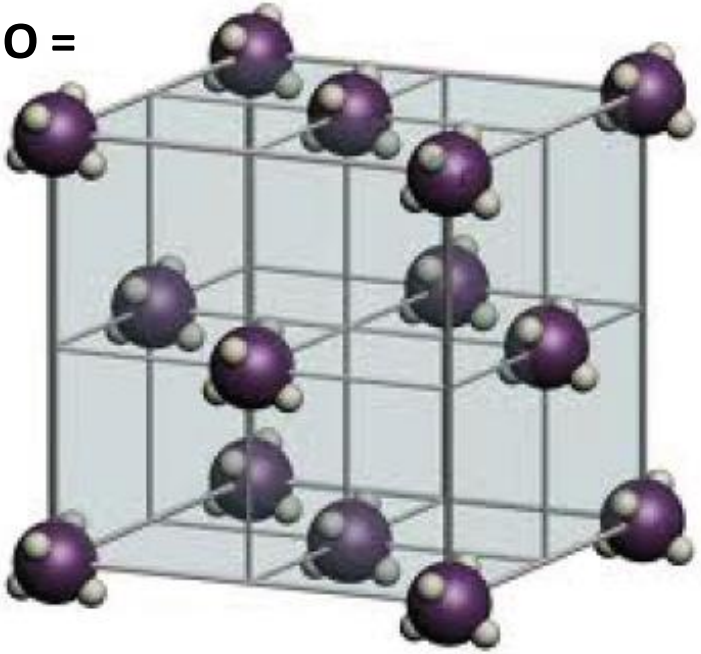
C DIAMANTE Y GRAFITO

Tipos de sólidos cristalinos

SOLIDOS CRISTALINOS MOLECULARES

- Sólidos cristalinas en los cuales es posible reconocer las moléculas individuales (formadas a su vez por átomos UNIDOS COVALENTEMENTE)
- Las moléculas en el sólido cristalina se encuentran interactuando a través de interacciones NO COVALENTES, como son las interacciones de van del Waals, uniones hidrógeno, uniones halógeno, interacciones π (las veremos en mayor detalle más adelante)

METANO = CH_4

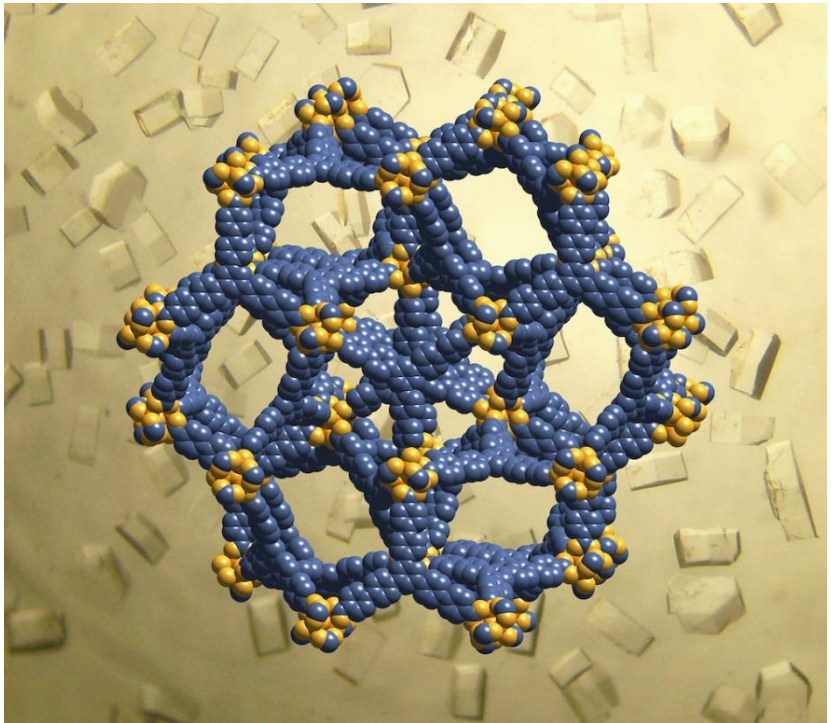


IODO = I_2

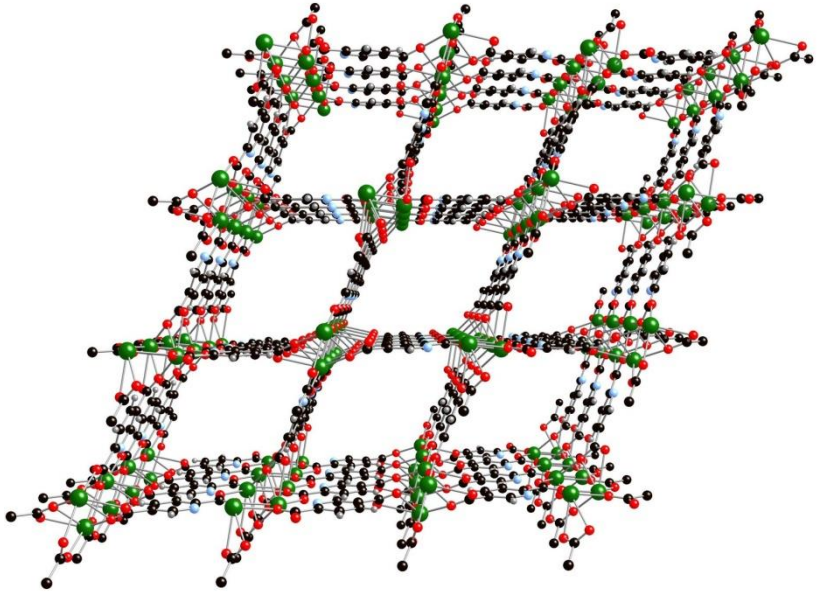
Tipos de sólidos cristalinos

SOLIDOS CRISTALINOS MOLECULARES

- Sólidos cristalinas en los cuales es posible reconocer las moléculas individuales (formadas a su vez por átomos UNIDOS COVALENTEMENTE)
- Las moléculas en el sólido cristalina se encuentran interactuando a través de interacciones NO COVALENTES, como son las interacciones de van del Waals, uniones hidrógeno, uniones halógeno, interacciones π (las veremos en mayor detalle más adelante)



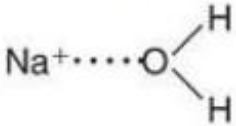
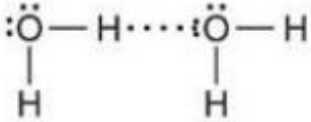
SOLIDOS CRISTALINOS COVALENTES MUCHO MÁS COMPLEJOS!!



Tipos de sólidos cristalinos

SOLIDOS CRISTALINOS MOLECULARES. Interacciones intermoleculares

Intermolecular

Force	Model	Energy (kJ/mol)	Example
Ion-dipole		40–600	
H bond		10–40	
Dipole-dipole		5–25	I—Cl····I—Cl
Ion–induced dipole		3–15	Fe^{2+}····O_2
Dipole–induced dipole		2–10	H—Cl····Cl—Cl
Dispersion (London)		0.05–40	F—F····F—F

Sólidos cristalinos

RESUMEN

- Los átomos pueden ensamblarse en los sólidos cristalinos formando estructuras AMORFAS o CRISTLINAS
- Es posible predecir la densidad de los sólidos cristalinos utilizando modelos (como el de esferas rígidas), proporcionando el peso atómico, radio atómico o iónico y geometría adoptada por el cristal (FCC, BCC….)
- Hay diferentes tipos de sólidos cristalinos que se clasifican según su composición y el tipo de interacción entre sus componentes:
  - Sólidos cristalinos metálicos
  - Sólidos cristalinos iónicos
  - Sólidos cristalinos covalentes
  - Sólidos cristalinos moleculares
- A su vez, en los sólidos cristalinos moleculares, el empaquetamiento cristalino ocurre a través de interacciones entre las moléculas que la componen (interacciones no covalentes o interacciones intermoleculares).
- Las propiedades de los sólidos cristalinos dependerán estrechamente del tipo de sustancia que los componen y el tipo de uniones (covalentes, metálicas, iónicas) como también de las interacciones intermoleculares presentes.

Bibliografía recomendada

QUIMICA INORGANICA y GENRAL
Química Inorgánica – Catherine E. Housecroft, Alan G. Sharpe – 2da Edición

Química inorgánica . Peter W. Atkins , McGraw-Hill

Química. Curso Universitario" B.M. Mahan y R.J. Myers

SOLIDOS CRISTALINOS IONICOS
www.tf.uni-kiel.de/matwis/amat/def_en/kap_2/basics/b2_1_6.html

INTERACCIONES INTERMOLECULARES EN SÓLIDOS CRISTALINOS
www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_01_2.html

http://web.mst.edu/~gbert/INTERACT/intermolecular.HTM

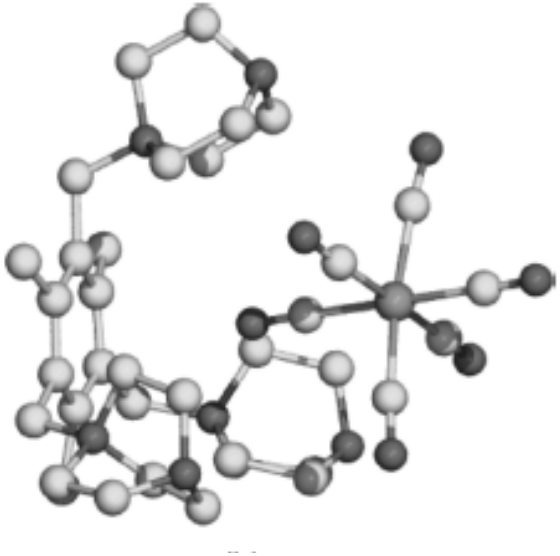
The Hydrogen Bond in the Solid State. Thomas Steiner. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48—76

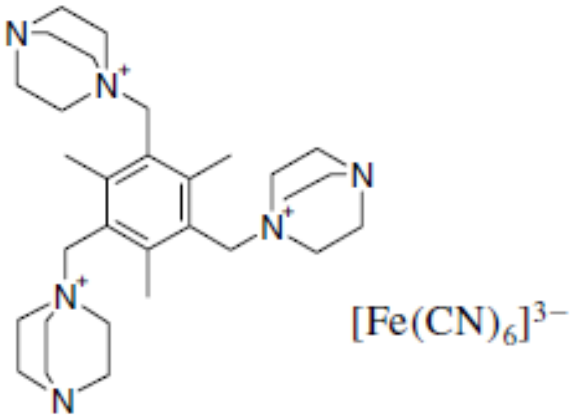
Definition of the halogen bond. G. R. DESIRAJU et al. *Pure Appl. Chem.,* Vol. 85, No. 8, pp. 1711–1713, 2013

Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones ion-ion

La unión iónica es comparable en energía con la unión covalente (100–350 kJ mol^{-1}), si bien pensar que las interacciones presentes en la red de NaCl como "interacciones supramoleculares es erróneo, sirve para entender la naturaleza de las interacciones iónicas en otros compuestos.

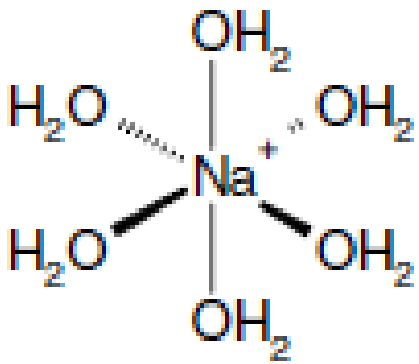




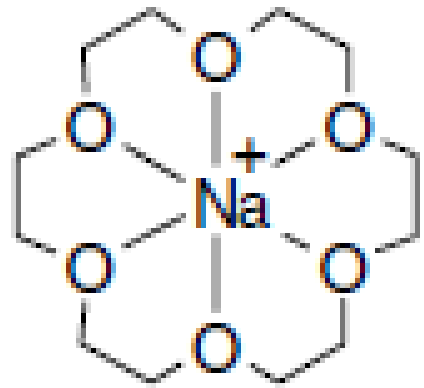
Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones ion-dipolo

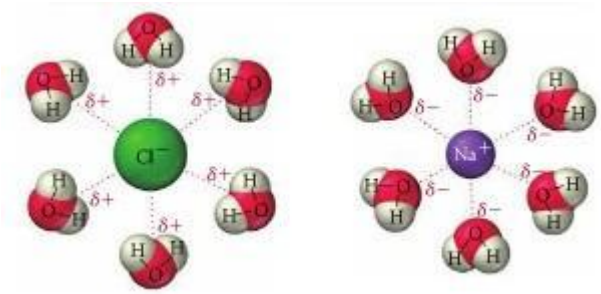
Interacción entre un ión y el dipolo de una molécula



Ejemplo de solvatación de iones
Caso extremo: hidrólisis de la molécula de agua



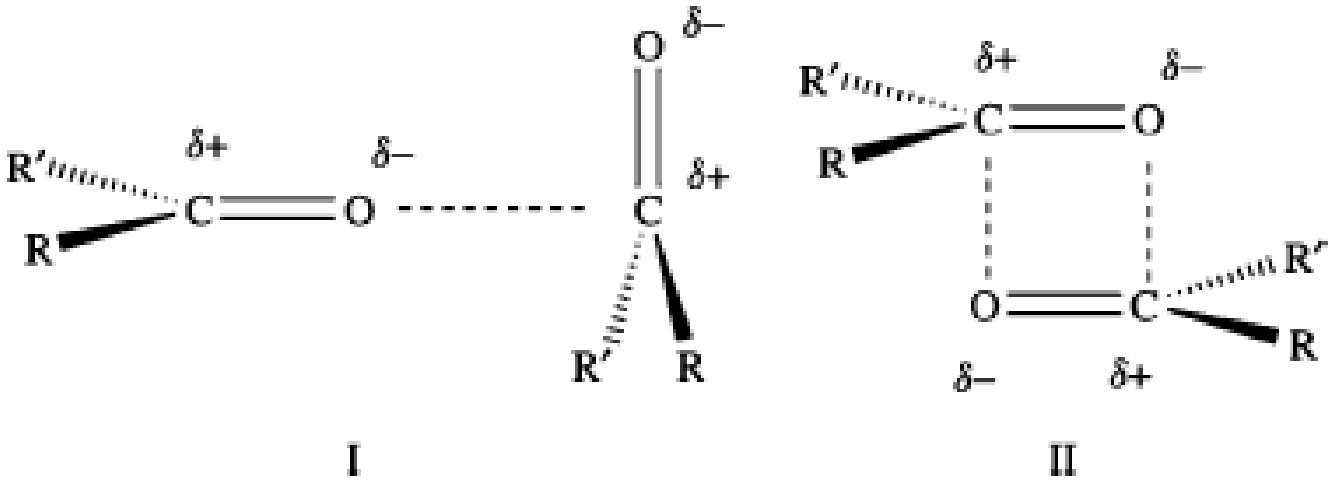
Complejo: éter corona-Na^+



Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones dipolo-dipolo

Interacción entre dos moléculas con momento dipolar permanente (dos moléculas polares)



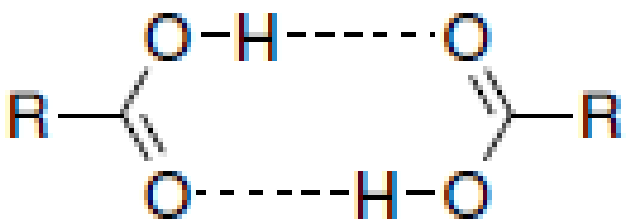
Interacciones intermoleculares en sólidos

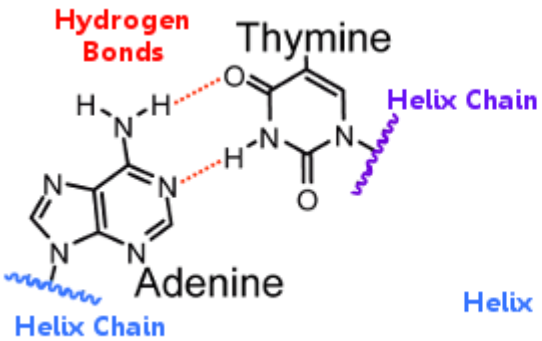
Interacciones de unión Hidrógeno

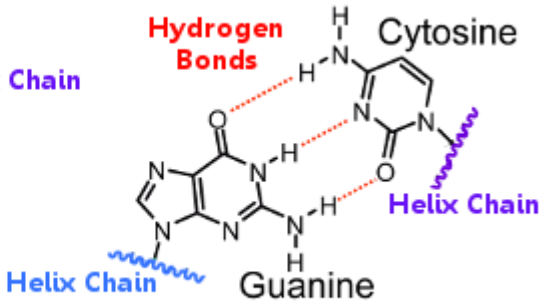
Interacción que genera un efecto muy importante en las propiedades de los sólidos cristalinos.

