

Jornada Docente sobre Cristalografía y Crecimiento de Cristales



Unidad 3

Crecimiento de Cristales Conceptos generales

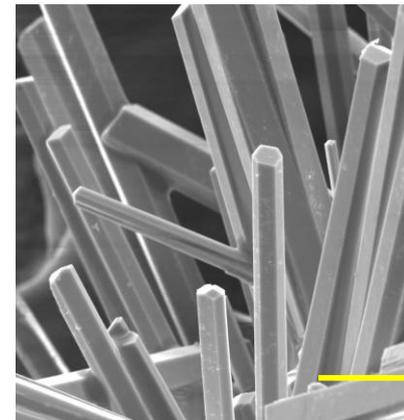
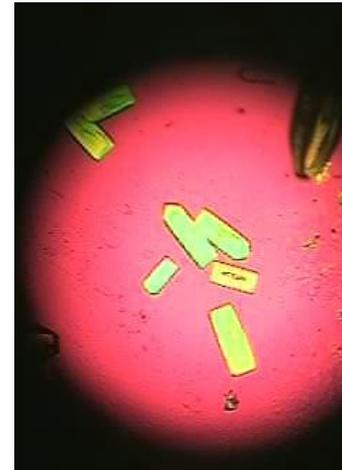
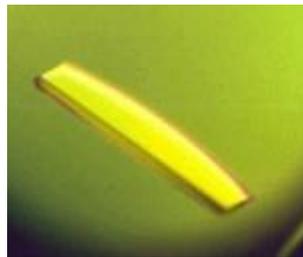
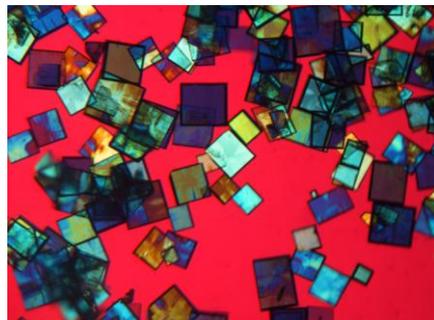
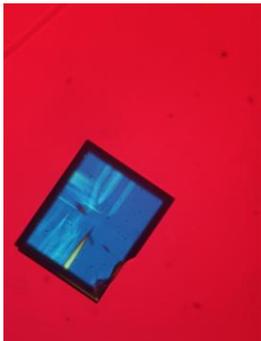
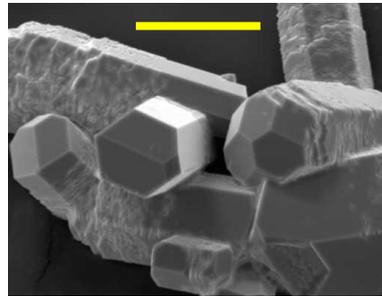
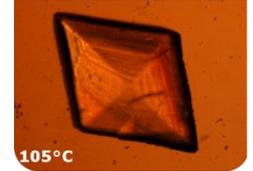
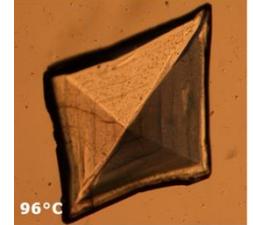
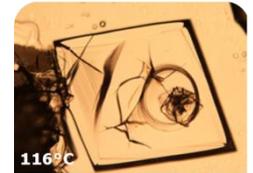
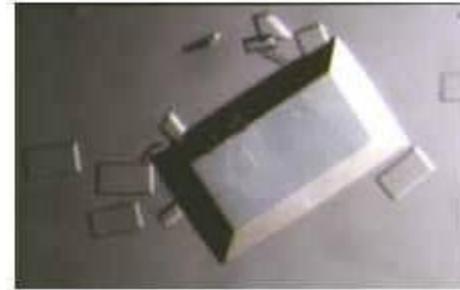
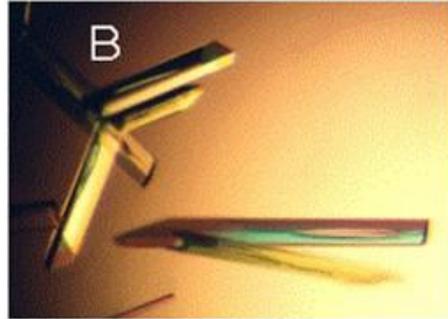
- ❖ **Métodos de Crecimiento de Cristales: Panorama general.**
- ❖ **Métodos químicos de Crecimiento de Cristales.**
- ❖ **Mecanismo de nucleación y crecimiento.**
- ❖ **Soluciones y solubilidad.**

Cristales Naturales



Monocristales obtenidos en el laboratorio

DIFERENTES HÁBITOS CRISTALINOS



El proceso de síntesis y la cristalización ofrece un amplio espectro de problemas y distintos enfoques según el interés y formación de la gente que trabaja en el tema



TRES TIPOS DE INTERÉS:

- ➡ **CÓMO CRECEN** (Procesos involucrados)
- ➡ **CÓMO CRECERLOS** (Técnicas y parámetros de crecimiento)
- ➡ **CRECER CRISTALES** (Interés en el producto a cristalizar)

CRISTALIZACIÓN

La cristalización de un determinado compuesto tiene lugar cuando las condiciones dentro de un medio, solución, fundido o vapor, bajo una temperatura, presión y sobresaturación dadas, son energéticamente favorables para que los constituyentes formen uniones permanentes.

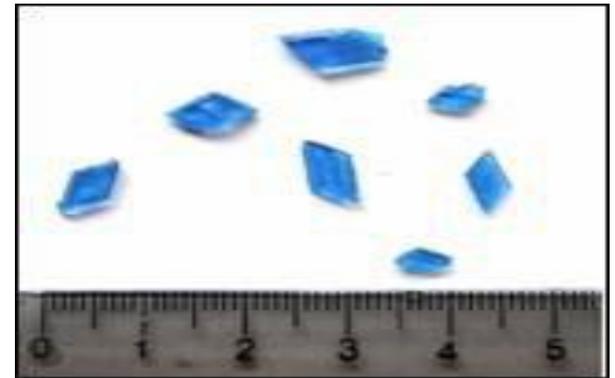
CRISTALIZACIÓN



- ✓ Es y ha sido un proceso fascinante para científicos y observadores casuales en todos los tiempos.
- ✓ La cristalización ha sido descrita como una de los procesos más difíciles de controlar.
- ✓ Se estudia cómo iniciarla (“nucleación”) y cómo se desarrolla (“crecimiento”).

ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

- SOBRESATURACIÓN
- NUCLEACIÓN
- CRECIMIENTO



***FACTORES
TERMODINÁMICOS***

Energía libre de Gibbs, entalpía, entropía y solubilidad



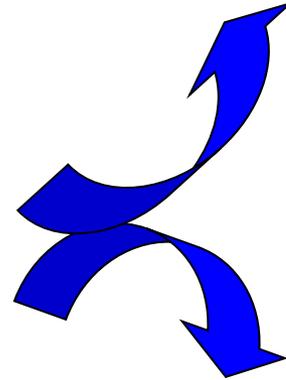
Procesos en equilibrio o muy cerca

Lejos del equilibrio



Alta sobresaturación, movilidad molecular, enfriamiento rápido,

**FACTORES QUE
GOBIERNAN LA
CRISTALIZACIÓN**

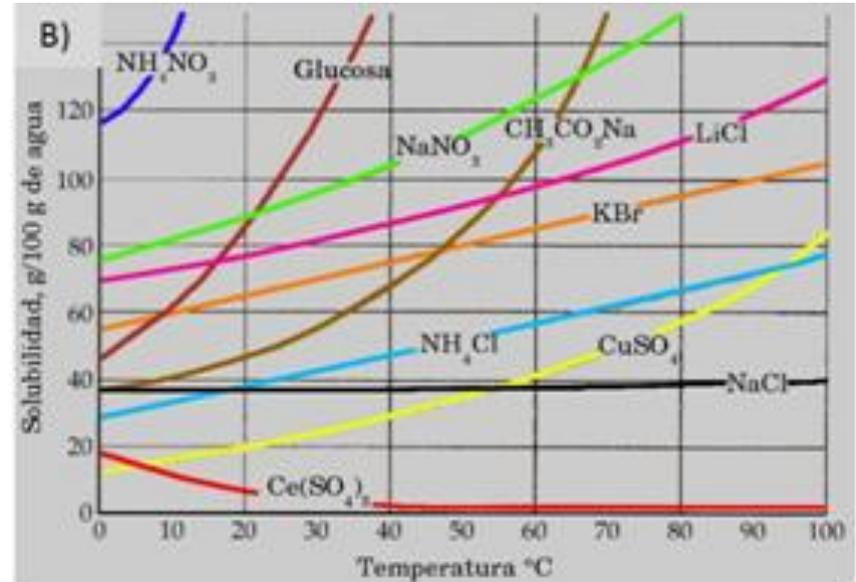
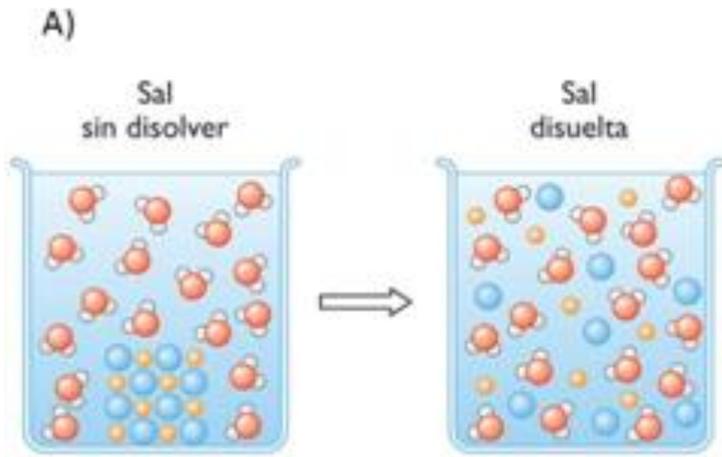


***FACTORES
CINÉTICOS***

PROCESO DE CRISTALIZACIÓN



SOLUBILIDAD Y CRISTALIZACION

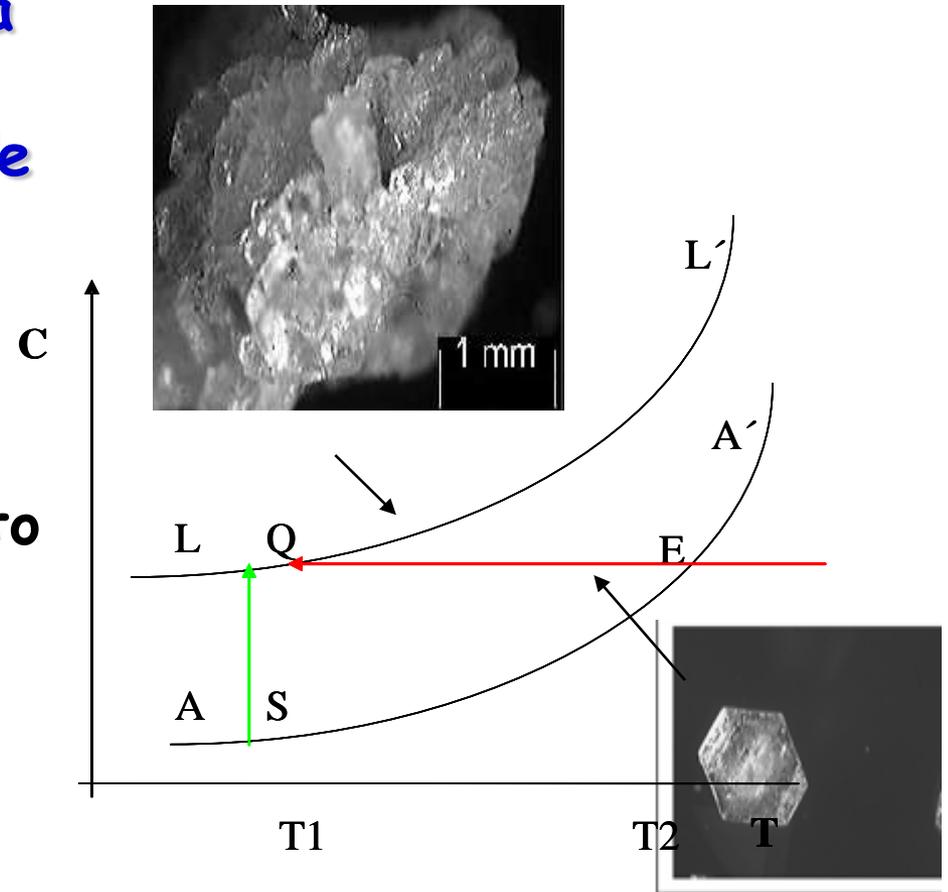


Para que un soluto pueda disolverse en un solvente determinado, las características de ambos son muy importantes

1.- SOBRESATURACIÓN

Se define como la concentración en exceso de soluto de una solución saturada bajo determinadas condiciones de presión y temperatura.

