Guía de Trabajos Prácticos
Cristalización y Crecimiento Cristalino

Introducción

La cristalización es el proceso mediante el cual las moléculas, átomos o iones se ordenan de un modo natural de forma repetitiva y periódica en tres dimensiones dando lugar a lo que denominamos cristal. Existen diversas técnicas que permiten obtener material cristalino y en este curso nos concentraremos en las que dan lugar a la obtención de monocristlaes o cristales únicos. En general, la preparación de monocristales presenta dificultades peculiares y se requieren numerosos ensayos para fijar las condiciones óptimas de trabajo en un método dado, sin que esto quiera decir que sea previsible el resultado en un caso aislado. La obtención de monocristales de tamaño diverso resulta de interés para diferentes campos y está vinculada con diversas aplicaciones tanto industriales como en el ámbito de la ciencia básica. Por ejemplo, monocristales de germanio de gran tamaño se obtienen industrialmente y se utilizan para el desarrollo industrial de dispositivos optoelectrónicos, monocristales de diamante son obtenidos artificialmente por métodos de cristalización a alta presión y temperatura y son destinados principalmente para usos decorativos, la obtención de monocristales de diferentes moléculas que van desde pocos átomos como pueden ser óxidos metálicos, pasando por moléculas orgánicas de decenas de átomos, hasta macromoléculas como las proteínas con cientos de átomos, son el objetivo de muchos grupos de investigación de ciencia básica como aplicada de diferentes disciplinas.

En los laboratorios de química principalmente y en la industria, el proceso de cristalización también es aplicado como método de purificación, y en este caso se denomina recristalización. Para llevar a cabo este proceso, la sustancia a purificar debe disolverse en un solvente adecuado (o mezcla de solventes) a temperatura elevada y después de la eliminación de cualquier material no disuelto (impurezas) por filtración, la solución resultante se enfría lentamente hasta la formación de cristales. Cuanto más lento sea el proceso, mayor será el tamaño de los cristales obtenidos y pureza de los mismos.

En este trabajo práctico se explorarán diferentes técnicas para la obtención de monocristales, empleando además diferentes sustancias a cristalizar. Se trabajará en grupos de 2 personas.

PARTE 1. Curva de solubilidad y variables en experimentos de cristalización de nitrato de potasio (KNO_3)

El nitrato de potasio es mayoritariamente utilizado como fertilizante pero también se emplea en la conservación de alimentos y posee algunos usos terapéuticos. La creencia popular dice que el nitrato de potasio es un afrodisíaco, pero en realidad no tiene esa clase de efectos en los humanos ☺. Finalmente, químicamente el nitrato de potasio es agente oxidante y aunque se utiliza para producir pólvora mezclándolo con azufre y carbón, por sí mismo no es combustible ni inflamable.

1) Objetivos

Explorar diferentes regiones de la curva de solubilidad de KNO_3(s). Evaluar el efecto de diferentes variables como T y concentración en el proceso de crecimiento cristalino y en la forma del material cristalino obtenido.

2) Materiales

- Vasos de precipitados
- Tubos de ensayo
- Manta calefactora
- buretas
- Varilla de vidrio, espátula, termómetro, parafilm

3) Procedimiento

1. Registrar la temperatura ambiente. Preparar las 6 soluciones de KNO_3(s) y agua destilada en tubos de ensayos agitando cuidadosamente (ver tabla 1). Observar y registrar los cambios (¿el sólido se disuelve, la solución se enturbia?).

2. Para los tubos en los que no se solubilizó todo el sólido, calentar a baño María cuidadosamente utilizando una varilla de vidrio sumergida en el tubo hasta disolución completa. Para el baño María utilizar un vaso de precipitados con agua previamente calentada. Una vez que se obtienen las soluciones homogéneas medir la temperatura a la cual se lo logra, y luego dejar enfriar a temperatura ambiente.

Dejar enfriar la solución del tubo 5 unos minutos y luego acelerar el enfriamiento utilizando baño de hielo. Interpretar los resultados (¿se observa sólido? ¿Qué aspecto tiene?)

4) Informe

Incluir las masas, volúmenes y temperaturas utilizadas y las observaciones experimentales. Interpretar los resultados utilizando la tabla 1.