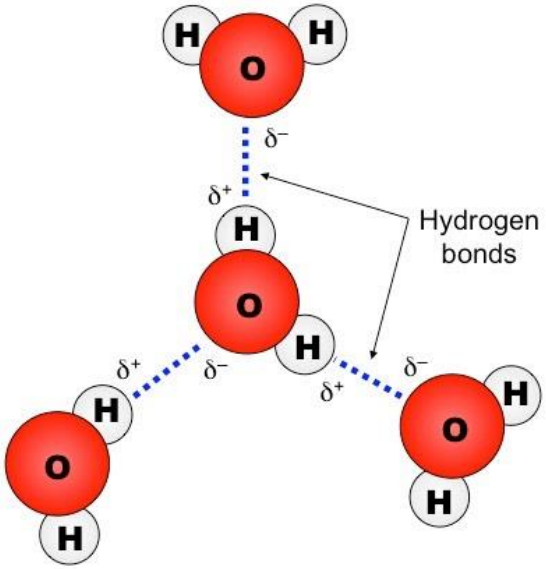
Las uniones H se representan como: D–H··A

Involucran un átomo de H unido a un átomo electronegativo como O o N (átomo donor D) y a un átomo aceptor (A) de electronegatividad similar al átomo donor con un par de electrones libres.









Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones de unión Hidrógeno

Table 1.5 Properties of hydrogen bonded interactions (A–H = hydrogen bond acid, B = hydrogen bond base).

	Strong	Moderate	Weak
A—H ··· B interaction	Mainly covalent	Mainly electrostatic	Electrostatic
Bond energy (kJ mol^{-1})	60–120	16–60	<12
Bond lengths (Å)			
H ··· B	1.2–1.5	1.5–2.2	2.2–3.2
A ··· B	2.2–2.5	2.5–3.2	3.2–4.0
Bond angles (°)	175–180	130–180	90–150
Relative IR vibration shift (stretching symmetrical mode, cm^{-1})	25%	10–25%	<10%
^{1}H NMR chemical shift downfield (ppm)	14–22	<14	?
Examples	Gas phase dimers with strong acids/bases	Acids	Minor components of bifurcated bonds
	Proton sponge	Alcohols	C—H hydrogen bonds
	HF complexes	Biological molecules	O—H ··· π hydrogen bonds

Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones de unión Hidrógeno

Tabla 1: Energía calculada en kcal/mol, considerando dímeros en fase gas

Tabla 2. Tabla muy útil para el análisis general

Table 2. Strong, moderate, and weak hydrogen bonds following the classification of Jeffrey.[6] The numerical data are guiding values only.

	Strong	Moderate	Weak
interaction type	strongly covalent	mostly electrostatic	electrostat./ dispers.
bond lengths [Å]			
H···A	1.2–1.5	1.5–2.2	> 2.2
lengthening of X–H [Å]	0.08–0.25	0.02–0.08	< 0.02
X–H versus H···A	X–H ≈ H···A	X–H < H···A	X–H ≪ H···A
X···A [Å]	2.2–2.5	2.5–3.2	> 3.2
directionality	strong	moderate	weak
bond angles [°]	170–180	> 130	> 90
bond energy [kcal mol^{-1}]	15–40	4–15	< 4
relat. IR shift $\Delta\tilde{\nu}_{XH}$ [cm^{-1}]	25 %	10–25 %	< 10 %
^{1}H downfield shift	14–22	< 14	

Table 1. Calculated hydrogen bond energies in kcal/mol

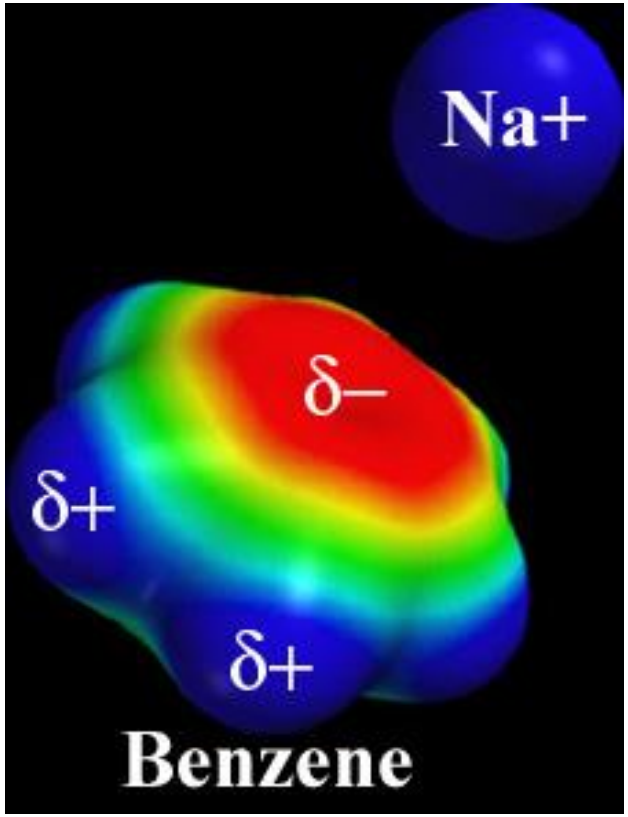
Dimer	Energy
$[F–H–F]^-$	39
$[H_2O–H–OH_2]^+$	33
$[H_3N–H–NH_3]^+$	24
$[HO–H–OH]^-$	23
$NH_4^+ \cdots OH_2$	19
$NH_4^+ \cdots Bz$	17
$HOH \cdots Cl^-$	13.5
$O{=}C–OH \cdots O{=}C–OH$	7.4
$HOH \cdots OH_2$	4.7; 5.0
$N{\equiv}C–H \cdots OH_2$	3.8
$HOH \cdots Bz$	3.2
$F_3C–H \cdots OH_2$	3.1
$Me–OH \cdots Bz$	2.8
$F_2HC–H \cdots OH_2$	2.1; 2.5
$NH_3 \cdots Bz$	2.2
$HC{\equiv}CH \cdots OH_2$	2.2
$CH_4 \cdots Bz$	1.4
$FH_2C–H \cdots OH_2$	1.3
$HC{\equiv}CH \cdots C{\equiv}CH^-$	1.2
$HSH \cdots SH_2$	1.1
$H_2C{=}CH_2 \cdots OH_2$	1.0
$CH_4 \cdots OH_2$	0.3; 0.5; 0.6; 0.8
$C{=}CH_2 \cdots C{=}C$	0.5
$CH_4 \cdots F–CH_3$	0.2

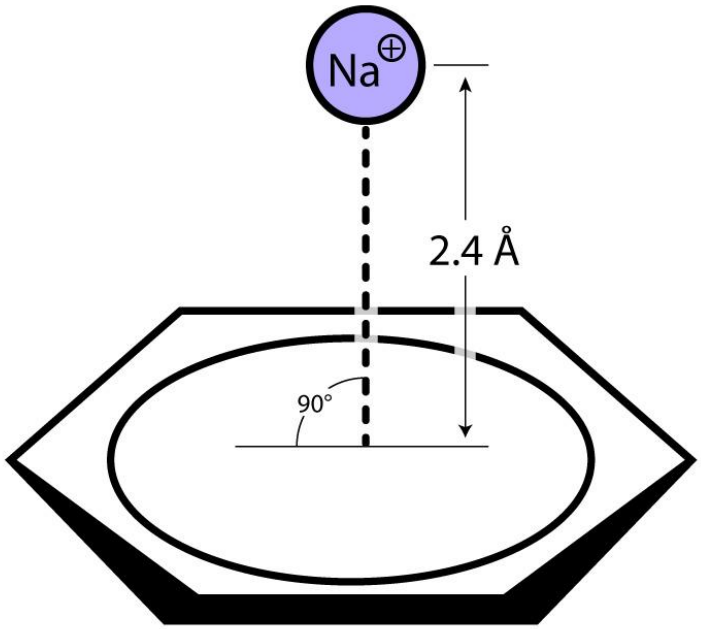
Extraído de: T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48—76

Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones de catión - π

Se refiere a la interacción de iones de metales alcalinos y alcalino-térreos con sistemas π

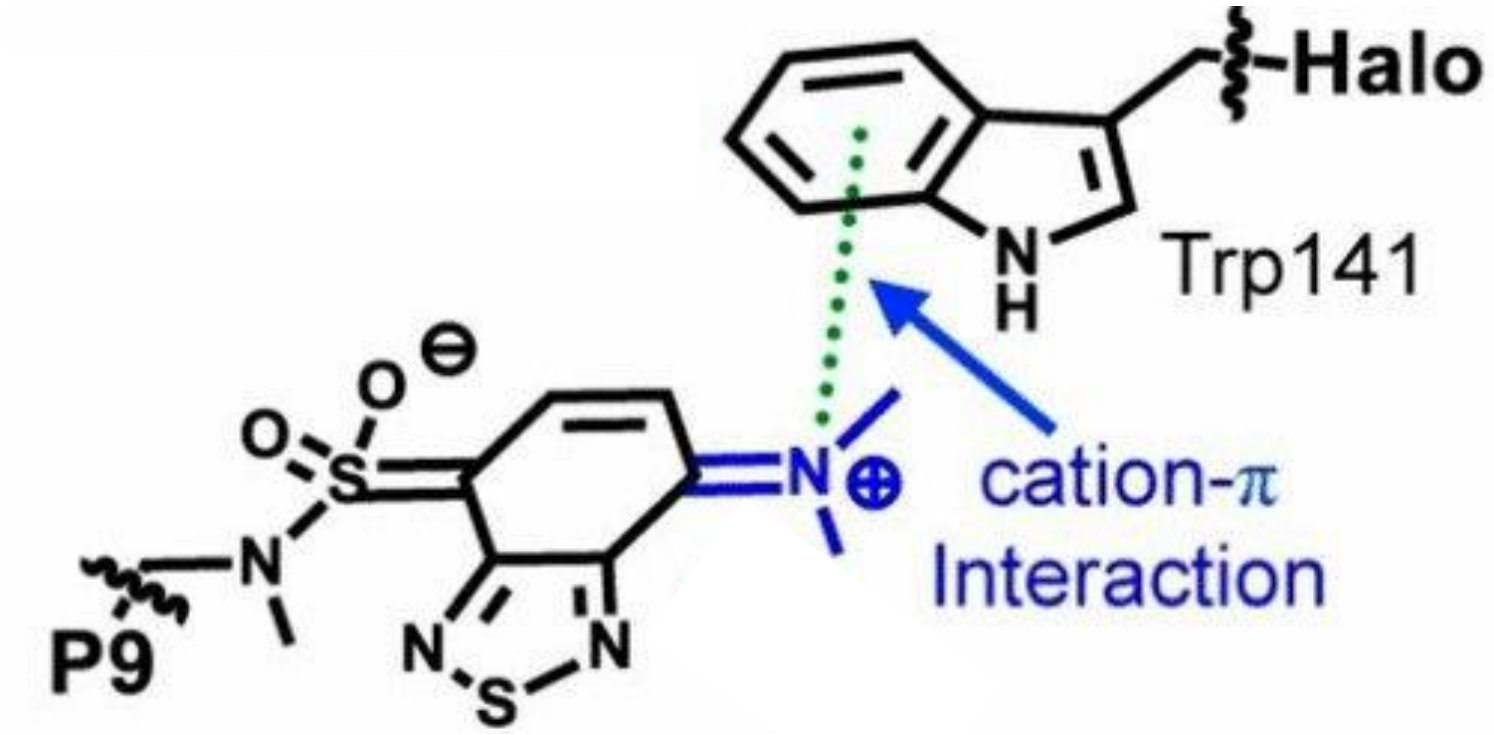




Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones de catión - π

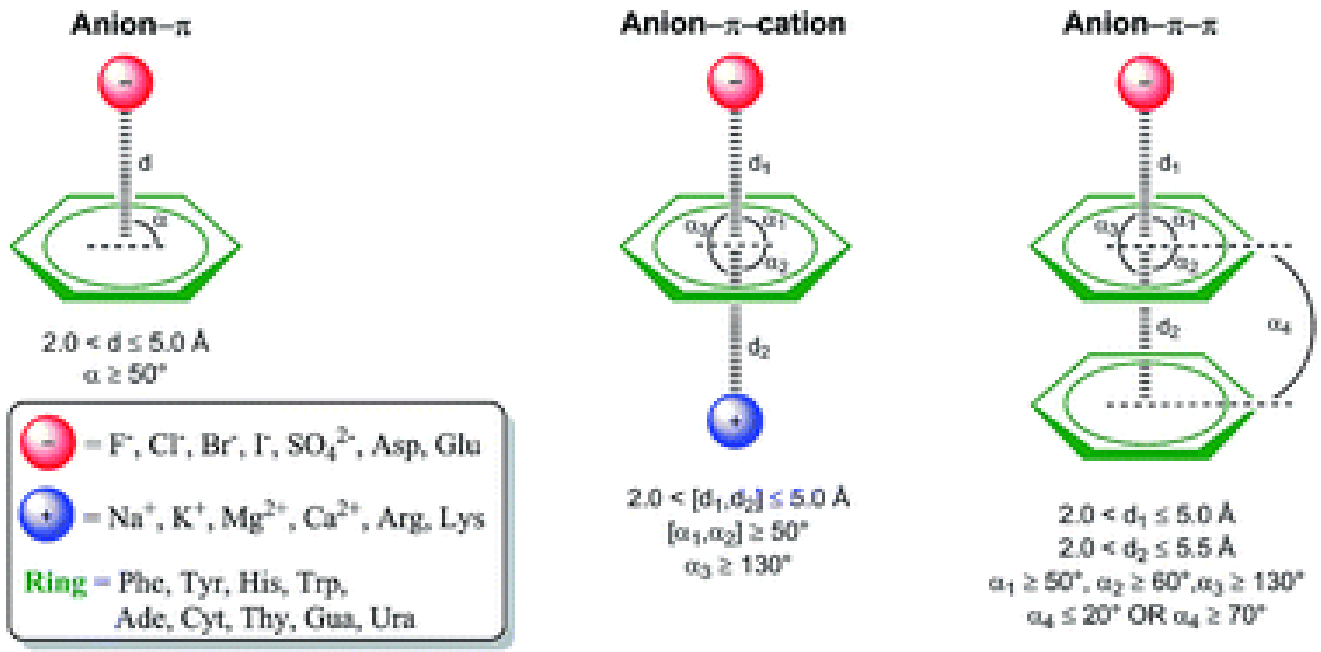
Se refiere a la interacción de iones de metales alcalinos y alcalino-térreos con sistemas π



Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones de anión - π

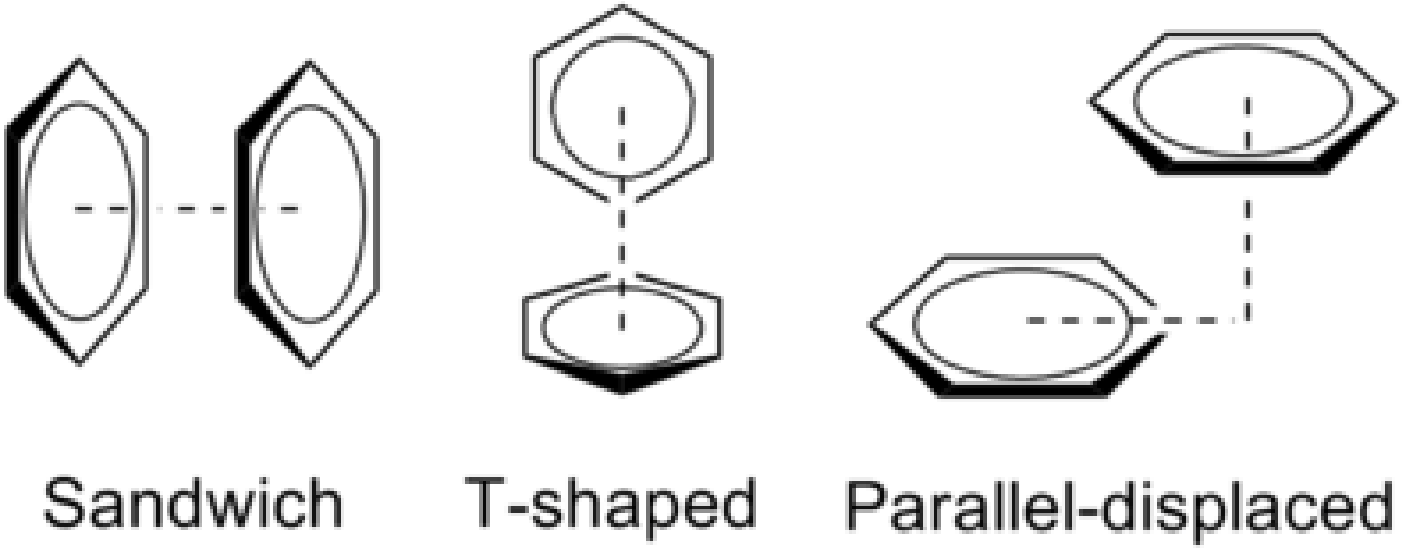
Intuitively, the interaction of an anion with π-electron density seems like it should be repulsive and indeed the affinity of the aromatic ring for halides rapidly falls off in the order F >> Cl > Br ~ I because of anion-π repulsions in the case of the larger halides, with all except F showing a constant anion-ring centroid distance of *ca.* 3.7 Å.18. However, there is a charge difference between an overall neutral aromatic ring and an anion and therefore in principle the possibility exists for an electrostatic attraction.