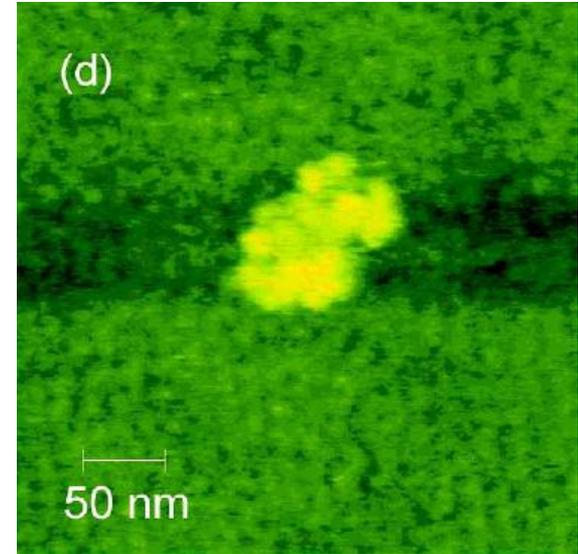
- Se consigue por:
- Enfriamiento o calentamiento de la solución
- Evaporación de solvente
- Cambios en el pH
- Agregado de precipitantes
- Diálisis



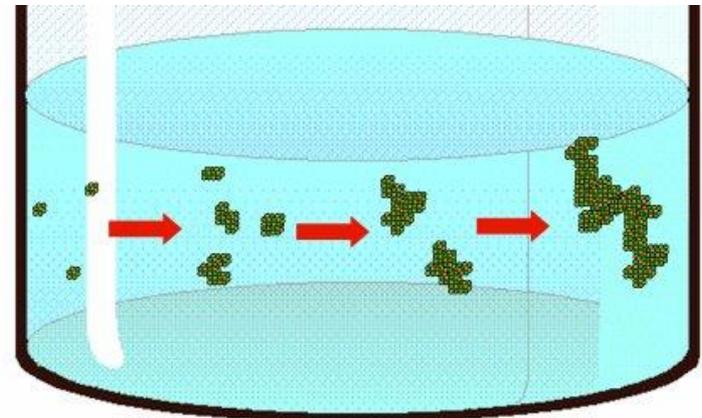
2.- NUCLEACIÓN

- Proceso de generación a partir de una fase madre metaestable de los fragmentos iniciales de una nueva fase, más estable, capaces de desarrollarse espontáneamente en fragmentos más grandes de la fase estable.
- Primer paso decisivo en la formación de un cristal

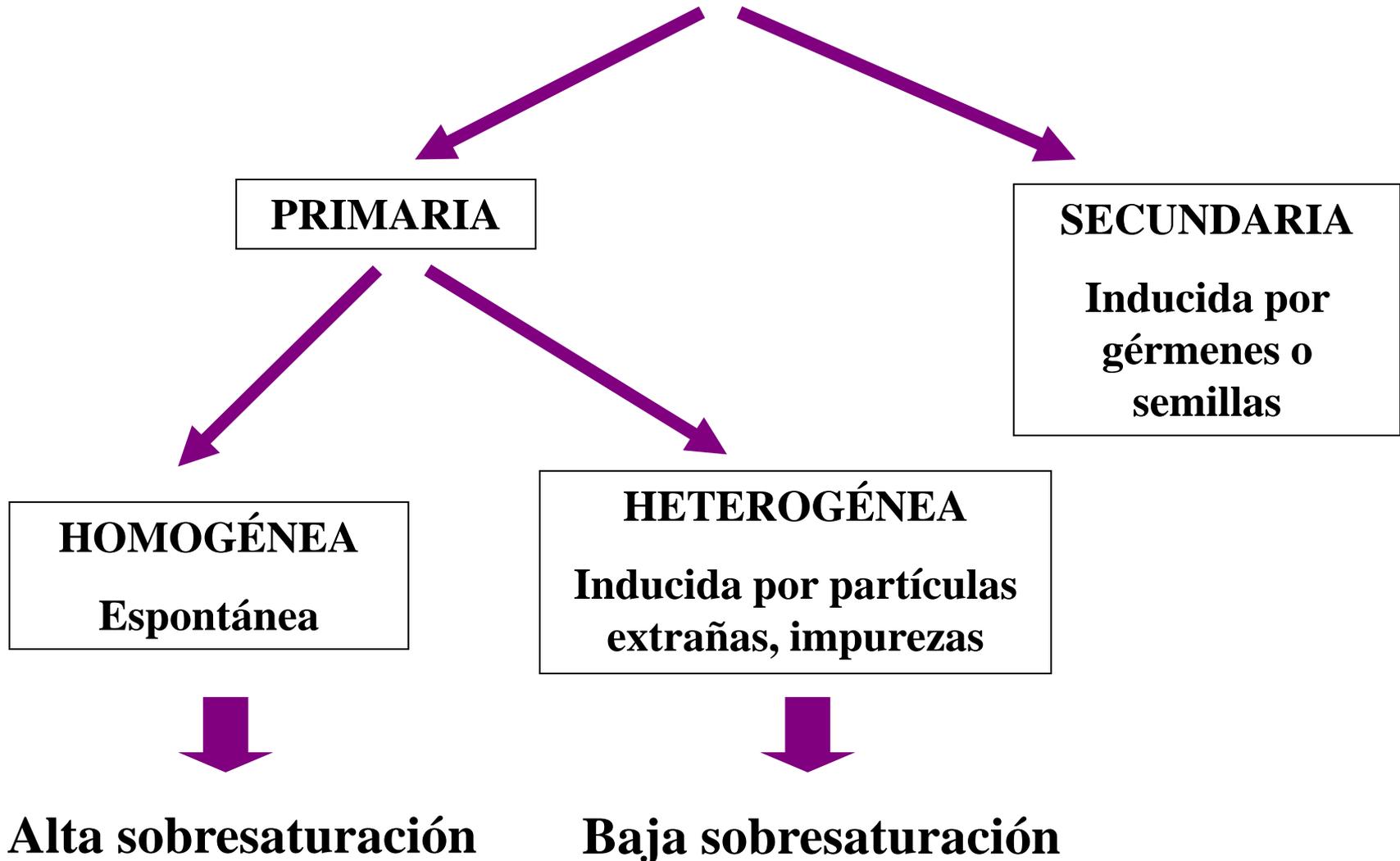
Moléculas o iones -----agregados-----embriones -----
núcleos -----gérmenes cristalinos



Cluster de aproximadamente 20 moléculas de apoferritin (Yauand Vekilov, *Nature*2000).