Con los datos de concentración y temperatura de obtención de la solución homogénea, construya la curva de solubilidad (considere además que la solubilidad a 0 y 10 °C son 13 y 22 gr/100 ml) y compare con bibliografía

Tubo #	**Masa KNO_3(s) (g)**	**Masa H_2O (g)**	**C (g KNO_3/100 g agua)**	**Observación a TA luego de preparar la mezcla**	**T de obtención de solución homogénea**	**Método de enfriamiento**	**Observación a TA luego de enfriar**
1	0,5	3 mL					
2	1,5	3 mL					
3	2,5	3 mL					
4	3	3 mL					
5	4	3 mL					
6	5	3 mL					

Tabla 1

PARTE 2. Obtención de monocristales de $CuSO_4.5H_2O$ por método de semilla

El sulfato de cobre tiene varios usos y aplicaciones, entre los cuales se destaca su utilización en fungicidas, insecticidas, estimulación del crecimiento en la agricultura, la esterilización del suelo, desinfección, conservantes, antisépticos, productos farmacéuticos, la prevención de enfermedades y colorante. Por otro lado, mediante diferentes métodos de cristalización es posible obtener sin grandes dificultades monocristales de la sal pentahidratada de gran tamaño y calidad.

1) Objetivos

Explorar el método de obtención de monocristales por medio de los métodos de evaporación lenta de solvente y utilizando semillas. Evaluar la calidad de monocristales. Utilizar curvas de

2) Materiales

- Vasos de precipitados
- Cristalizadores
- Placas de Petri
- Manta calefactora
- Buretas
- Varilla de vidrio, espátula, termómetro, parafilm
- Recipientes varios

3) Procedimiento

Obtención de semillas.

1. Pesar aproximadamente 10 gramos de sulfato de cobre y utilizando la curva de solubilidad de la Tabla 2 preparar una solución sobresaturada a temperatura ambiente en un vaso de precipitados (considerar un 10, 20 y 50% de sobresaturación), para ello deberá estimar el volumen a utilizar. Calentar con agitación para obtener una solución homogénea. Filtrar si fuera necesario. Utilizar la manta calefactora, varilla y termómetro.
2. Verter cuidadosamente la mitad de la solución a un cristalizador o placa de Petri. Tapar con parafilm y realizar pequeños orificios.
3. Dejar cristalizando hasta la próxima clase en lugar libre de vibraciones.
4. Verter cuidadosamente la otra mitad de la solución a un cristalizador o placa de Petri, y colocar en baño de hielo.
5. Analizar y comprar el tipo de semilla obtenida con cada grado de sobresaturación y velocidad de enfriamiento

Cristalización utilizando método de semilla

6. Elegir un monocristal adecuado para utilizarse como semilla en el proceso de cristalización

7. Sujetar la semilla a una tanza, pelo o hilo en un dispositivo como el de la Fig.1 .

8. Preparar una solución sobresaturada de sulfato de cobre al 10% como se procedió en el paso 1, pero partiendo de 30-50 g.

9. Dejar enfriar (*¿porqué?)* y trasvasar al dispositivo de cristalización de la Fig. 1.

10. Dejar cristalizando hasta la próxima clase en lugar libre de vibraciones.

11. Evaluar los resultados obtenidos en relación a las características del/los cristal/es obtenidos.

Temperatura (°C)	Solubilidad del $CuSO_4.5H_2O$ (g/100 g de solución)
0	18,20
10	21,41
20	24,46
30	28,11
40	30,83
50	34,25
60	38,48
80	46,25
100	54,12

Tabla 2

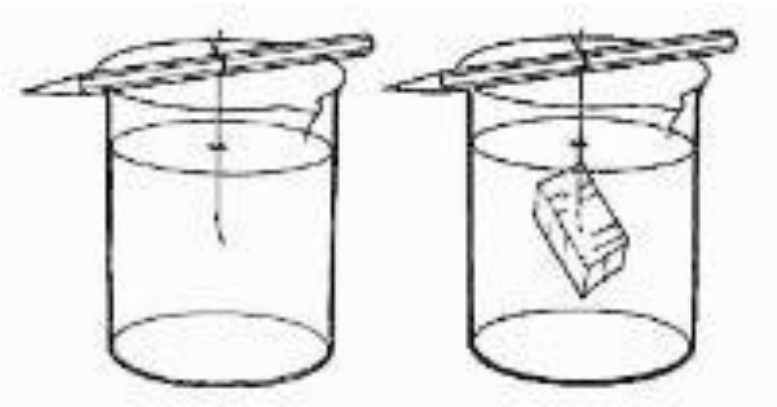


Figura 1

4) Informe

Incluir las masas, volúmenes y temperaturas utilizados y las características del/los cristales obtenidos. Incluir los criterios utilizados para la selección de los cristales. Cuando sea posible incluir tamaños, ángulos de los cristales obtenidos.

PARTE 3. Crecimiento de cristales de Polimorfos de Acetaminofen

El acetaminofen (paracetamol) es un analgésico que se utiliza en todo el mundo en la fabricación de muchos millones de comprimidos y otras formas de dosificación cada año. Existen 2 polimorfos conocidos (monoclínico y ortorrómbico), y una tercera fase la cual no pudo ser caracterizada por DRX monocristal. El paracetamol monoclínico es el polimorfo termodinámicamente estable a temperatura ambiente, y es el que se utiliza para las formulaciones farmacológicas.