Interacciones intermoleculares en sólidos

Interacciones π - π

Las interacciones *π-π* entre anillos aromáticos (también conocidas como *π-π* stacking) ocurren entre dos anillos, típicamente cuando uno es rico en electrones y otro más pobre. Hay generalmente tres tipos: Forma T o borde-cara, sandwich o cara-cara y cara-cara desplazado.



Interacciones intermoleculares en sólidos

Uniones halógeno

Definición: la unión halógeno se produce cuando hay evidencia de una **interacción atractiva neta** entre una región electrofílica asociada con un átomo de halógeno en una entidad molecular y una región nuclefílica en otra (o la misma) entidad molecular.

R – X ··· :Y

Aceptor de unión halógeno — **Donor de unión halógeno**

X es cualquier átomo de halógeno con una región electrofílicala (pobre en electrones), y **R** es un grupo unido covalentemente a X. En algunos casos, X puede unirse covalentemente a más de un grupo y también puede formar más de un enlace halógeno.

:Y es el aceptor de enlace halógeno y es típicamente una entidad molecular que posee al menos una región nucleofílica (rica en electrones)

Interacciones intermoleculares en sólidos

Uniones halógeno

Definición: la unión halógeno se produce cuando hay evidencia de una **interacción atractiva neta** entre una región electrofílica asociada con un átomo de halógeno en una entidad molecular y una región nuclefílica en otra (o la misma) entidad molecular.

$$R - X \cdots :Y$$

Aceptor de unión halógeno — **Donor de unión halógeno**

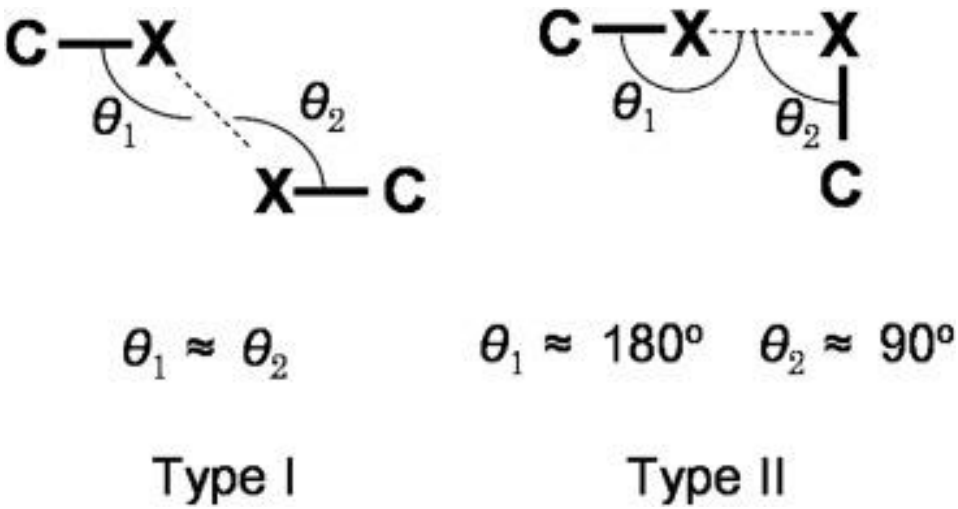
2.1 List of some common halogen bond donors and acceptors

R–X can typically be a:	dihalogen molecule (e.g., I_2, Br_2, ICl, ClF) haloalkane (e.g., CBr_4, CHI_3, $C_nF_{2n+1}I$) haloarene or haloheteroarene (e.g., iodobenzene, halopyridinium and haloimidazolium cations) 1-haloalkyne (e.g., diiodoacetylene) halonium ion (e.g., diphenyliodonium or bromonium derivatives) haloimide (e.g., *N*-bromo- or *N*-iodosuccinimide)
Y can typically be a:	lone pair possessing atom (e.g., N atom of a pyridine or an amine, O atom of a carbonyl group) π system (e.g., double or triple bonds, arene moiety) anion (e.g., halide anion, oxyanion)

Interacciones intermoleculares en sólidos

Uniones halógeno

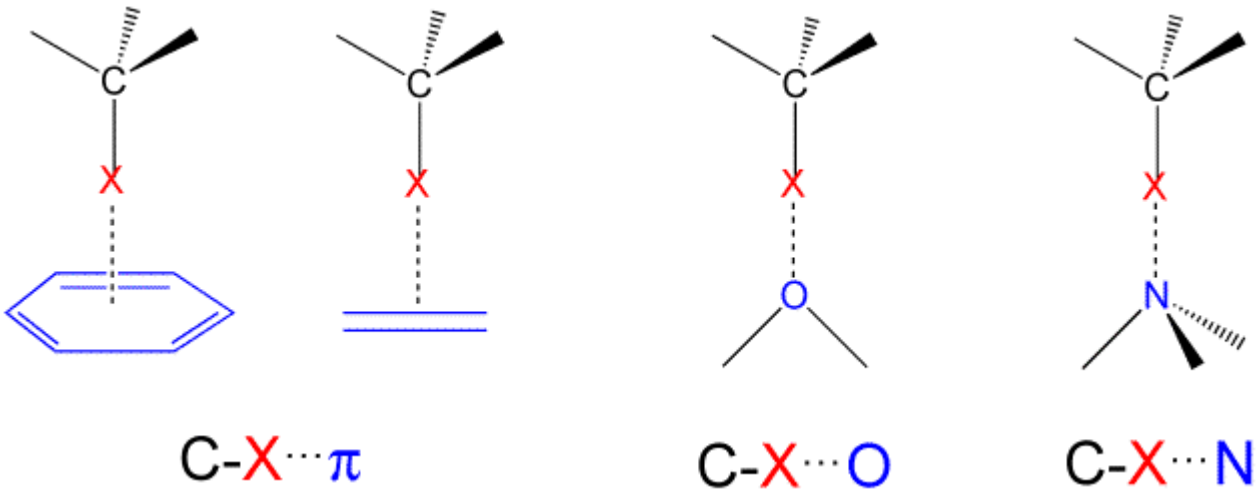
Clasificación



Interacciones intermoleculares en sólidos

Uniones halógeno

Ejemplos

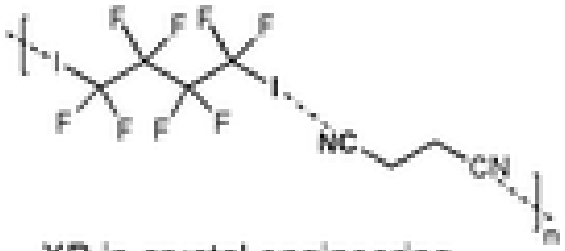


Interacciones intermoleculares en sólidos

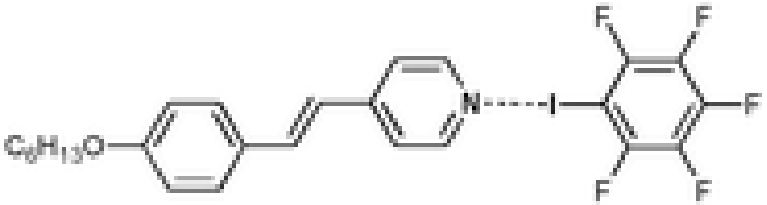
Uniones halógeno

Ejemplos

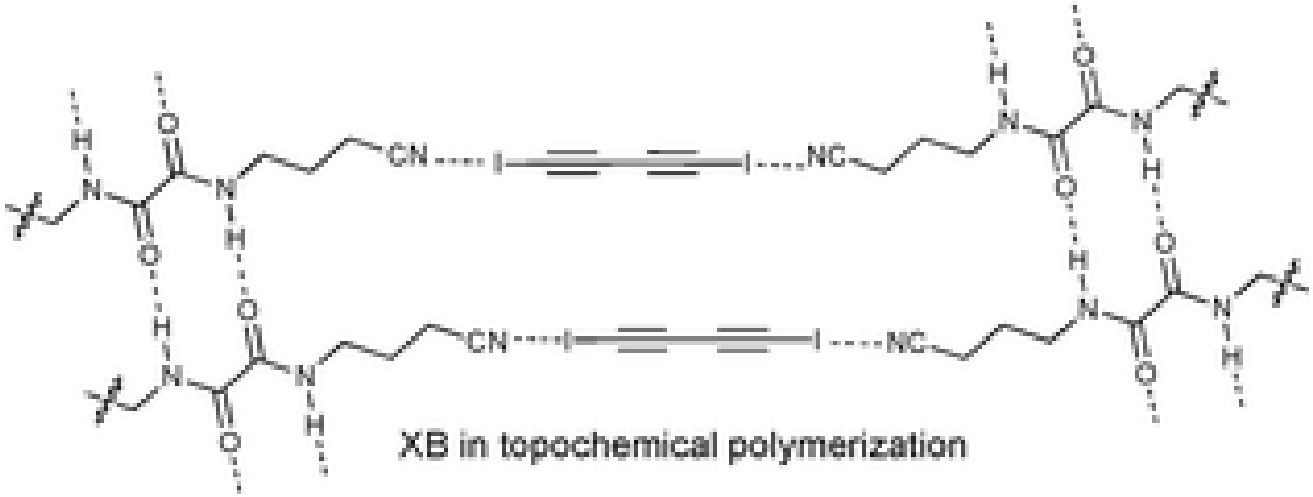
XB of Br_2 in the solid state



XB in crystal engineering



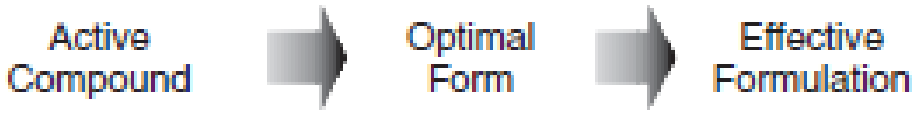
XB in liquid crystal design



XB in topochemical polymerization

Interacciones intermoleculares en sólidos

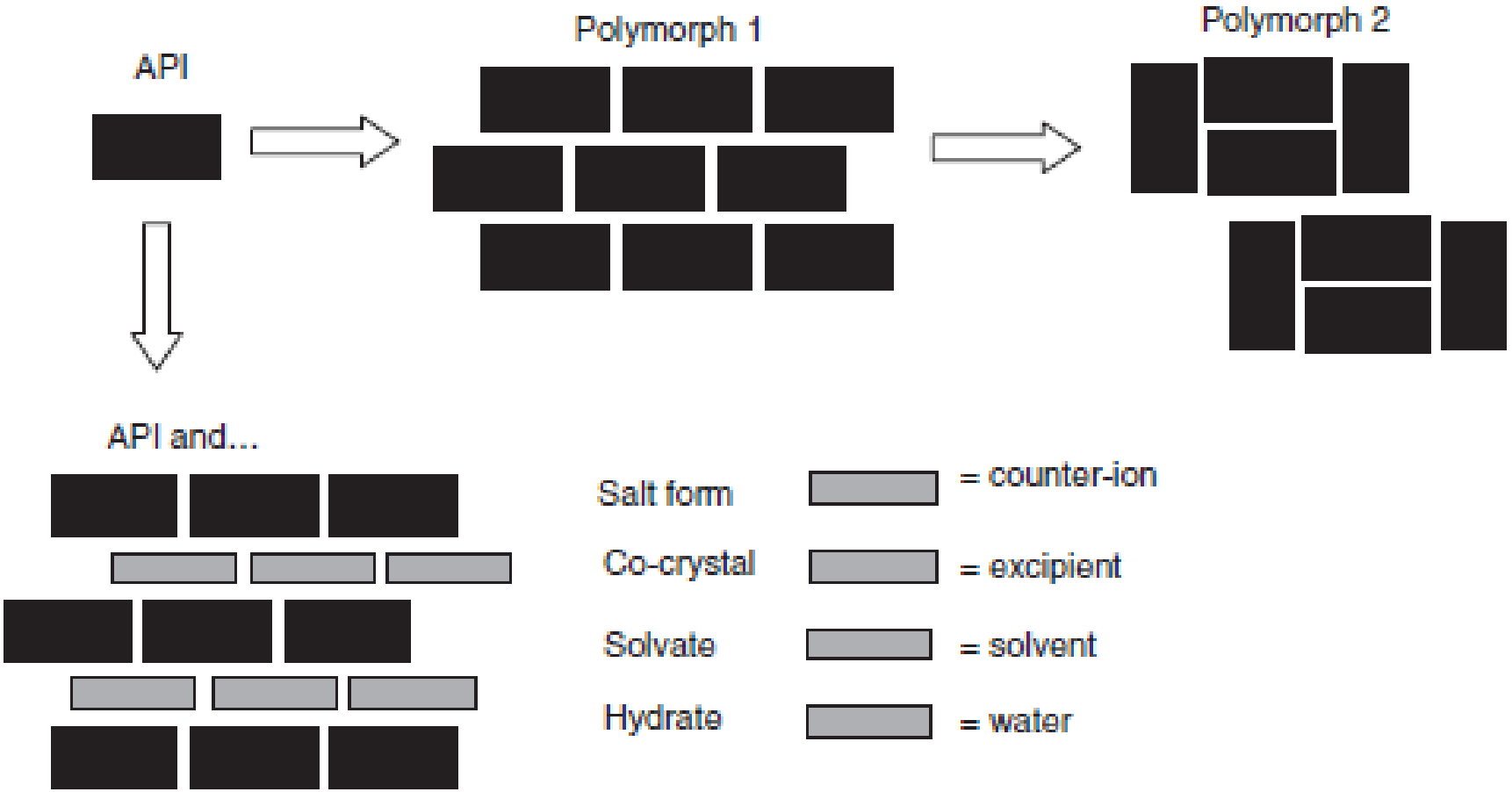
Interés de explorar las formas y diversidad de los sólidos cristalinos