NUCLEACIÓN



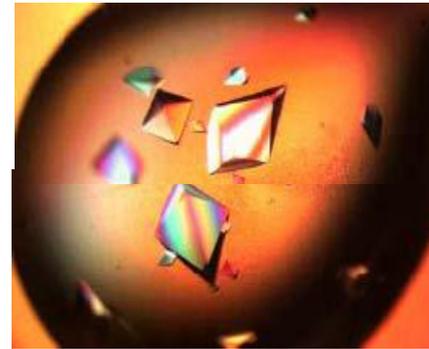
NUCLEACIÓN SECUNDARIA Y HETEROGÉNEA

Estos procesos son de gran importancia en la industria farmacéutica, ya que el agregado intencional o no de gérmenes, superficies o interfases permite:

- ✓ El aislamiento de una forma cristalina deseada
- ✓ El control de la conversión entre fases
- ✓ Evitar la nucleación heterogénea debida a contaminantes desconocidos o impurezas
- ✓ Cristales de mayor tamaño

3.- CRECIMIENTO CRISTALINO

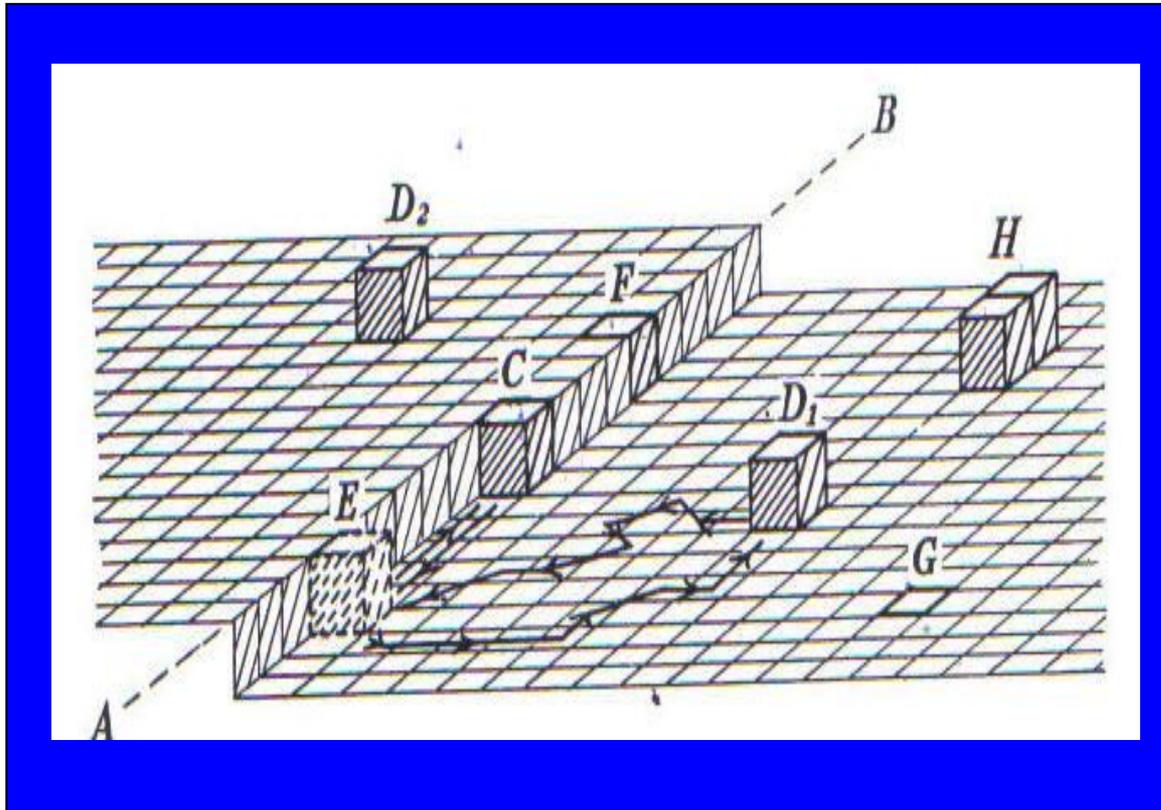
Proceso que permite obtener un cristal y su hábito

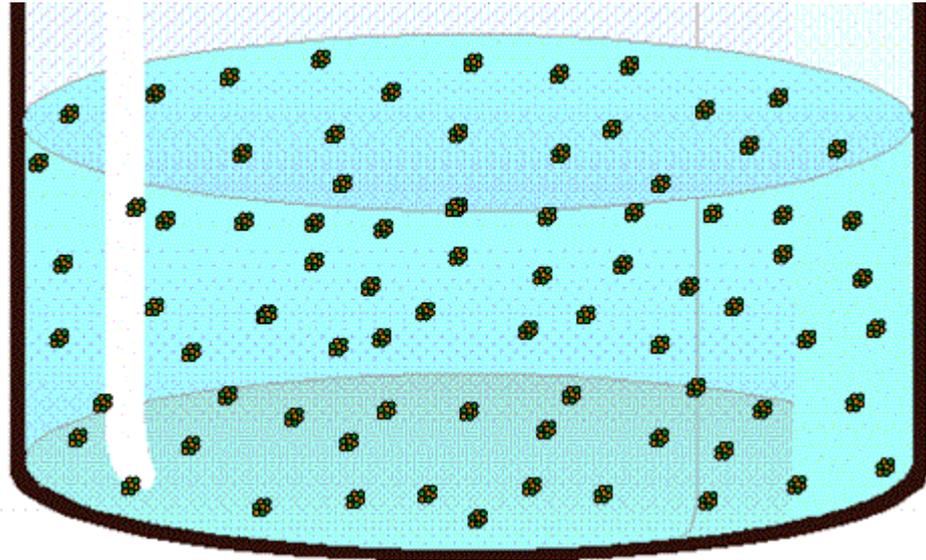


Mecanismos involucrados:

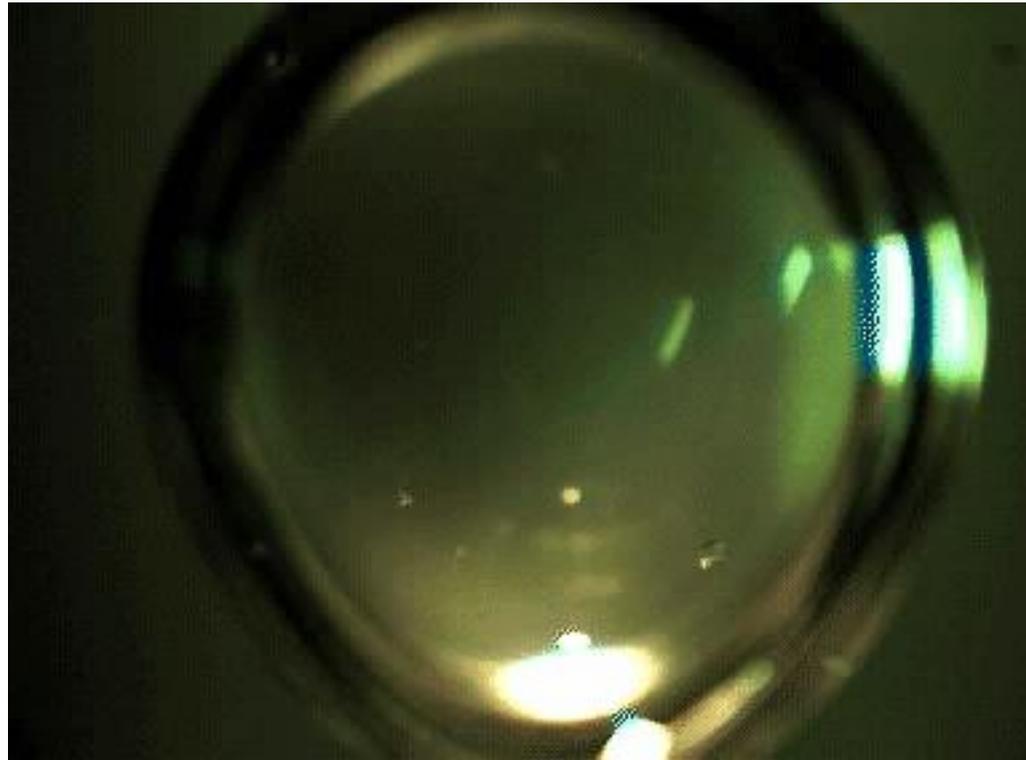
- **DIFUSION** de las especies hacia la superficie de crecimiento, es una etapa rápida.
- **ADSORCIÓN Y DESORCIÓN** de las especies hacia y desde la superficie de Crecimiento.
- **INCORPORACIÓN AL RETÍCULO CRISTALINO** Crecimiento superficial por la incorporación irreversible de la especie adsorbida

CRECIMIENTO CRISTALINO

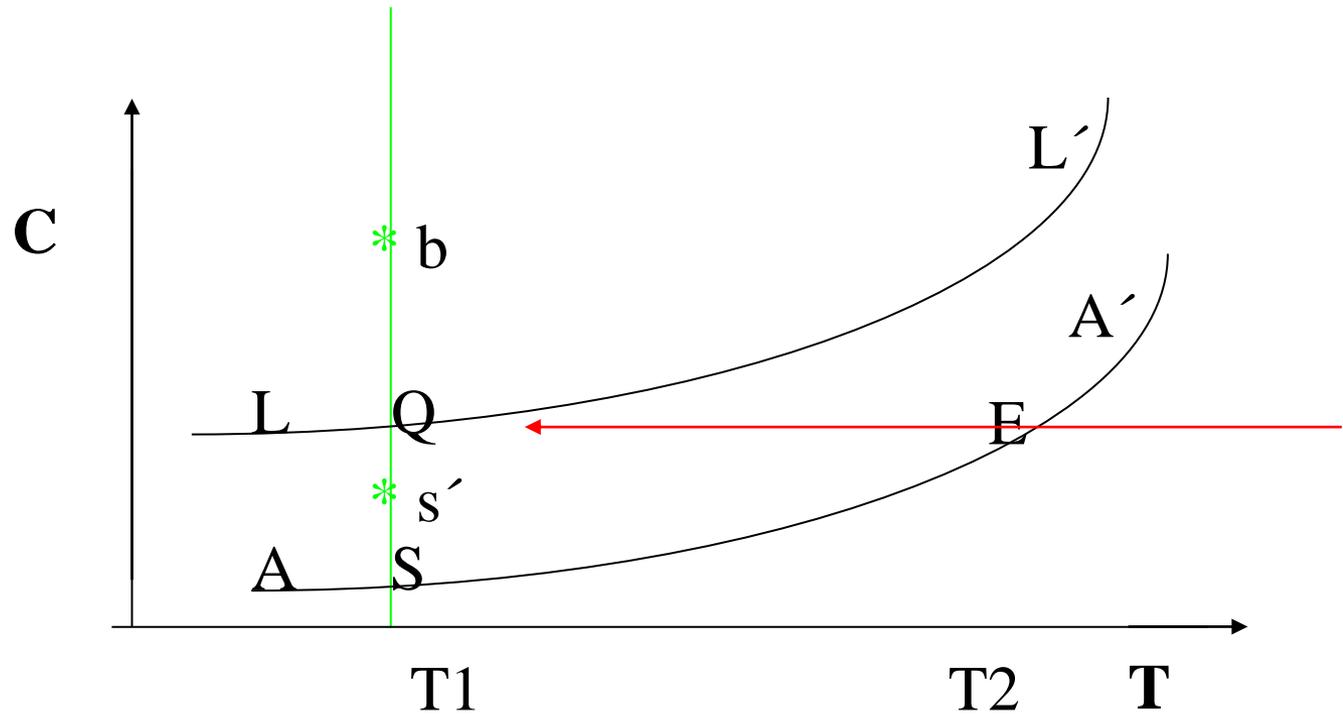




CRECIMIENTO CRISTALINO



PROCESO DE PRECIPITACIÓN



FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CRECIMIENTO

- a) Velocidad de cristalización
- b) Solvente
- b) Zonas de nucleación preferente
- c) Inestabilidad térmica
- d) Impurezas
- e) Vibraciones externas
- f) Grado de sobresaturación