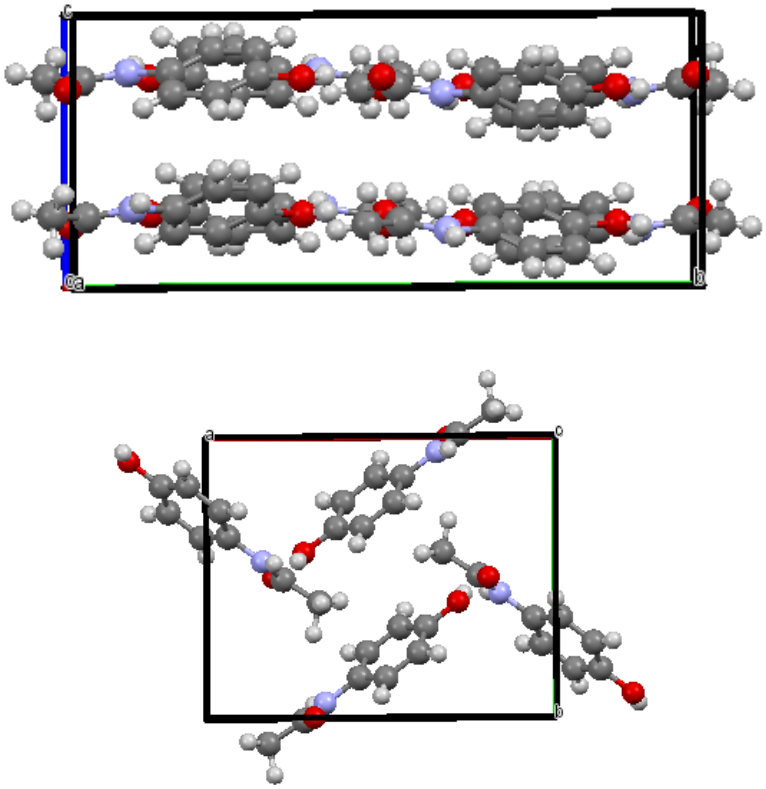


Figura 1. Polimorfos del acetaminofén. Superior: ortorrómbico, Inferior: monoclínico

1) Objetivos

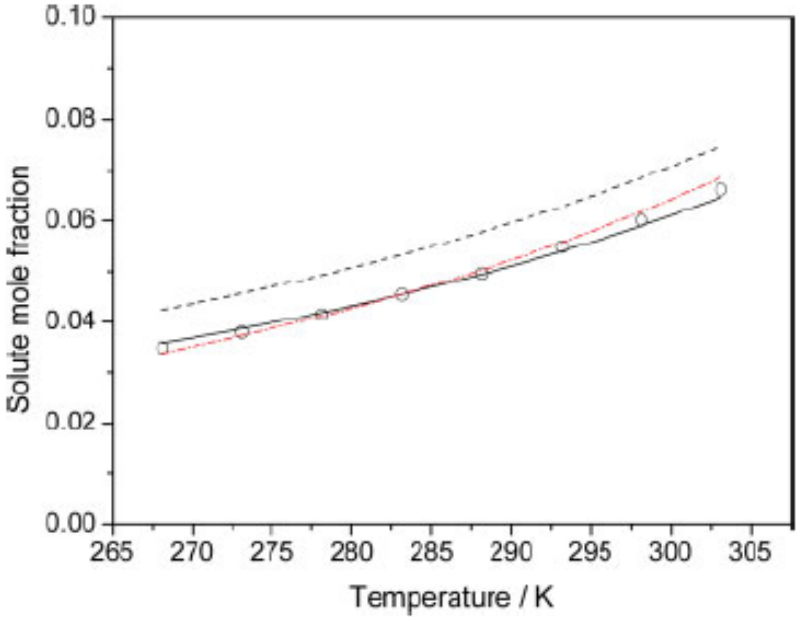
Llevar a cabo un método adecuado para la obtención de monocristales de ambos polimorfos. Estudiar el efecto de diferentes variables en el proceso de cristalización y en la calidad de los monocristales obtenidos.

2) Materiales

- Paracetamol (4-acetamidofenol)
- Etanol
- IMS: Etanol con 4% de Metanol
- Alcohol bencilico

3) Procedimiento

Considere estimativamente la siguiente curva de solubilidad para ambos polimorfos en etanol, y que la solubilidad en agua es 1.3 gr/100 ml a 22 °C.



<u>Polimorfo Monoclínico</u>

- Disuelva 15 mg en un ml en agua, caliente suavemente hasta total disolución. Deje reposar hasta la próxima clase.
- Disuelva 80 mg en un 0.5 ml en etanol, caliente suavemente hasta total disolución. Deje reposar hasta la próxima clase en un recipiente tapado con un pequeño orificio para permitir la evaporación del solvente.