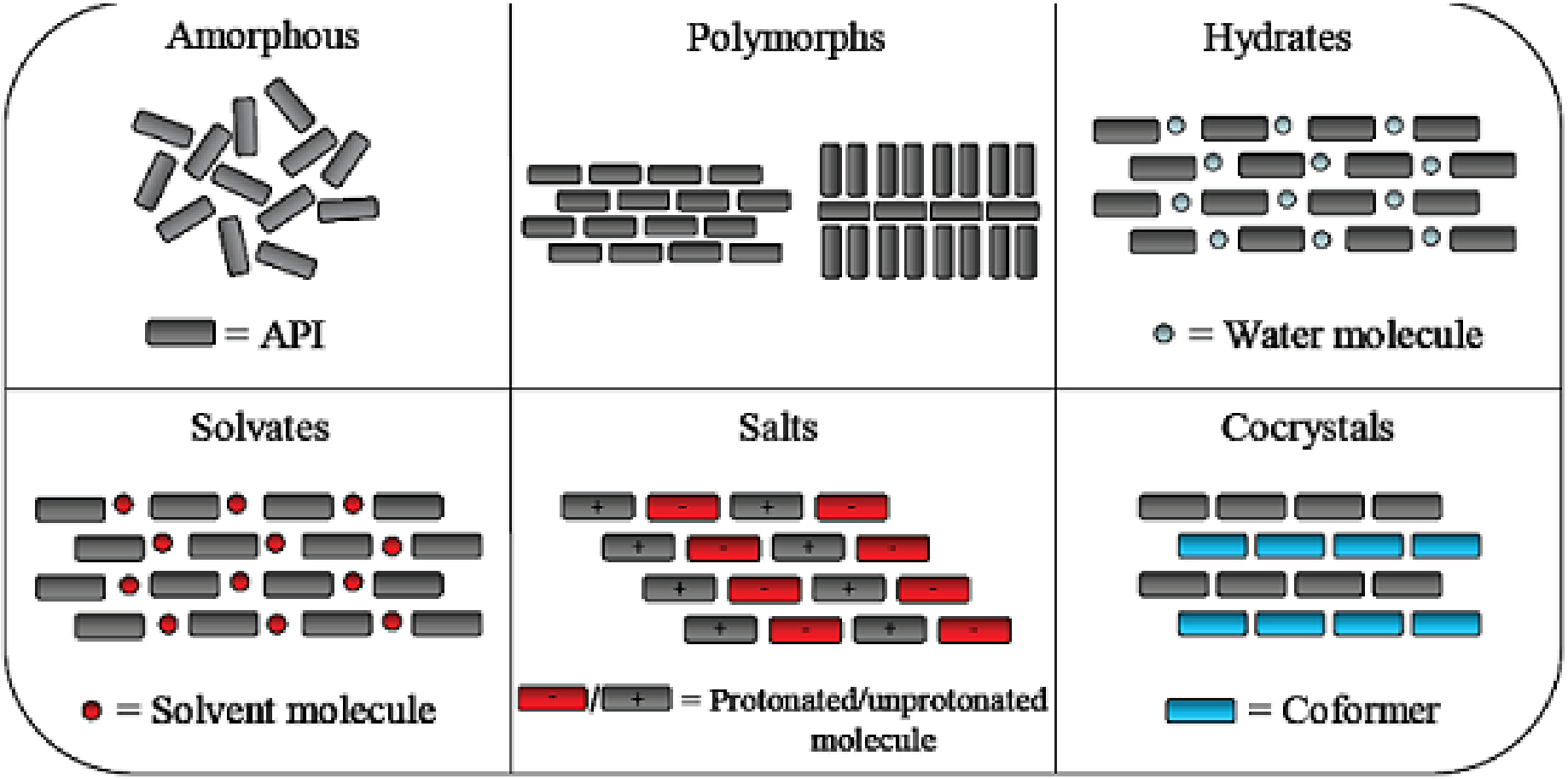
Scheme 3.1 *Three-step process encompassing API discovery and development*

As indicated in Scheme 3.1, the **crystallization of an API** into an **optimal solid form** can be viewed as an **essential part of the drug development process**. The **identification of a crystalline form** of a compound allows manufacturers to produce **bulk supplies in high purity and possessing stability consistent with long-term storage requirements**. **Crystalline materials are usually significantly more resistant to chemical degradation than amorphous (noncrystalline) forms**. Although amorphous forms occasionally find use, the properties of the available **crystal forms of a given substance are typically studied extensively to find one with optimal physicochemical properties to achieve the delivery objective**. However, the use of structural information to guide development through predictive evaluation of the materials properties of the crystalline forms being used is still very much in its infancy.