VELOCIDAD DE CRISTALIZACIÓN

$$V_c = k C$$

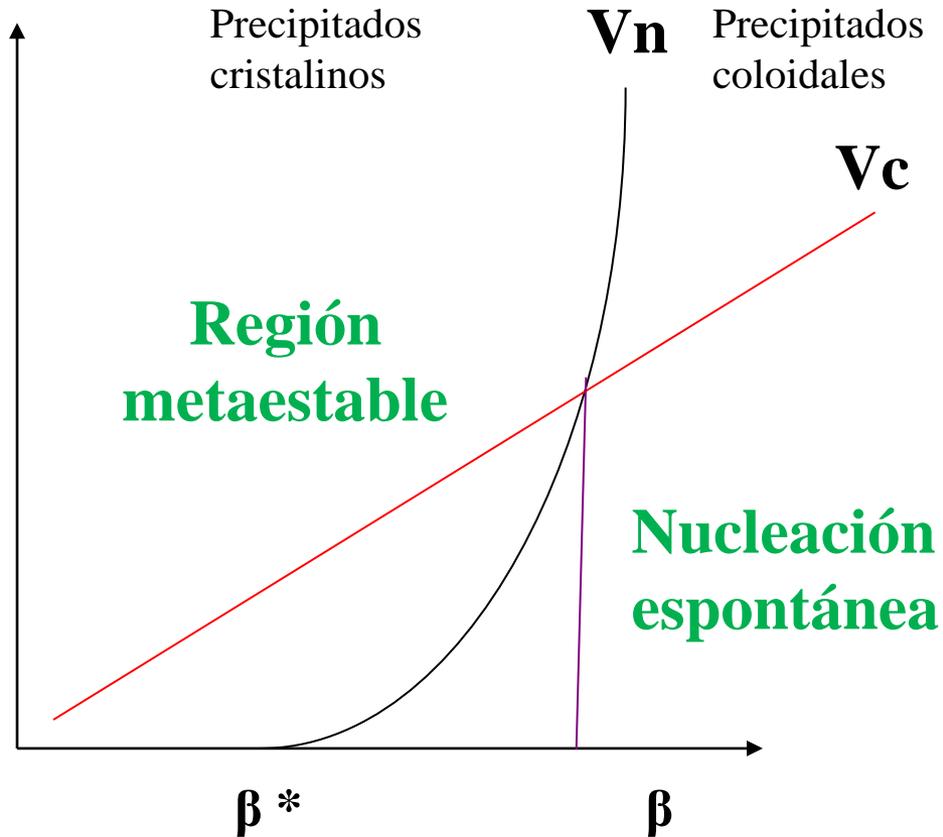
Cristales grandes crecen a expensas de los más pequeños

Los cristales crecen hasta alcanzar el equilibrio de solubilidad

Formación lenta: granos grandes

Formación rápida: granos pequeños

La diferencia entre velocidades de cada cara hace que adquieran diferente estructura y forma



Condiciones óptimas entre crecimiento cristalino y tamaño:
sobresaturación infinitesimal y tiempo muyyy largo

SOLVENTE

1. Influye en el mecanismo de crecimiento de cristales
2. Puede incorporarse a la red cristalina
3. Solubilidad solo moderada (evitar alta sobresaturación)
4. Emplear la menor cantidad de disolvente
5. Semejante disuelve a semejante
6. Chequear varios disolventes y mezclas (diclorometano, éter dietílico, hexano, tolueno y THF)
7. Presencia de disolventes aromáticos puede ayudar a la cristalización

ZONAS DE NUCLEACIÓN PREFERENTE

Cuanto más zonas presenten nucleación, más pequeños serán los cristales.

Se puede evitar que se formen varias zonas de nucleación utilizando recipientes poco rayados y reduciendo las impurezas que actúan como núcleos de formación.



AGITACION Y TIEMPO

1. La agitación no es deseable: conduce a cristales de pequeño tamaño y maclados
2. Mantener cristales alejados de fuentes de agitación mecánica y vibraciones (bombas de vacío, rotavapores, vitrinas, puertas, zonas de paso, etc)
3. No chequear cristales con demasiada frecuencia (una vez al día)
4. Cristalizaciones lentas proporcionan mejores cristales

IMPUREZAS

- ✓ Ácidos o bases que modifiquen el pH de la disolución; aditivos inorgánicos o aditivos orgánicos superficialmente activos (surfactantes).
- ✓ Las impurezas y aditivos pueden alterar las velocidades de crecimiento de forma selectiva, cambiar la fase cristalina y el grado de aglomeración.
- ✓ En general disminuyen la velocidad de nucleación y de cristalización al bloquear zonas de crecimiento preferente, cambiando la forma o estructura cristalina.

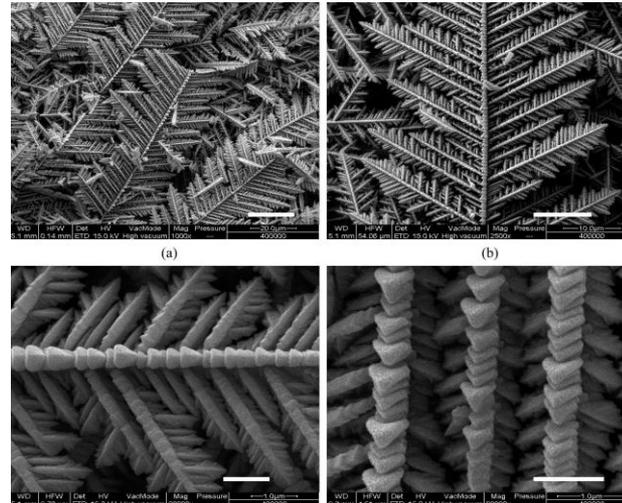
Ejemplos:

- NaCl : cubo; NaCl + urea : octaedro; NaCl+a. bórico: cubo biselado
- CaCO₃ : calcita; CaCO₃ + Mg²⁺ : aragonita

GRADO DE SOBRESATURACIÓN

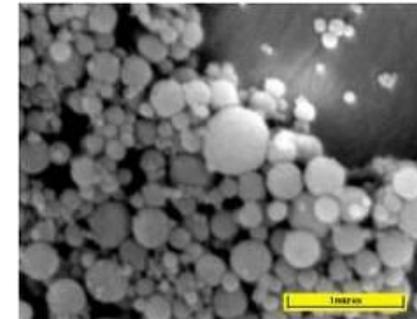
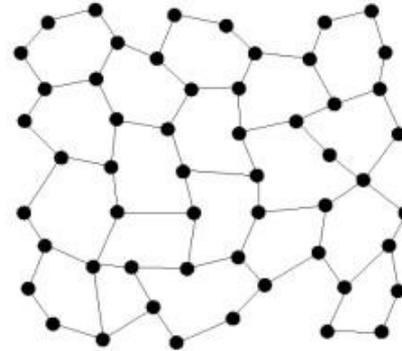
Sobresaturación alta