<u>Polimorfo Ortorrombico – Semillas</u>

- Coloque 5 mg del acetaminofén sobre un porta objeto, y caliente hasta fusión (180 °C). Luego, colocarlo sobre un bloque de aluminio para favorecer el enfriamiento rápido hasta temperatura ambiente. Luego colóquelo en la lupa y observe la formación del polimorfo ortorrómbico.

<u>Polimorfo Ortorrombico – Monocristales</u>

- Para la obtención de monocristales adecuados para el análisis de rayos X, se ha sugerido la cristalización a partir de un solvente supersaturado de alto punto de ebullición. El alcohol bencílico (p.e. 205 °C), se ha utilizado con éxito para hacer crecer cristales de la forma II utilizando el siguiente método de microcristalización. Calentar una gota de alcohol bencílico (alrededor de 1 ml) en un portaobjetos de microscopio a aproximadamente 50 °C y añadir

paracetamol hasta que no se disuelva más. Luego la gota se calienta hasta aproximadamente 80 °C para asegurar la disolución completa del paracetamol. El portaobjetos se enfría rápidamente, para lograr una solución sobresaturada, colocándolo en un bloque de aluminio preenfriado a 0 °C en hielo. La gota enfriada se debe sembrar con algunos microgramos de la forma II (preparada a partir del fundido recristalizado - semilla) y se deja sin cubrir. El portaobjetos del microscopio se mantiene a 0 °C, examinándolo periódicamente, utilizando el microscopio óptico, para controlar el crecimiento de cristales en forma de aguja II. Después de aproximadamente 15 minutos, los cristales más grandes (entre 100 y 200 m de longitud) se aíslan de la gota usando una aguja de acero y se secan con un trozo de papel de filtro.

Polimorfo Ortorrombico – Policristales y amorfo

- Coloque 186 mg de acetaminofén en 1 ml de IMS, y caliente hasta disolución completa
- Coloque la solución en un baño hielo a 0 °C durante 10 minutos. Luego, incorpore unas pequeñas cantidades de las semillas del polimorfo II obtenidas previamente.
- La solución sembrada se deja en reposo a 0 °C, con mezcla ocasional suave. La precipitación y el crecimiento de los cristales de la forma II ocurren rápidamente (generalmente dentro de los 10 min de la siembra).
- Después de 15-20 minutos de la siembra, los cristales precipitados de la forma II deben ser retirados de las aguas madres. Para ello, centrifugar 5 minutos, quitar el sobre nadante y secar bajo suave corriente de nitrógeno.

Es muy importante que los cristales de la forma II se sequen por completo lo más rápido posible. Esto se debe a que el disolvente residual puede inducir una conversión parcial de la forma II a la forma I durante el almacenamiento (a través de una transformación mediada por disolvente como se analiza más adelante). Se observó que si se permite que la precipitación continúe durante más de unos minutos (en un intento de aumentar el rendimiento de la forma II), los cristales de la forma I comienzan a crecer. Para el propósito de estos experimentos a escala de laboratorio, el rendimiento no fue de primordial importancia. Generalmente, el rendimiento de la forma pura II es bajo (típicamente menos del 30%); por lo tanto, para aumentar el rendimiento para la producción comercial de la forma II, sería necesario optimizar el proceso de cristalización y recuperación.

Las muestras de ambos polimorfos serán utilizados en la caracterización por: microspcopias, DRX polvo, DRX monocristal, IR y DSC

4) Informe

Discutir lo observado utilizando las siguientes preguntas como referencia:

¿Se formó precipitado instantáneamente? ¿Aparecieron cristales/dendritas/separación de fases? ¿Son todos los cristales iguales?

5) Referencias

- Gary Nichols, and Christopher S. Frampton, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 87, No. 6, June 1998.
- Haisa, M.; Kashino, S.; Maeda, H. The Orthorhombic form of *p*-Hydroxyacetanilide. *Acta Crystallogr*. 1974, *B30*, 2510-2512.
- Haisa, M.; Kashino, S.; Kawai, R.; Maeda, H. The Monoclinic form of *p*-Hydroxyacetanilide. *Acta Crystallogr*. 1976, *B32*, 1283-1285.
- Green, D. A.; Meenan, P. Acetaminophen Crystal Habit: Solvent Effects. *Conference Proceedings: Crystal Growth of Organic Materials*; Myerson, A. S., Green, D. A., Meenan, P., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC 1996; pp 78-84.
- Khoshkhoo, S.; Anwar, J. Crystallization of polymorphs; the effect of solvent. *J. Phys. D: Appl. Phys*. 1993, *26*, B90- B93.