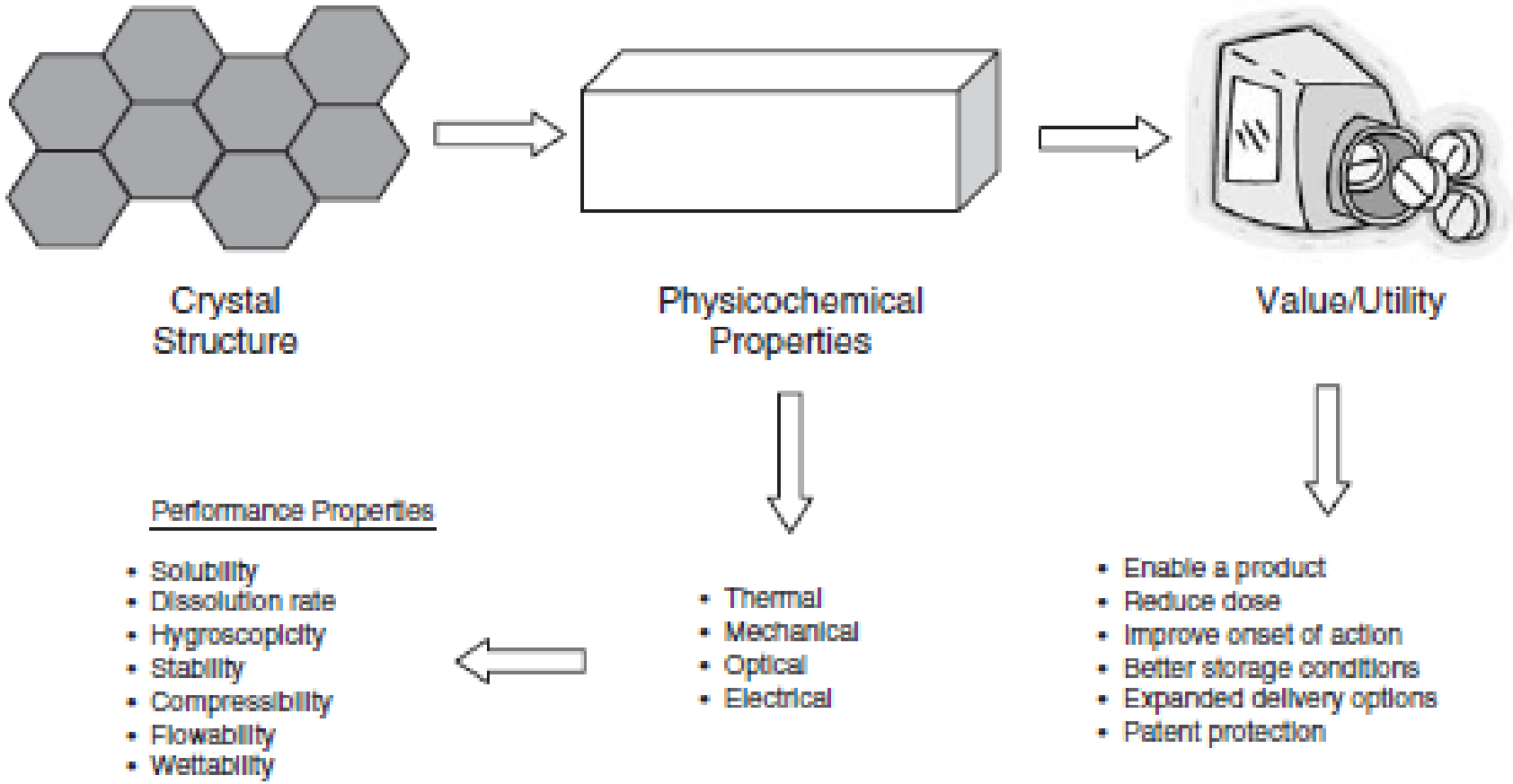
Diversidad de los sólidos cristalinos



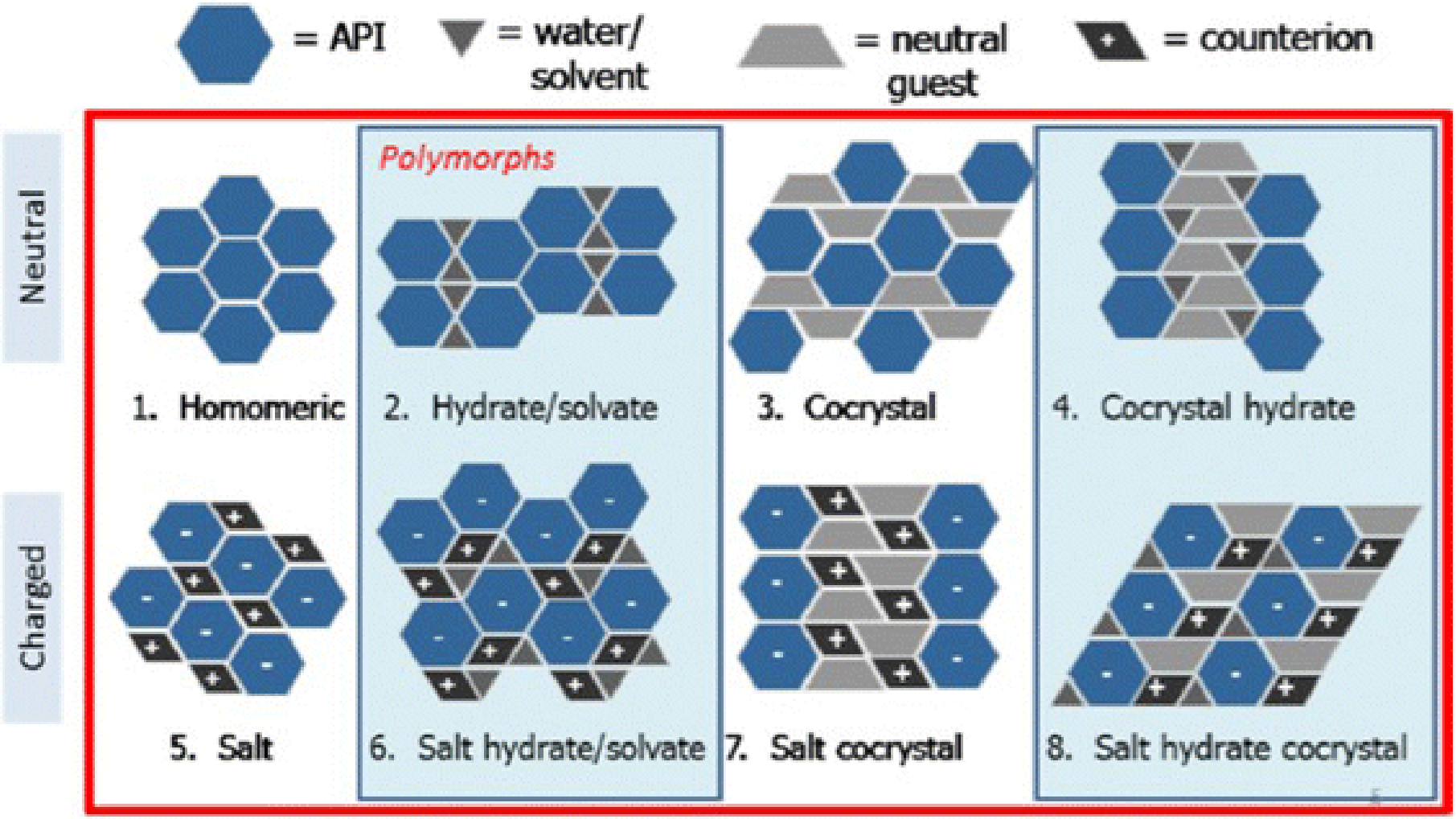
Diversidad de los sólidos cristalinos



Diversidad de los sólidos cristalinos

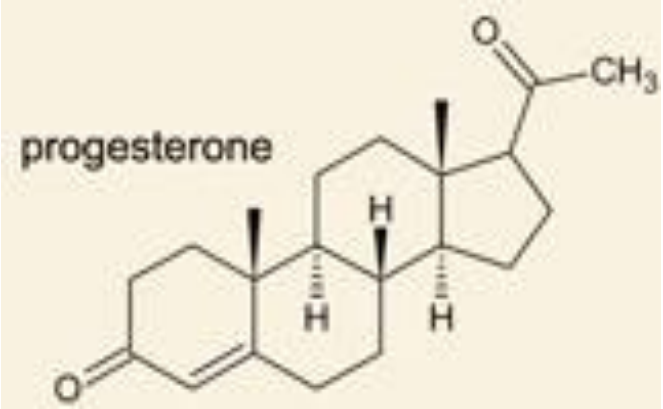


Diversidad de los sólidos cristalinos



Diversidad de los sólidos cristalinos

Ejemplos. Progesterona



Progesterona

11 co-cristales

1 co-cristal Monohidrato

Racemato

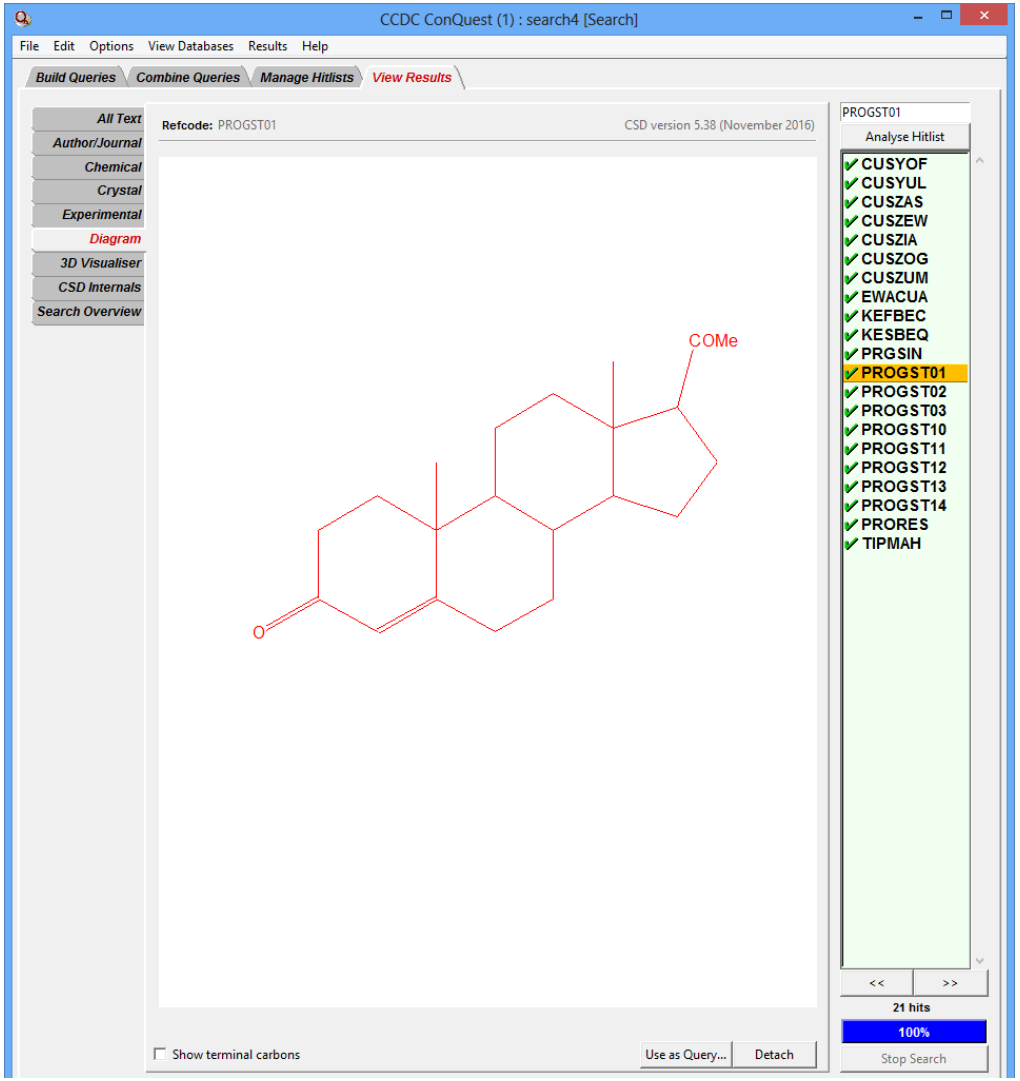
Cristales enantiopuros

Diferentes polimorfos

formas de obtener la

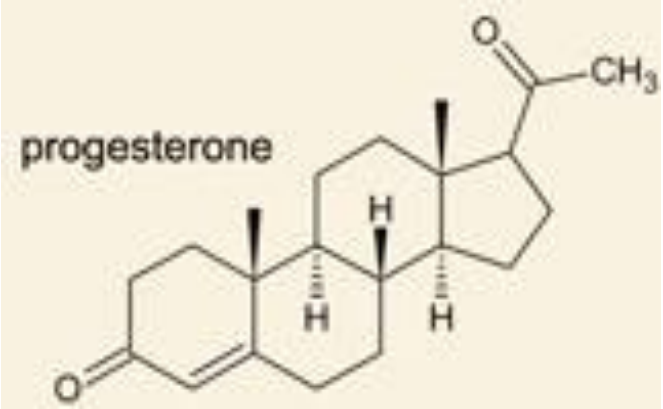
Forma I y II

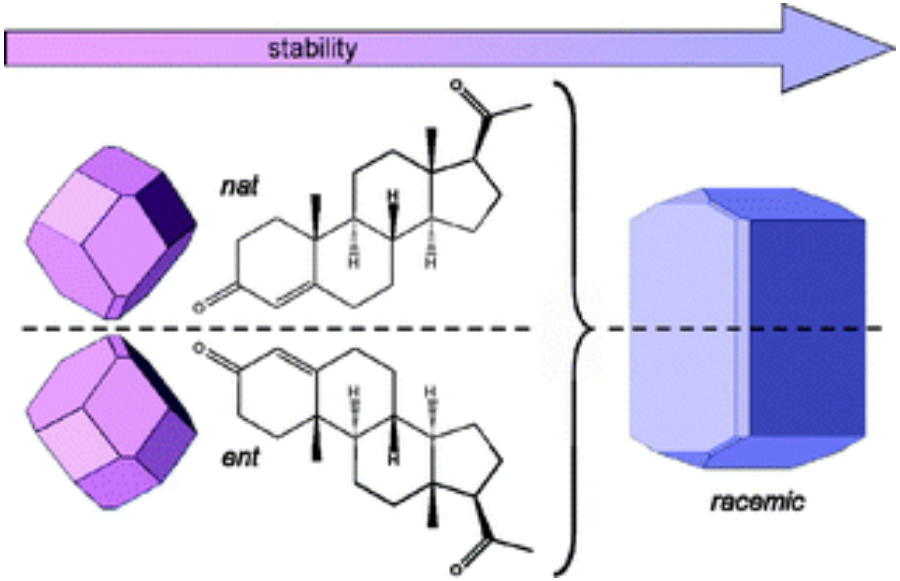
BUSQUEDA BASE DE DATOS

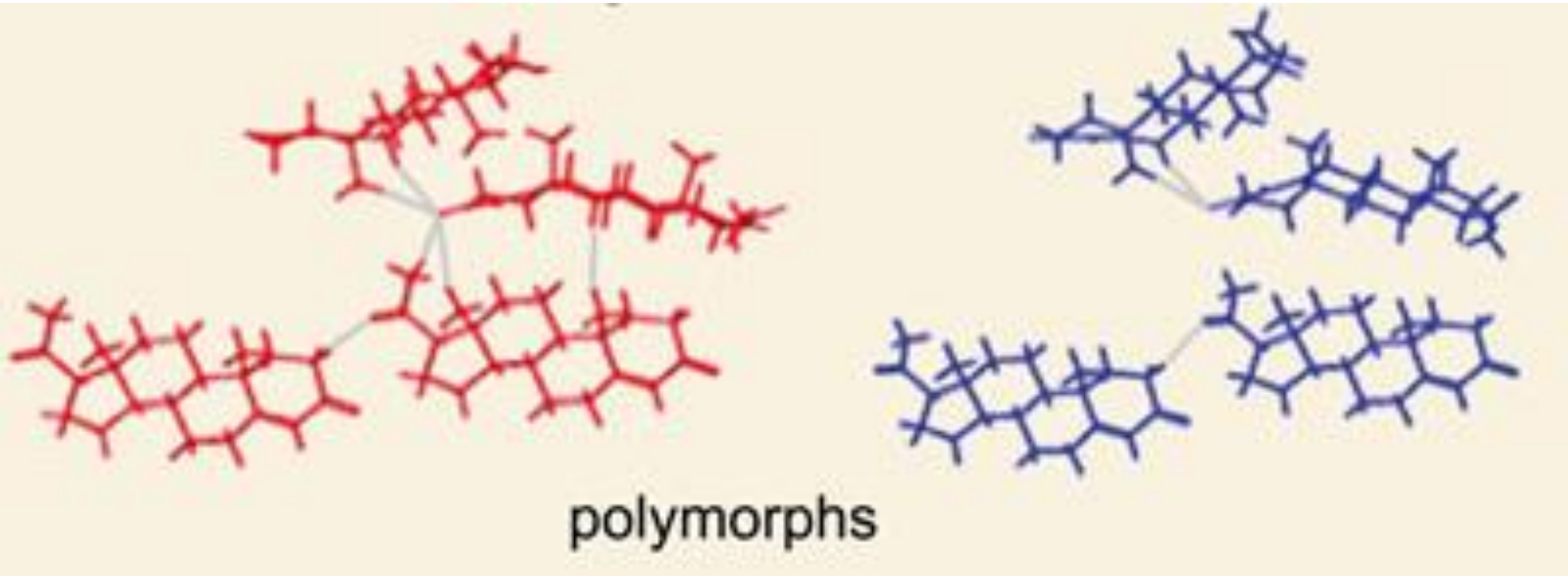


Diversidad de los sólidos cristalinos

Ejemplos. Progesterona

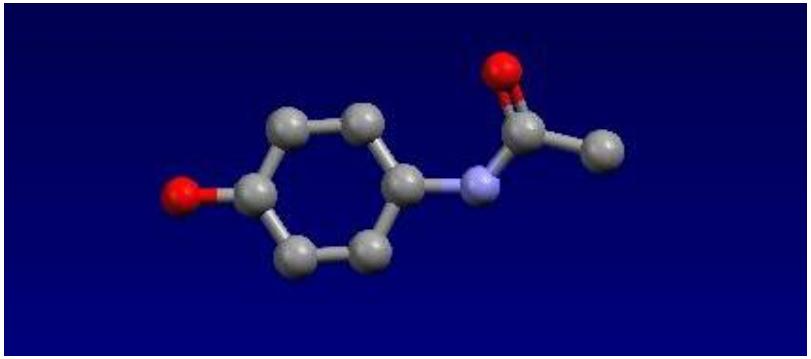






Diversidad de los sólidos cristalinos

Ejemplos. Paracetamol

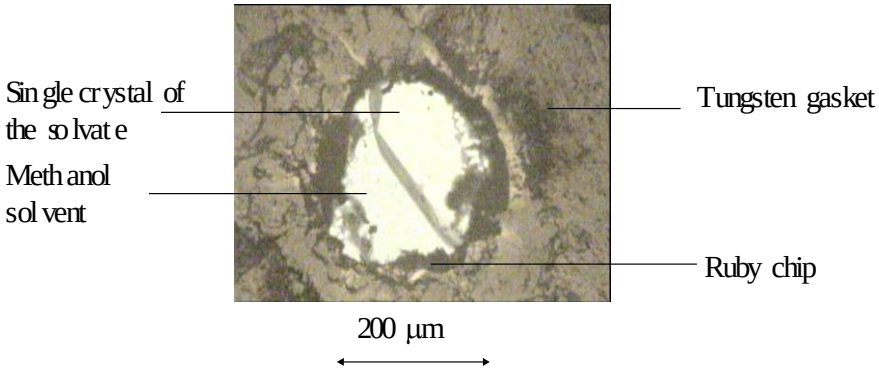


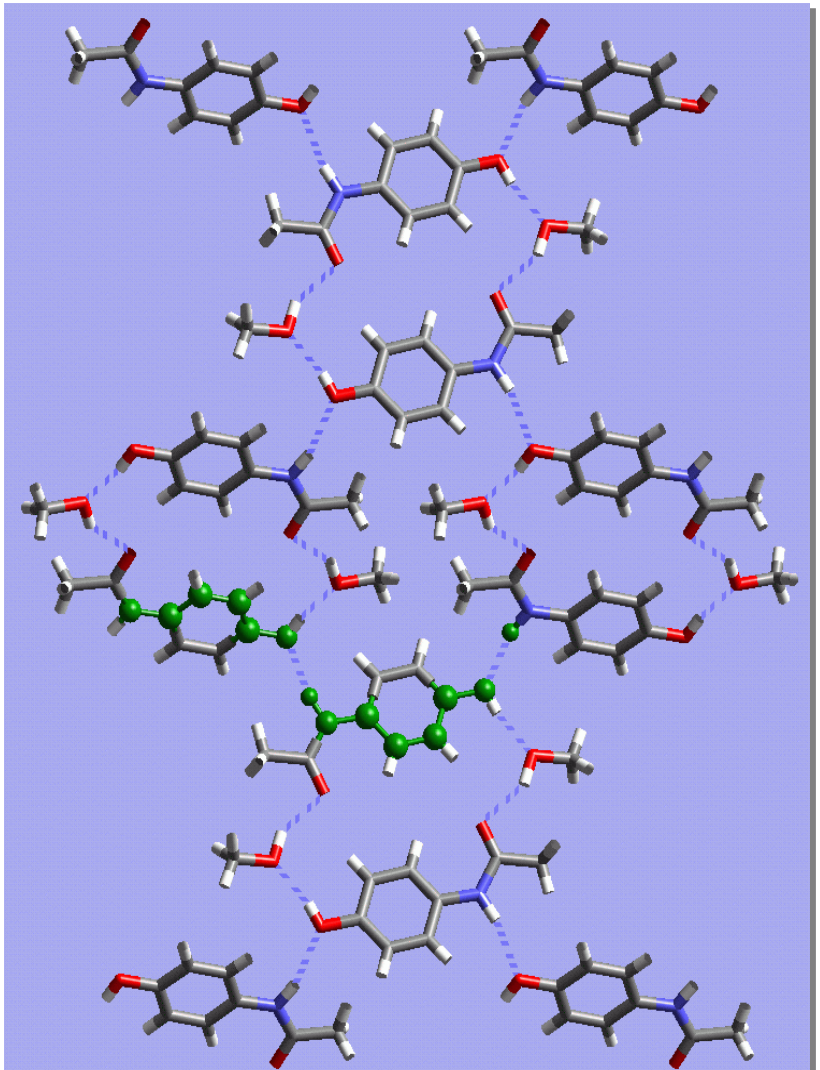
- Widely used analgesic drug
- Exists as stable monoclinic form and metastable orthorhombic form
- A monohydrate and two trihydrates recently prepared at ambient pressure

A. Parkin, S. Parsons and C.R. Pulham, *Acta Cryst*. 2002, **E58**, 1345-1347.
P.A. McGregor, D.R. Allan, S. Parsons and C.R. Pulham, *J. Pharm. Sci.*, 2002, **91**,1308-1311.

Diversidad de los sólidos cristalinos

Paracetamol recrystallised from methanol at 0.6 GPa to give a new 1:1 methanol solvate

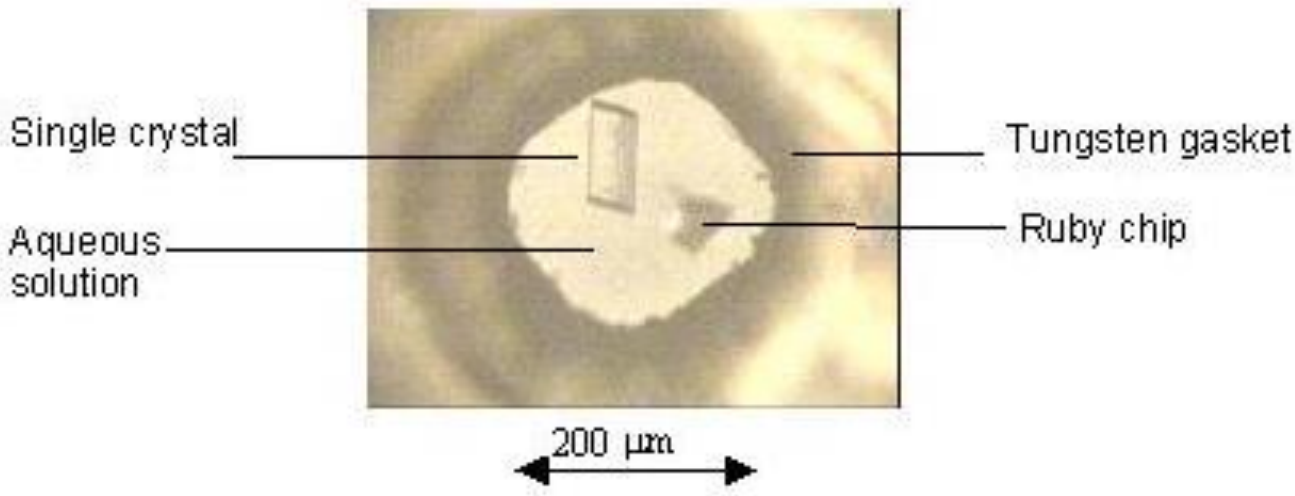




F.P.A. Fabbiani, D.R. Allan, A.D. Dawson, W.I.F. David, P.A. McGregor, I.D.H. Oswald, S. Parsons, and C.R. Pulham, *Chem. Commun*. (2003), 3004-3005.

Diversidad de los sólidos cristalinos

Paracetamol recrystallised from water at 1.1 GPa to give a new dihydrate

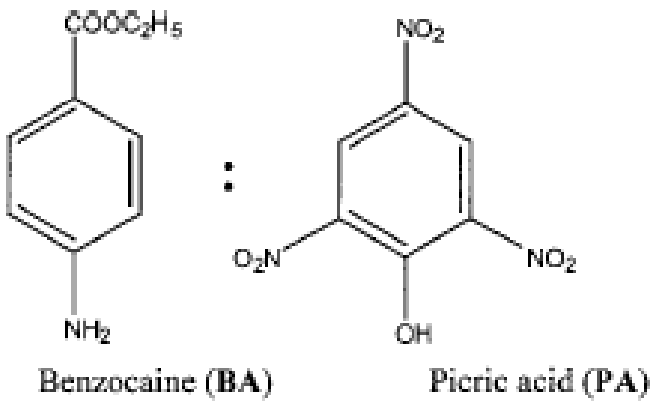


Diversidad de los sólidos cristalinos

Ejemplos. Relación: Propiedades – estructura cristalina

DOS POLIMORFOS DEL COCRISTAL

Benzocaina : acido pícrico[a]

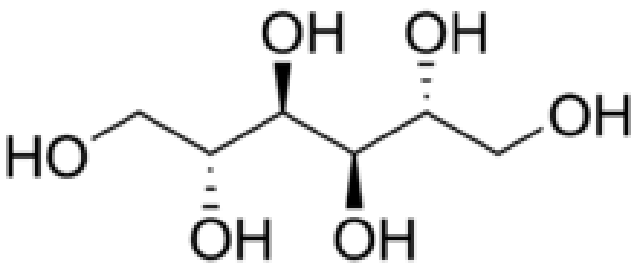


Forma I: 130-132 ºC

Forma II:162-163 ºC

DOS POLIMORFOS DE CRISTAL ENANTIOMERO PURO

D-Manitol[b]