Dentritas: agregados ramificados que se alejan de la superficie nucleante



Sobresaturación extremadamente alta

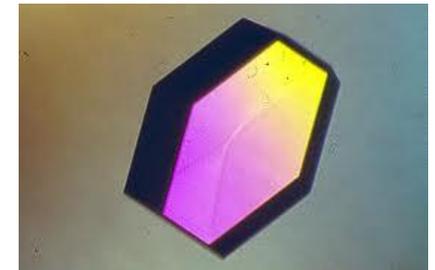
Nucleación amorfa



Sobresaturación baja

o media: crecimiento

bidimensional o superficial

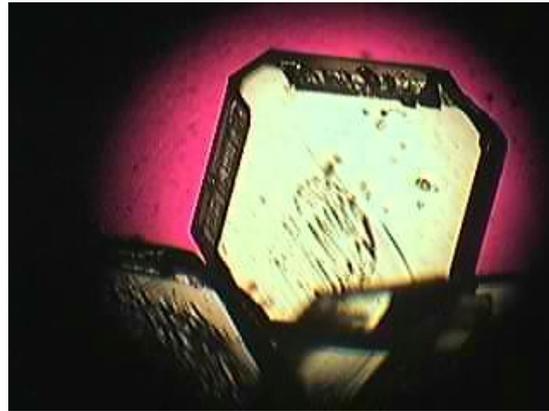
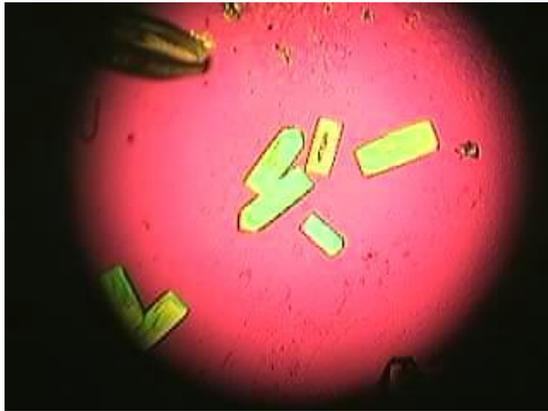


HÁBITO CRISTALINO

La velocidad de crecimiento de las caras depende de:

- Cristalografía (parámetros de red, grupo espacial, etc.)
- Velocidad de incorporación de las unidades de crecimiento
- Mecanismo de crecimiento involucrado en cada cara
- Solvente

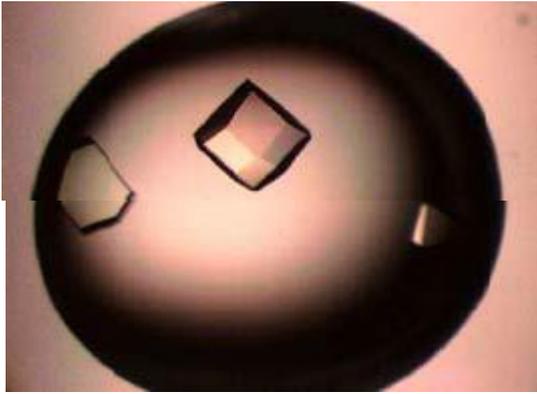
Ejemplo: hábitos cristalinos de la Bicalutamina



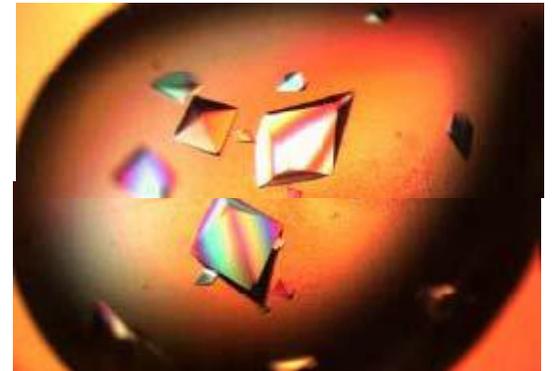
Cristales de Bicalutamida Forma I obtenidos con distintos solventes: acetato de etilo, etanol y tolueno

Crecimiento de cristales es un arte, difícil, impredecible, lleva mucho tiempo y no se garantiza éxito

- ☀ No se conocen de antemano las mejores condiciones
- ☀ Probar diferentes técnicas de cristalización
- ☀ Anotar detalladamente las condiciones empleadas
- ☀ Calidad de cristales mejora con la experiencia: primeros intentos no satisfactorios
- ☀ Crecer cristales de calidad para rayos X requiere concentración, cuidado y atención a los detalles. Debe considerarse como parte del proyecto de investigación
- ☀ No escatimar en la cantidad de muestra



MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN



MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN



- Cristalización a partir de una **solución** (con solvente simple o mezcla de solventes)
- Cristalización a partir de una **solución** sin empleo de solventes
- Cristalización empleando **Semillas** o **gérmenes**

CRECIMIENTO DE SOLUCIÓN

+ Enfriamiento

- + Solventes puros, mezclas de solventes, polares, no polares
- + Grado de sobresaturación, perfil de temperatura en un enfriamiento

+ Evaporación

- + Elección de solvente, agregado de aditivos, sembrado
- + Velocidad de evaporación

+ Cambios de pH

- + Temperatura,
- + Proporción ácido/base

CRECIMIENTO DE SOLUCIÓN

+ Hidrotérmicas (autoclaves)

- + Solvente
- + Programa de temperatura y presión

+ Precipitación

- + Solvente y antisolvente
- + Velocidad de adición y orden de agregado
- + Temperatura

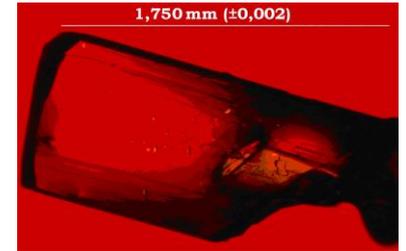
+ Salting out Por la adición de una tercera sustancia para cambiar las relaciones de solubilidad

- + Tipo de sal
- + Cantidad y velocidad de agregado
- + Temperatura
- + Tipo de solvente
- + Concentración

MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN SIN EMPLEO DE SOLVENTES

☐ Crecimiento por fusión:

- ☐ Perfil de enfriamiento
- ☐ No debe haber descomposición ni transformaciones durante la fusión



☐ Crecimiento por Sublimación (cafeína, azufre, yodo, ac. Salicílico)

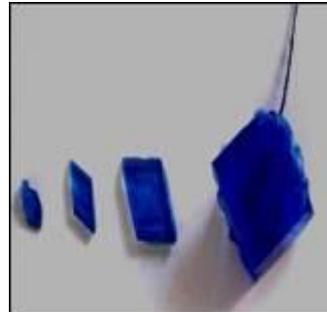
- ☐ Perfil de temperaturas
- ☐ Diferencias entre la superficie caliente y la superficie fría
- ☐ Tipos de superficie



EMPLEO DE SEMILLAS O GÉRMENES

El uso de semillas puede ser usado para el **CONTROL** de la forma cristalina deseada y para la obtención de cristales de mayor tamaño.