Forma I: 166,5 ºC

Forma II:166 ºC

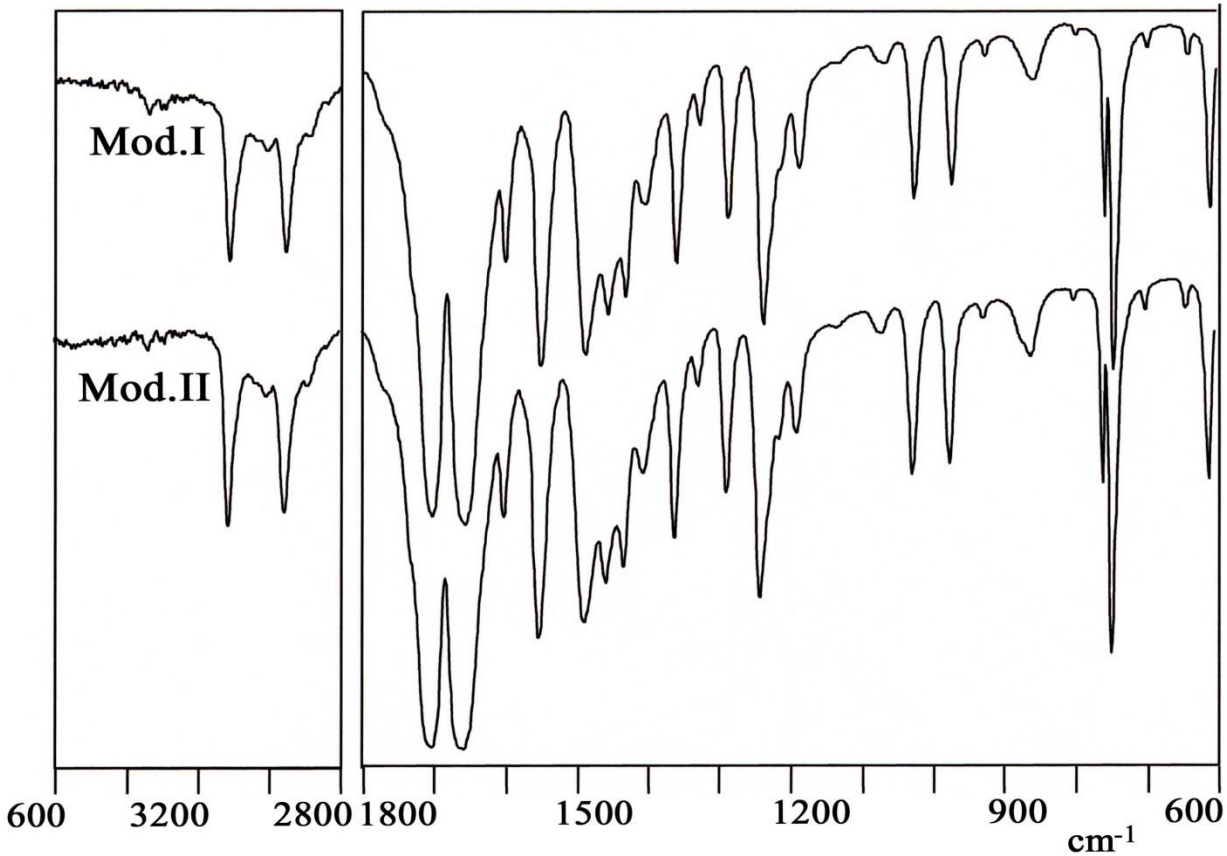
[a]J.-O. Henck, et al., *J. Am. Chem. Soc,* **123**, 1834 (2001).

[b]M. Burger, et al., *J. Pharm. Sci.* **80,** 457 (2000).

Diversidad de los sólidos cristalinos

Propiedades – estructura cristalina

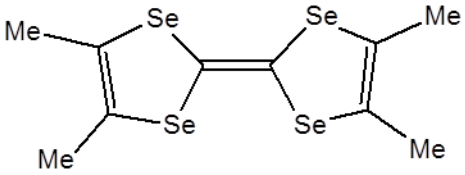
Dos polimorfos diferentes de cafeína

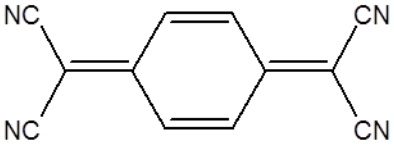


[a]U. Griesser, personal communication

Diversidad de los sólidos cristalinos

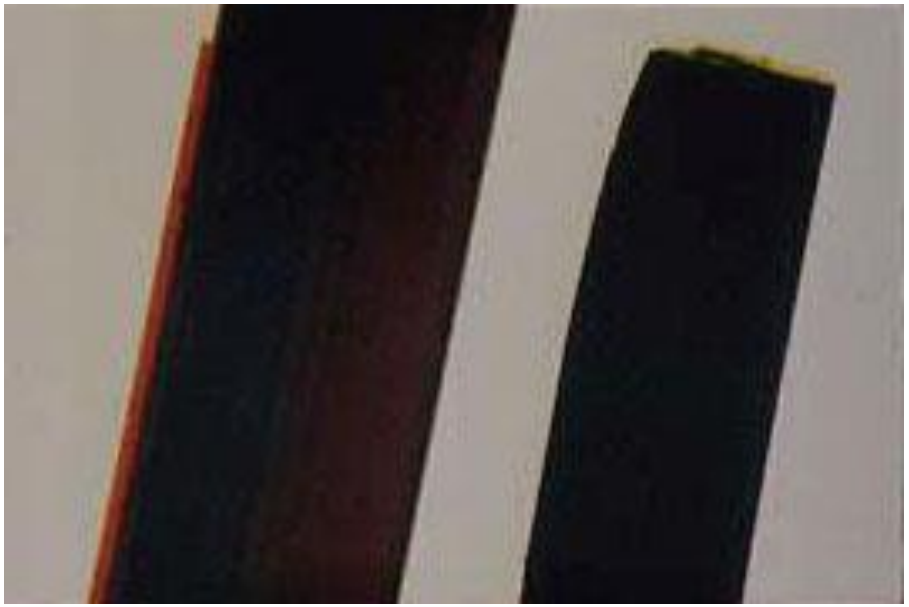
Dos polimorfos diferentes del co-cristal: TMTSF-TCNQ





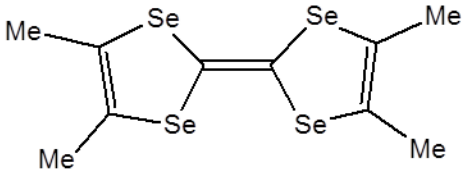
Red Form

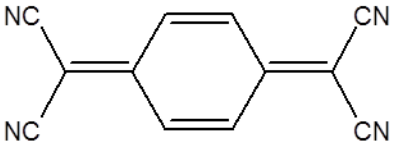
Black Form



Diversidad de los sólidos cristalinos

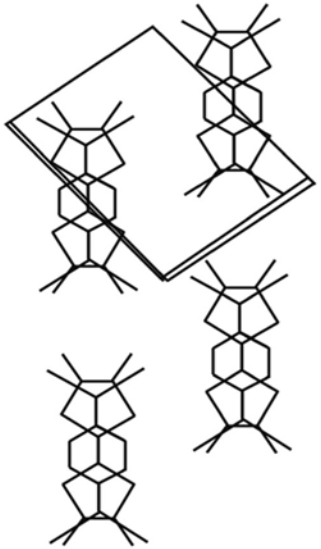
Dos polimorfos diferntes del co-cristal: TMTSF-TCNQ



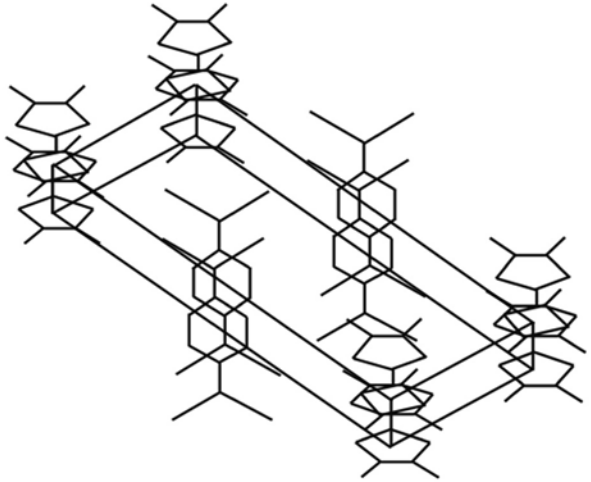


Red Form
Mixed stacks

Black Form
Segregated stacks



(a)



(b)

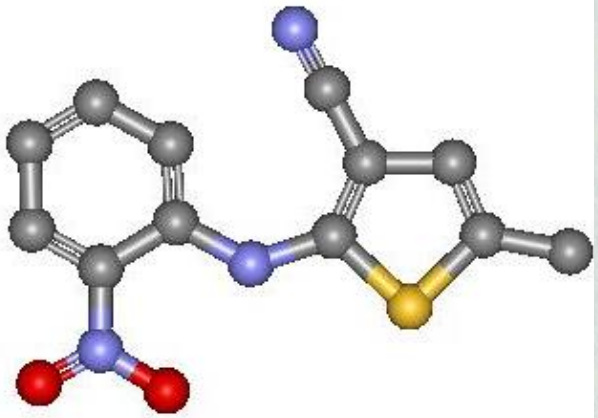
Diversidad de los sólidos cristalinos

Dos polimorfos diferntes del co-cristal: TMTSF-TCNQ

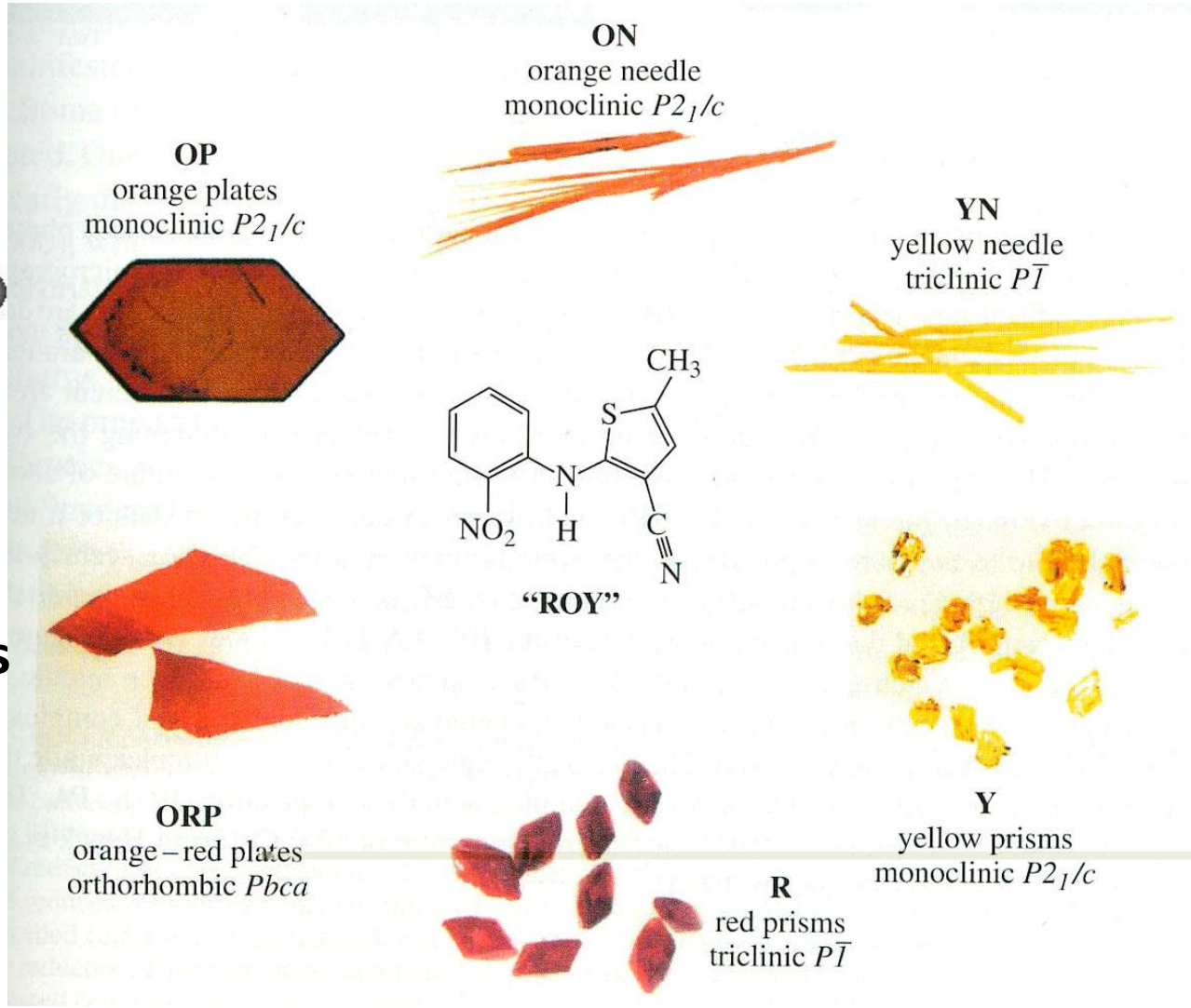
Red Form	Black Form
from CH_3CN by slow evaporation	from CH_3CN by rapid cooling of saturated solution; use seeds for larger crystals
thermodynamic crystallization	kinetic crystallization
transparent	opaque
mixed stacks	segregated stacks
semiconductor	conductor

Diversidad de los sólidos cristalinos

Colors in "ROY"



5-Methyl-2-(2-nitro-phenylamino)-thiophene-3-carbonitrile



Diferentes polimorfos
Del colorante ROY

Diversidad de los sólidos cristalinos

Ejemplos

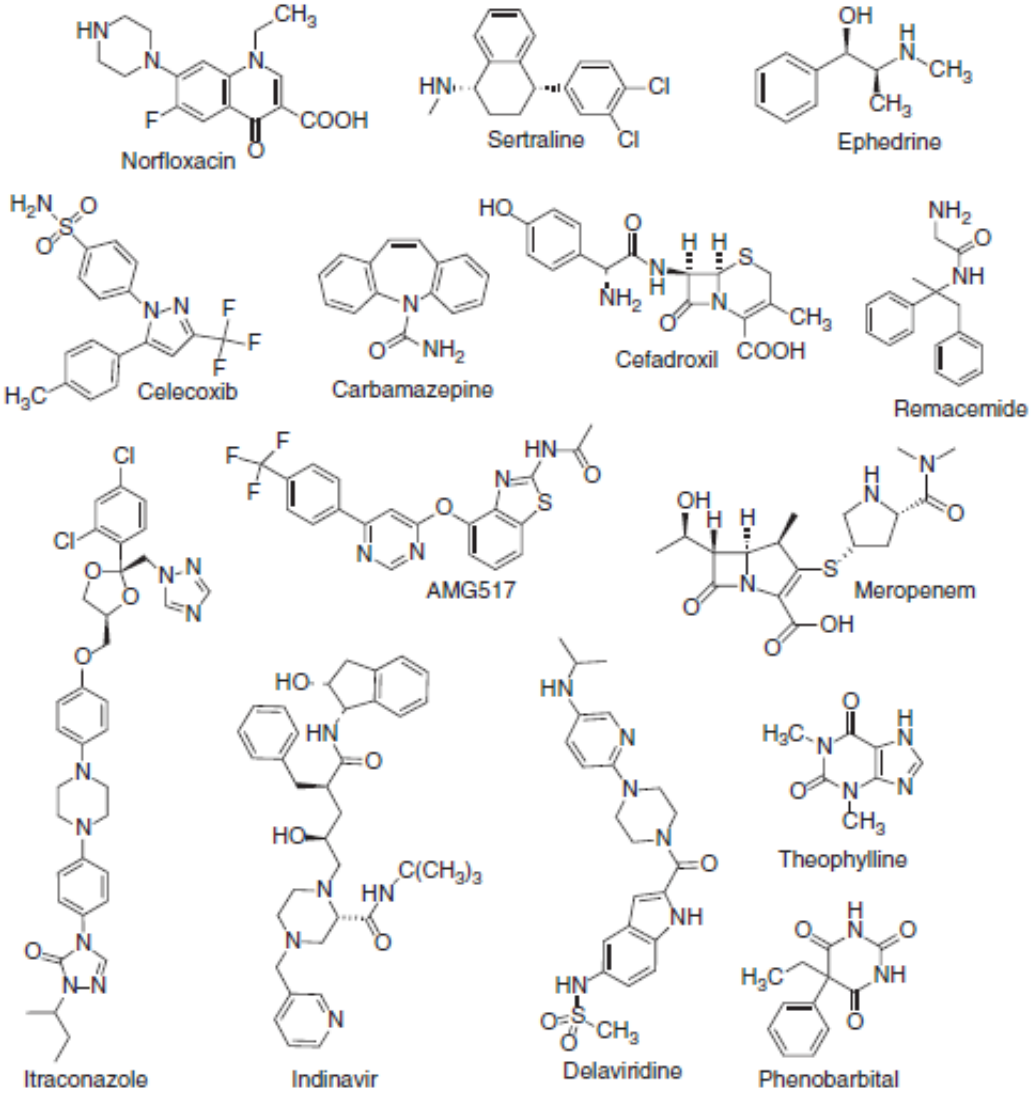


Figure 3.3 Molecular structures of the active pharmaceuticals used as examples

Diversidad de los sólidos cristalinos

Ejemplos

Table 3.1 *API system properties – problems and solutions*

Critical property	System	Problem	Solutions/identification of new form
Solubility	Indinavir	Low solubility – limiting bioavailability	Indinavir sulfate ethanolate: salt with acceptable performance characteristics
	Norfloxacin	Formation of low solubility salts with alkali metal ions	Norfloxacin succinate: salt with improved solubility
	Celecoxib	Low solubility, incomplete oral bioavailability, slow onset of action	Celecoxib sodium and celecoxib nicotinamide: salt or co-crystal plus formulation with improved dissolution profiles

Diversidad de los sólidos cristalinos

Table 3.1 *API system properties – problems and solutions*

Critical property	System	Problem	Solutions/identification of new form
	AMG517	Low solubility, incomplete oral bioavailablity	AMG517 sorbic acid co-crystal with improved dissolution profile
Chemical stability	β-Lactams	Chemical stability – hydrolysis of the β-lactam ring by water	Crystallization – hydrates of β-lactams are often stable requiring only limited environmental controls on storage and handling
Form diversity	Carbamazepine	Polymorph/solvate formation leading to low solubility form	Pharmaceutical salts or co-crystals that are less prone to form conversion
Physical interactions in dosage unit	Theophylline: phenobarbital	Slower dissolution from combination	Identification of a co-crystal phase with slower dissolution than pure phase. Avoidance of co-crystal formation during manufacture and storage
	Delaviridine mesylate	Storage in humid environments results in ion exchange with croscarmellose sodium	Package and store in humidity controlled environment

Ingeniería Cristalina

“Ingeniería Cristalina” (del inglés *Crystal Engineering*), disciplina que alberga como principales intereses el **diseño y la síntesis de estructuras cristalinas con propiedades específicas**.

Esto es posible gracias a propiedades de auto-ensamblado de moléculas e iones previamente elegidos, llamados “bloques o unidades de construcción”.

La definición más moderna, abarcativa es a la establecida por Desiraju:

"el estudio de las interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento cristalino y luego, la aplicación de tal conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas”.

Herramientas de la ingeniería cristalina:

- Prinicpales: uniones de hidrógeno y la química de coordinación
- Otras interacciones: las uniones de halógeno, la uniones de hidrógeno no convencionales y las interacciones π–π.

Ingeniería Cristalina

The origin of Crystal Engineering is in the understanding and control of intermolecular interactions in organic solids.

G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem*., **1971**, *27*, 647.

Nowdays, the area of Crystal Engineering is not restricted to organic materials but also includes inorganic and organometallic materials.

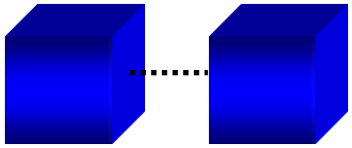
The introduction of metals is important in order to create functional materials (magnetic, electric, catalytic, etc...)

G. R. Desiraju, *Nature*, **2001**, *412*, 397.

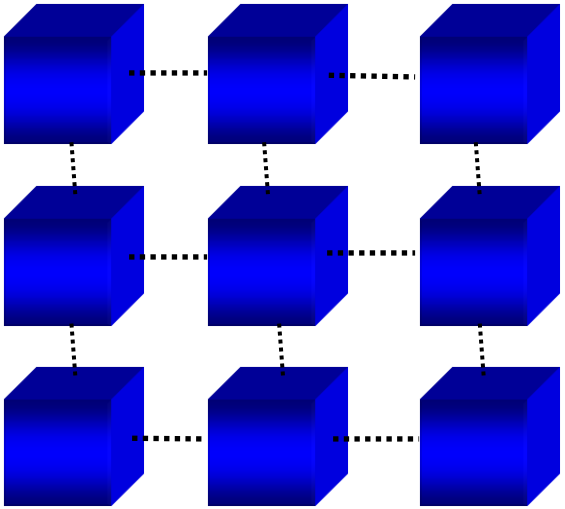
Ingeniería Cristalina. Conceptos básicos

Entonces….podemos ver a la ingeniería cristalina como la actividad relacionada con el diseño racional de los sólidos cristalinos. INCLUYE 3 ACTIVIDADES CONCRETAS

1) El estudio de las interacciones intermoleculares.



2) El estudio del empaquetamiento cristalino como función de la estructura molecular y las interacciones intermoleculares en el contexto del diseño de cada sistema

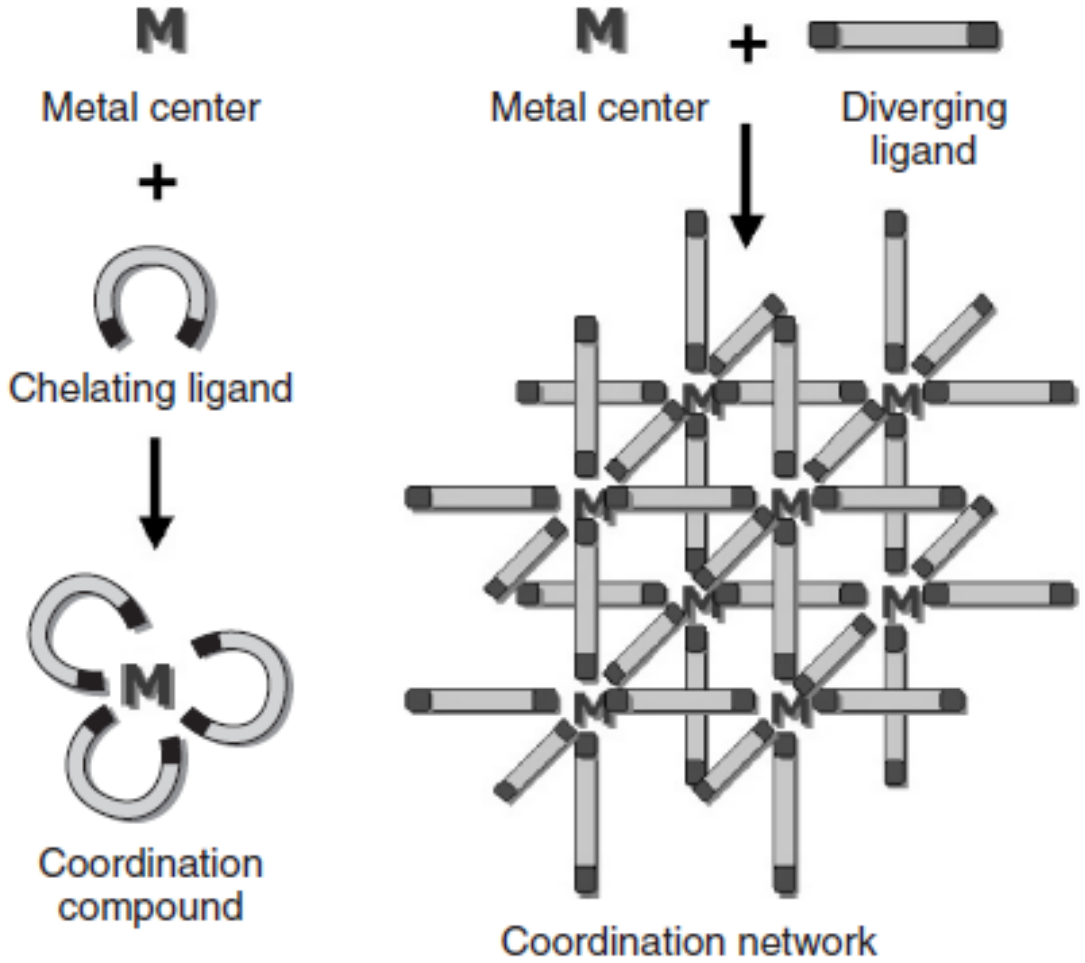


3) El estudio de las propiedades del solido cristalino y su relación con el empaquetamiento cristalino.

G. R. Desiraju *et al. Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 231.

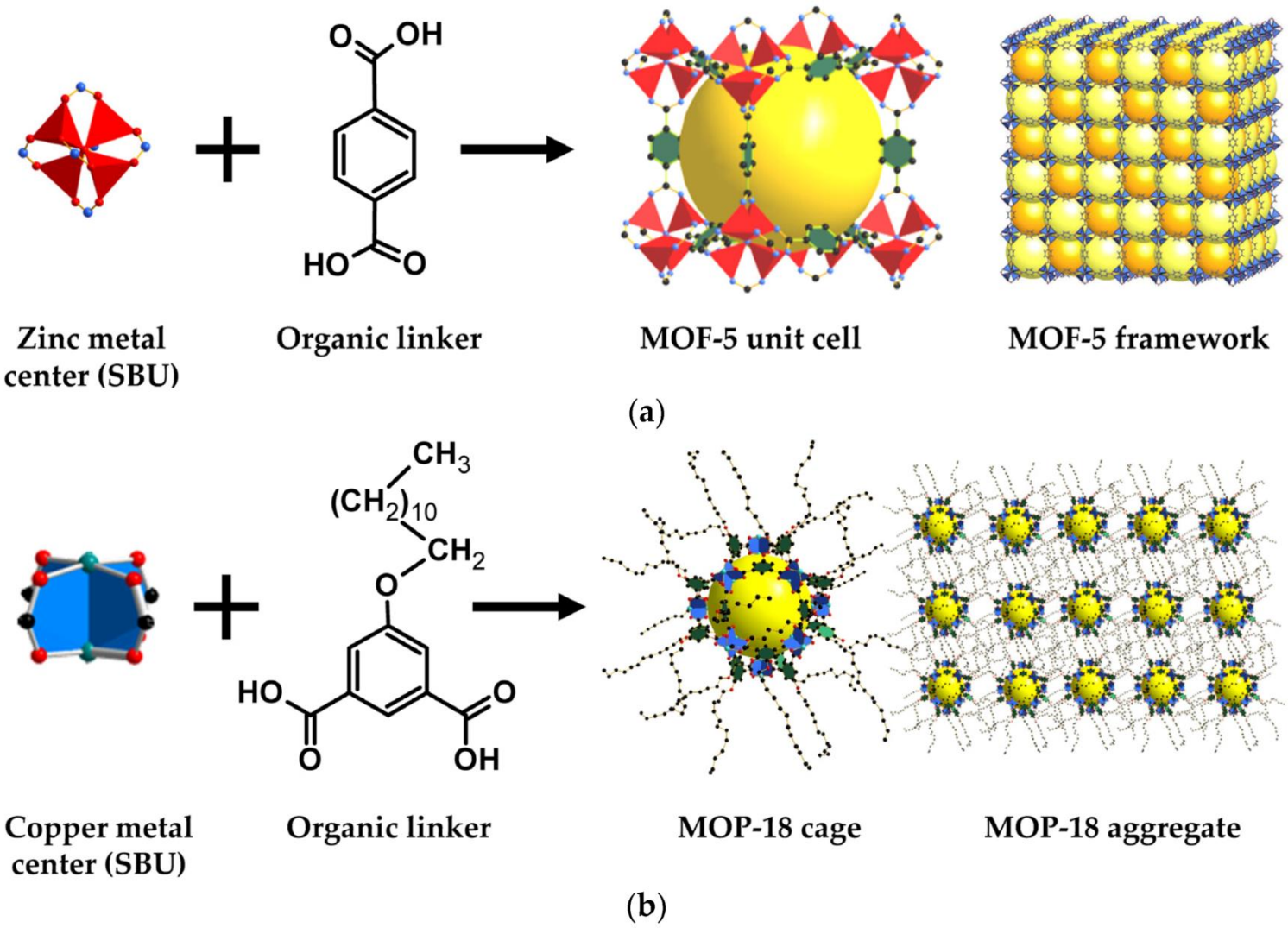
Ingeniería Cristalina

Aclaración: química de coordinación como herramienta de la ingeniería cristalina



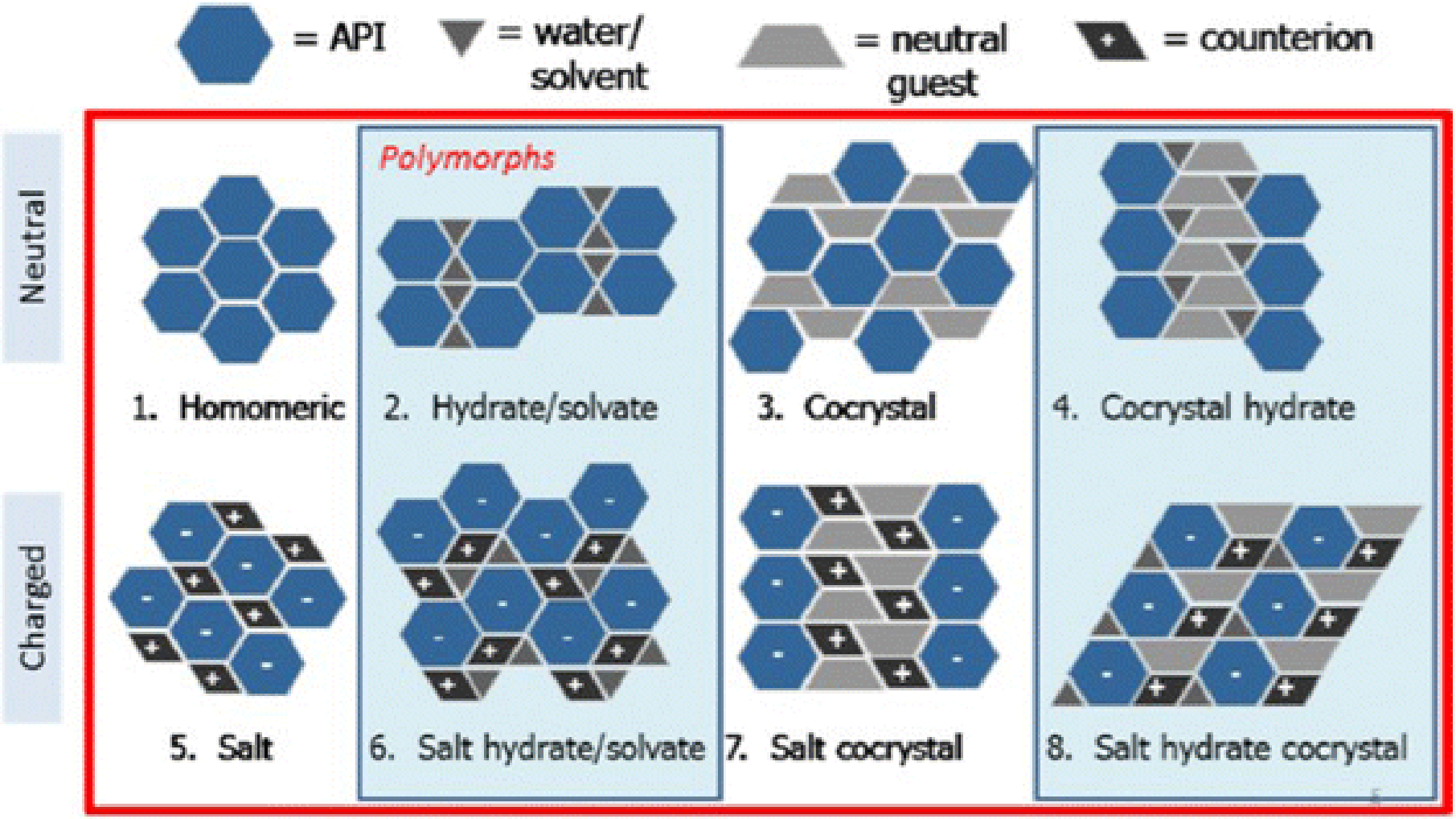
Aplicaciones de la Ingeniería Cristalina