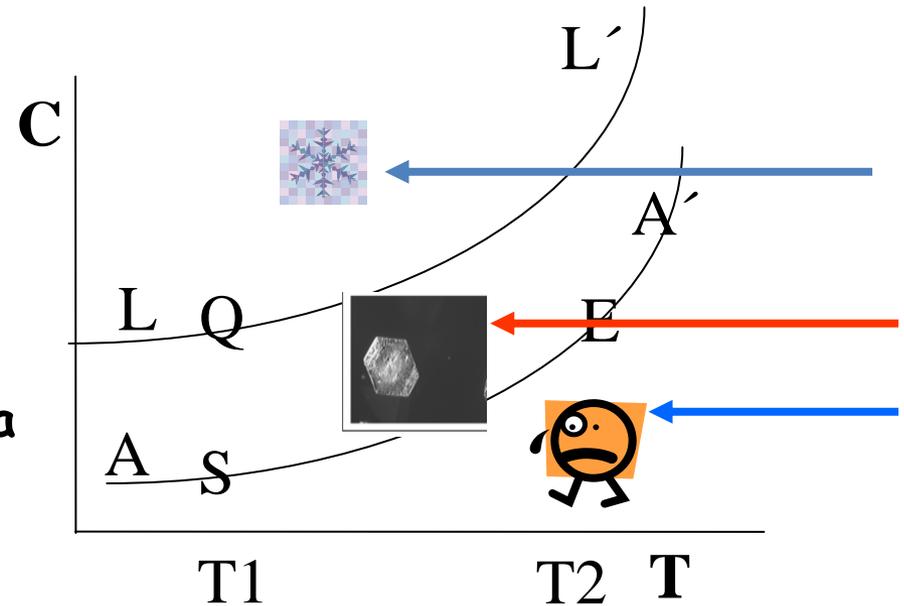
Este control se logra efectivamente durante la etapa de nucleación por el agregado de un germen de la forma cristalina o del polimorfo deseado permitiendo luego la nucleación espontánea.



El momento del agregado de la semilla es crítico y puede calcularse a partir del conocimiento de la solubilidad y la metaestabilidad, fijando el punto cerca de la línea de solubilidad y hasta un máximo de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ dentro de la zona de metaestabilidad o por prueba y error.

Si tiene lugar una nucleación espontánea, la cristalización es demasiado rápida o la semilla fue agregada demasiado tarde, fue insuficiente o inactiva.

Generalmente, la cantidad de semilla y la velocidad de cristalización tienen que estar balanceadas.



MÉTODO DE GEL



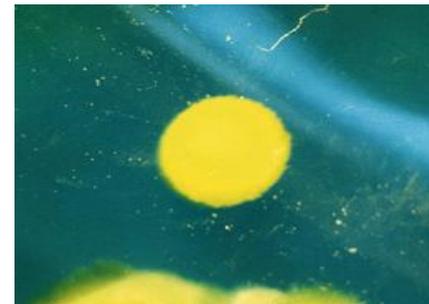
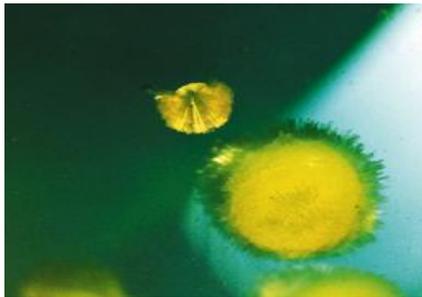
Cristales de mayor tamaño
y perfección cristalina



- **Compuestos muy insolubles**
- **Compuestos cuya solubilidad varía mucho en función de la temperatura**
- **Compuestos solubles en agua pero insolubles en otro solvente**

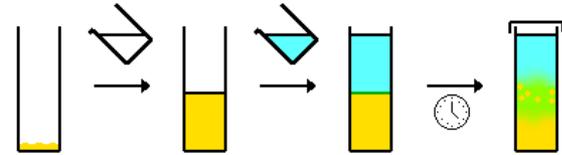
Función del gel

- Soporte inerte donde tiene lugar la reacción
- Controla la difusión
- Suprime corrientes de convección
- Evita saltos de sobresaturación
- Controla la nucleación, proceso de crecimiento y la calidad del cristal



Procedimiento para crecimiento en gel

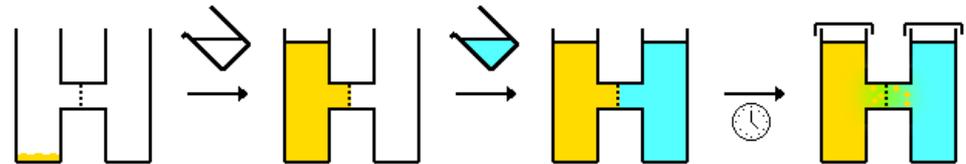
- Reactivos



- Complejar y descomplejar

- Difusión de un solvente en el cual el compuesto es insoluble

- Cambios de pH, temperatura, concentración de reactivos, geometría



NUEVAS TÉCNICAS

- Las herramientas disponibles para hacer síntesis y crecimiento de nuevas formas sólidas ha evolucionado radicalmente durante la última década.
- Podemos explorar nuevas formas cristalinas por métodos automáticos y robóticos.
- Podemos diseñar cientos de experimentos de cristalización con tecnologías de avanzada que permiten la caracterización rápida de las nuevas formas sólidas.

NUEVAS TÉCNICAS

Cristalización de Alto Rendimiento
Cristalización Capilar

Mejoras y
optimización
de técnicas
estándar de
cristalización

Cristalización Inducida con Láser
Sonocristalización

Afectan el
proceso de
nucleación

CONCLUSIONES

El crecimiento de cristales es una parte muy importante del trabajo de investigación.

La calidad y precisión de los resultados depende directamente de la calidad de los cristales

Se puede obtener información de una estructura cristalina mala pero será difícil de publicar

Para tener éxito se necesita tiempo y esfuerzo

Existen muchos disolventes y muchas técnicas de cristalización disponibles.

Cualquier información puede ser útil para la determinación de la estructura