Aclaración: química de coordinación como herramienta de la ingeniería cristalina



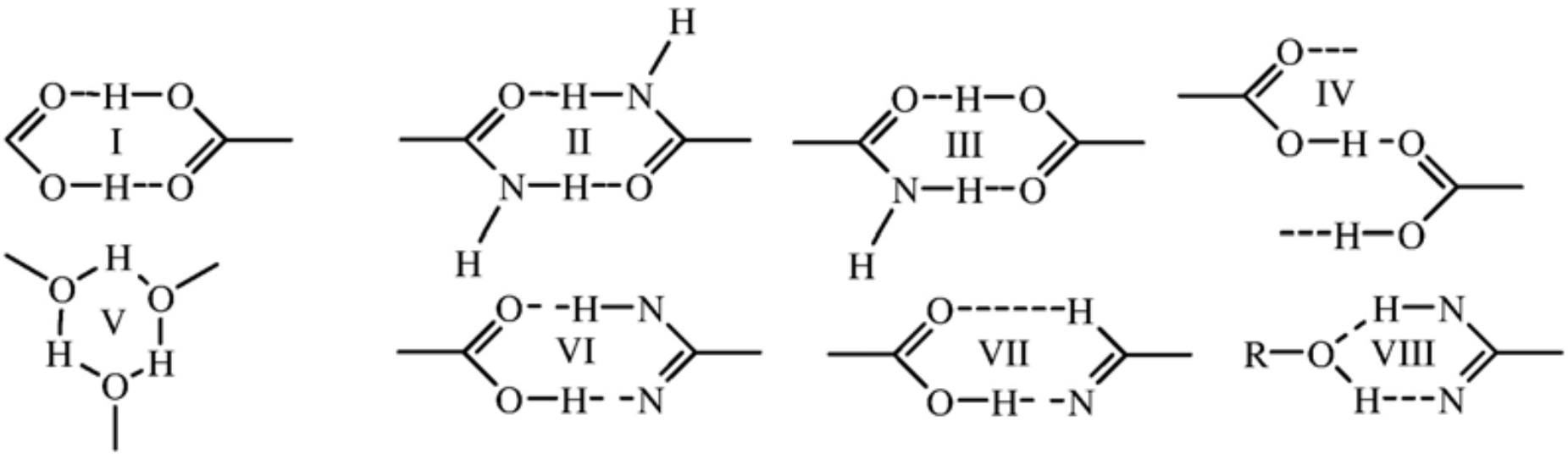
Aplicaciones de la Ingeniería Cristalina

Interés de explorar las formas y diversidad de los sólidos cristalinos

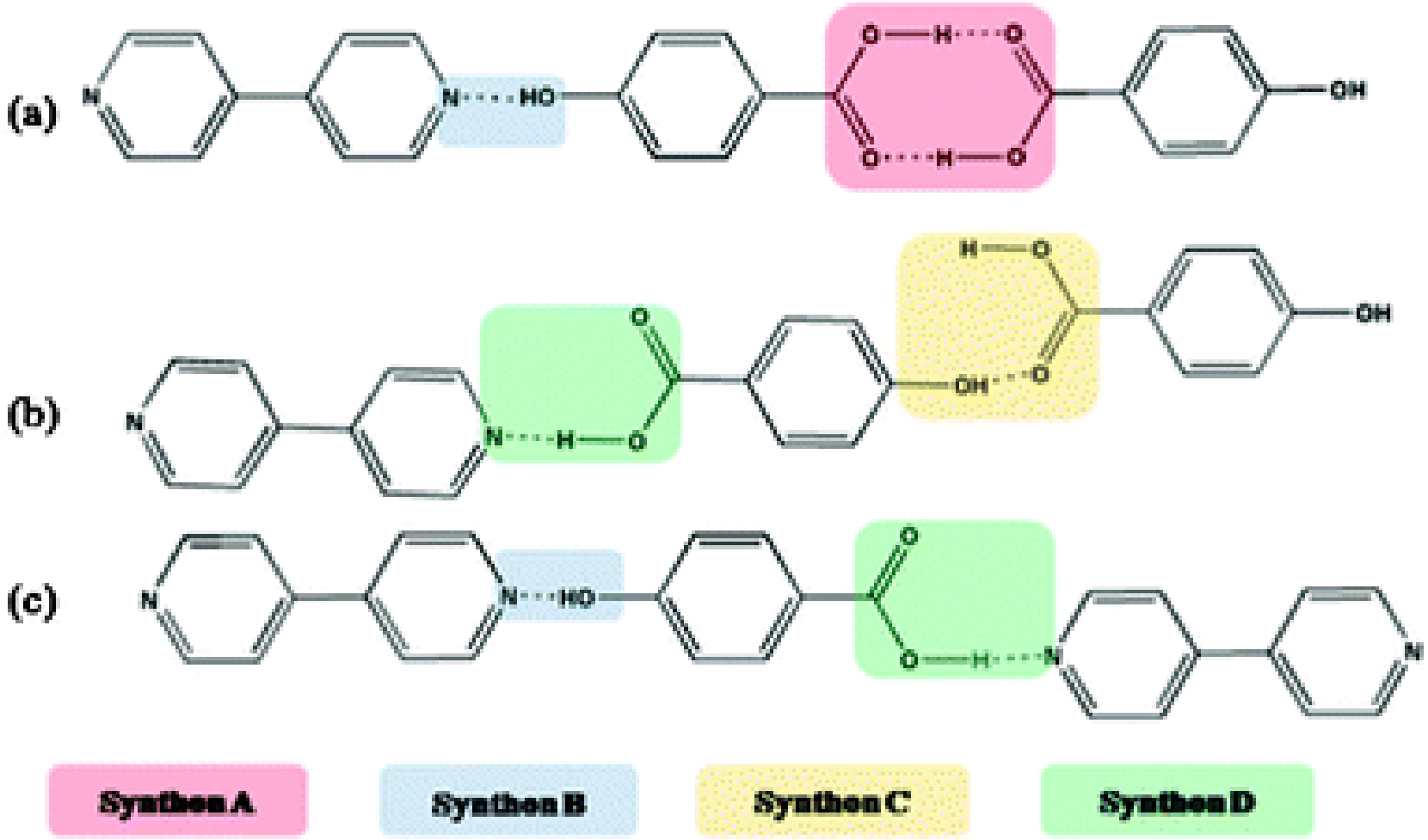


Concepto de sinton

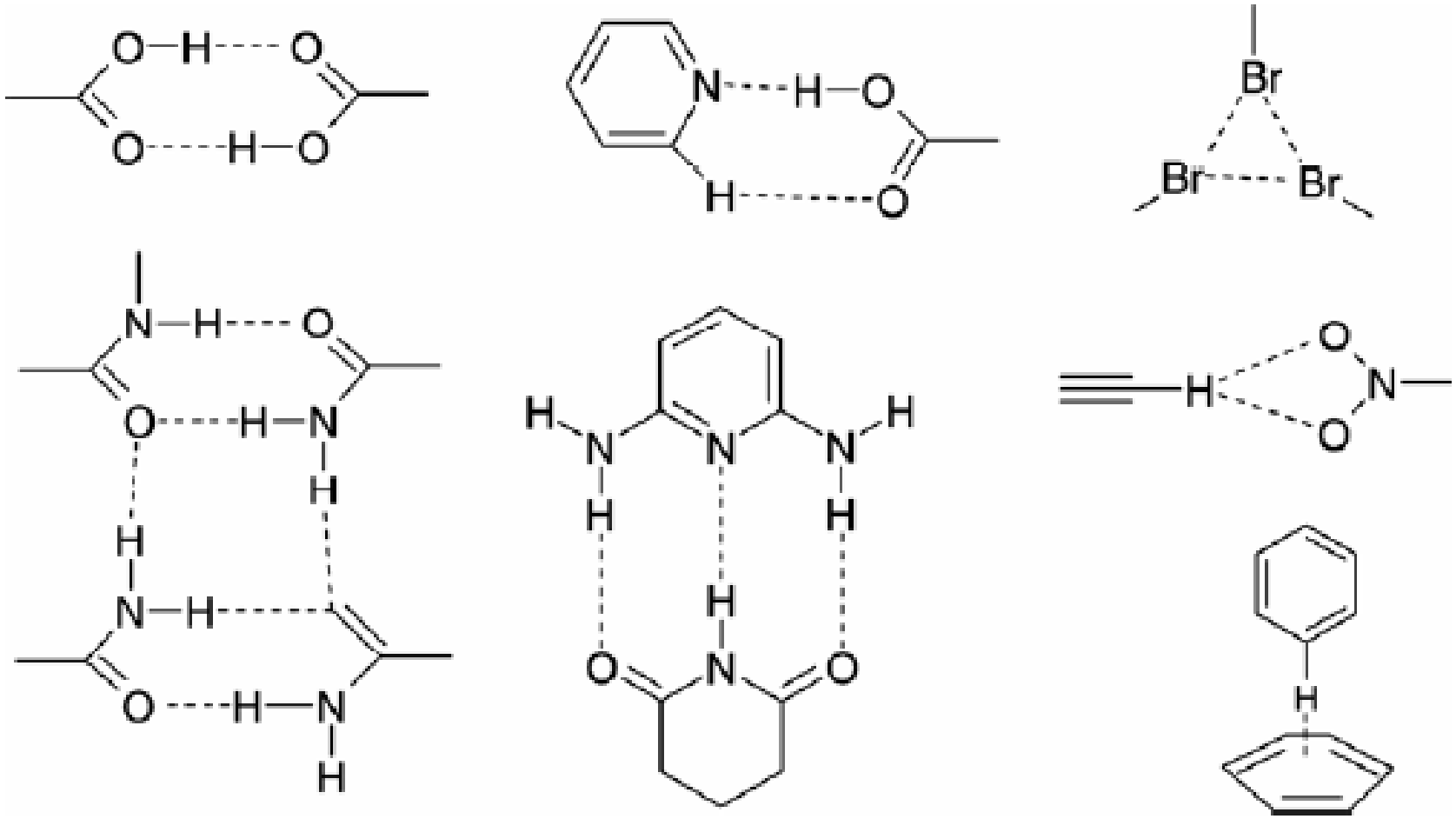
Utilizando el concepto del uso de unidades moleculares para sintetizar nuevos compuestos, se denomina "sinton" (synthon) a las unidades de construcción de los sólidos cristalinos. Los sintones son redes construidas por uniones intermoleculares muy estables.



Concepto de sinton



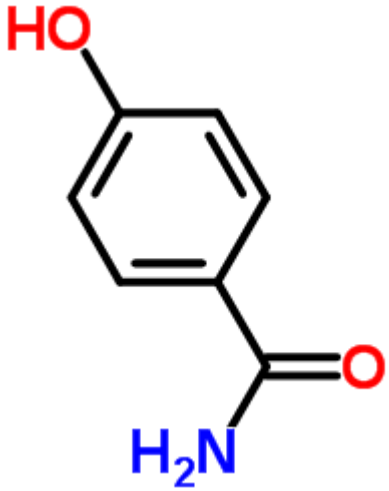
Concepto de sinton

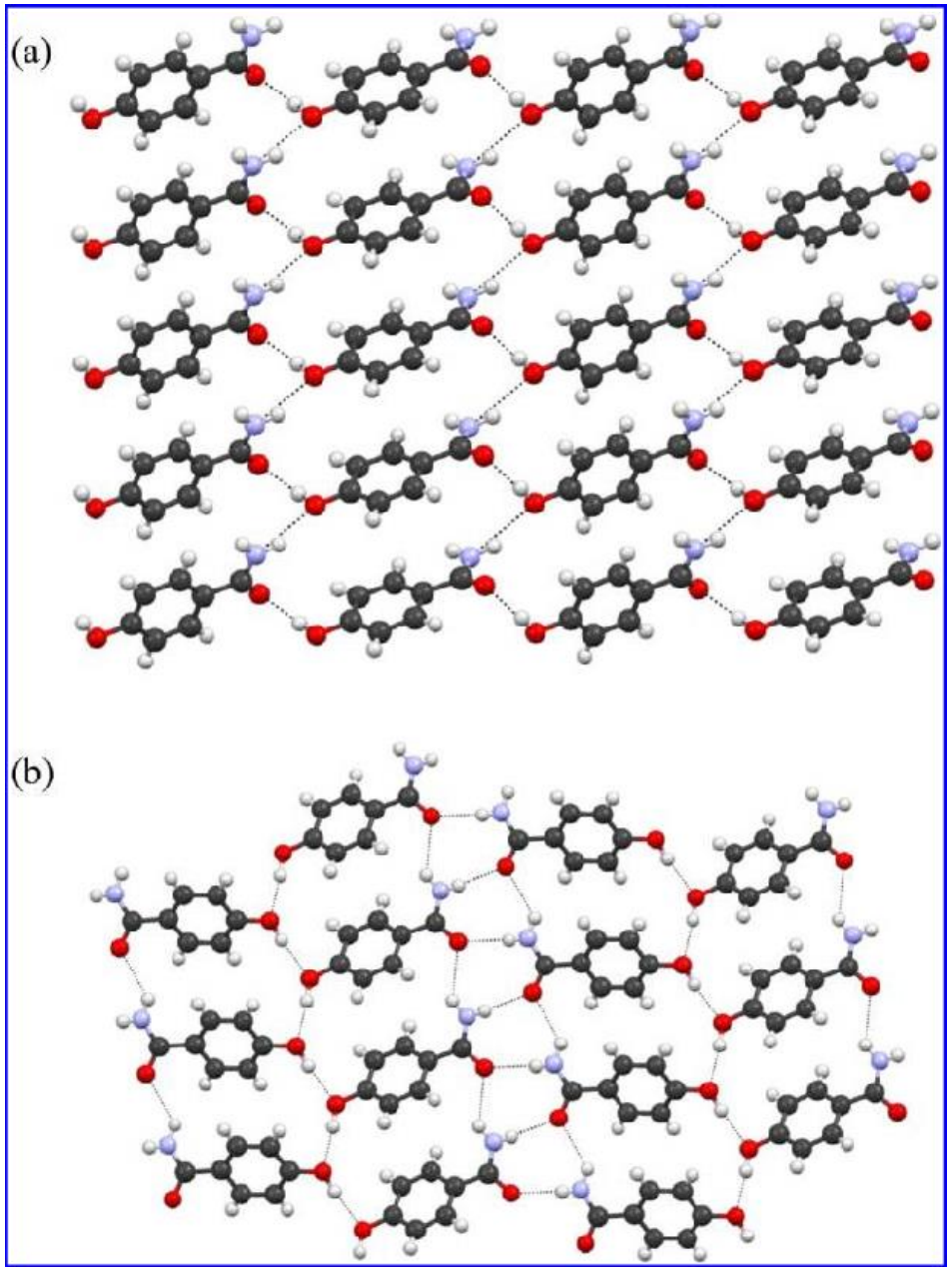


Scheme 1. Representative supramolecular synthons.

Concepto de sinton

Crystal structure of
4-hydroxybenzamide





Bibliografía recomendada

Crystal Engineering: From Molecules and Crystals to Materials. Dario Braga, Fabrizia Grepioni, A. GuyOrpen. *Springer-Science+Business Media,* **B.V. 1999**

Definición de Ingenierí cristalina: G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, Oxford, **2001**; D. Braga, F. Grepioni, *Making Crystals by Design*, Wiley-VCH, **2007,** Schmidt, G. M. J. *Pure Appl.Chem.*, **1971**, *27*, 647

Crystal Engineering: A TextBook. Singapore: World Scientific, **2011**.

Reseñas recientes sobre Ingeniería Cristalina en general: a) Kumar Biradha, Cheng-Yong Su, Jagadese J Vittal, *Cryst.Growth.Des.*, **2011,** *11*, 875–886; b) Aakeröy, C. B.; Champness, N. R.; Janiak, C. *CrystEngComm***, 2010**, *12*, 22–43; c) Dario Braga**.** *J. Chem. Soc*., *Dalton Trans*., **2000**, 3705–3713.