

Polimorfismo en Química

Polymorphism in Chemistry

J. Viridiana García-González^a, José G. Alvarado-Rodríguez^b, Noemí Andrade-López^c.

Abstract:

A variety of inorganic and organic substances either derived from natural sources or synthesized, demonstrate polymorphism. This phenomenon, characterized by identical composition of the substances but distinct crystalline structures, impacts their physical properties. Consequently, this field offers a broad scope for exploring structural chemistry of the different polymorphs and their practical applications in industry.

Keywords:

Polymorphism, crystal, X-ray diffraction

Resumen:

Una gran cantidad de sustancias inorgánicas y orgánicas, ya sean derivadas de fuentes naturales o sintetizadas, muestran polimorfismo. Este fenómeno, caracterizado por una composición idéntica de las sustancias, pero con estructuras cristalinas distintas, afecta sus propiedades físicas. En consecuencia, este campo de estudio ofrece un amplio alcance para explorar la química estructural de los diferentes polimorfos y sus aplicaciones prácticas en la industria.

Palabras Clave:

Polimorfismo, cristal, difracción de rayos-X

Introducción

El término polimorfismo proviene de la combinación de las unidades griegas *poly* (muchos), *morfo* (formas) e *-ismo* (actividad, sistema), lo que da como resultado “la cualidad de tener muchas formas”. [1] Este término posee distintos significados en áreas muy diferentes como en la biología, en las ciencias computacionales, en matemáticas, en la genética o en la química, y es precisamente en esta última en la que se enfatizará el presente trabajo de divulgación debido a que es muy importante que un químico sintético conozca acerca de las diversas posibilidades para la caracterización de un compuesto cristalino.

A nivel histórico, hay informes en el contexto de la cristalografía acerca de la observación de estructuras diferentes del carbonato de calcio identificadas por Klaproth en 1788 como son la calcita, la vaterita o la aragonita. [2] Sin embargo, el reconocimiento formal de este fenómeno es atribuido al químico alemán Eilhard Mitterlich en 1821 debido a que describió las formas cristalinas similares de diversas sales inorgánicas análogas de sulfatos mediante la medición de ángulos interfaciales con el uso de un goniómetro. [3] Desde entonces, se ha informado una amplia variedad de ejemplos como los que a continuación se presentan, cuya importancia va desde aspectos estructurales y energéticos de ciencia básica hasta su impacto económico en la industria farmacéutica. Lo anterior es ejemplificado por lo descrito por Shi et al. en 2022 al

^a Jesús Viridiana García-González, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0009-0005-5473-1890>, e-mail: ga194936@uaeh.edu.mx

^b José Guadalupe Alvarado-Rodríguez, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0001-5390-4255>, e-mail: jgar@uaeh.edu.mx

^c Noemí Andrade-López, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-3431-4839>, e-mail: nandrade@uaeh.edu.mx

Fecha de publicación: 05/07/2024



resaltar la importancia de comprender las propiedades de los ingredientes farmacéuticos activos en el estado sólido y su relación con el desempeño de su formulación en las tabletas. [4]

Definiciones y tipos

Las definiciones de polimorfismo y de polimorfos han experimentado notables cambios a lo largo del tiempo; esto ha sido comentado por Brog et al. en 2013, quienes destacan que muchas de las definiciones actuales están basadas en la dada por William McCrone en 1965, quien escribió: “*un polimorfo es una fase sólida cristalina de un compuesto dado que resulta de la posibilidad de, al menos, dos arreglos diferentes de las moléculas de ese compuesto en el estado sólido*”. [5, 6]

En una relación directa con lo anterior, en cada campo de la ciencia hay asociaciones académicas que buscan dar un orden a las nuevas terminologías que surgen de los conocimientos más recientes y de los avances en la investigación. De esta forma, en la química se pueden destacar a la IUPAC y a la IUCr (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada y Unión Internacional de Cristalografía, por sus siglas en inglés, respectivamente). Así, el polimorfismo es definido por la IUCr como “*un hecho o evento observable en el que un compuesto químico exhibe diferentes estructuras cristalinas*” (Diccionario de Cristalografía en línea). [7] Por otra parte, la IUPAC define en su diccionario conocido como Gold Book, a una transición polimórfica como “*una transición reversible de una fase sólida cristalina a temperatura y presión dadas a otra fase de la misma composición química con diferente estructura cristalina*” (Compendio de la terminología química, 2019). [8] De estas definiciones se pueden extraer algunos aspectos muy relevantes, siendo el primero que se puede hablar de compuestos químicos polimórficos o simplemente, polimorfos retomando lo propuesto por McCrone. Un segundo aspecto que es muy importante es que se trata de una propiedad que se manifiesta a través del estudio y análisis de dichos polimorfos en el estado sólido cristalino, lo cual lleva a interacciones intermoleculares diferentes en lo que se conoce como la celda unitaria y como último punto, es que se trata de especies que experimentan cambios en propiedades físicas de los compuestos que no implican ningún cambio químico.

En principio, al usar estas definiciones se podrían descartar a los alótropos, que son las diferentes estructuras cristalinas que pueden presentar los elementos químicos, es decir, aquellas sustancias que están formadas por un solo tipo de átomo y que son ejemplificadas por el diamante, el grafito o por los fullerenos cuando se habla de carbono, o de los alótropos del fósforo conocidos como blanco, rojo, negro o de Hittorf que se obtienen a temperaturas diferentes.

De forma adicional, algunos investigadores han usado el término de “pseudopolimorfo” para aplicarlo a aquellos compuestos químicos que, además de cristalizar de forma pura, cristalizan con una o más moléculas de disolvente, incluidos los hidratos; tal es el caso del reporte de Yang et al. en 2024 donde investigaron propiedades luminiscentes de especies de oro(I). [9] Es conveniente resaltar que los pseudopolimorfos usualmente pierden el disolvente de cristalización al cambiar, por ejemplo, la temperatura.

Técnicas de caracterización de polimorfos

Dado que los polimorfos se encuentran en fase sólida cristalina, la técnica analítica más útil para diferenciarlos y caracterizarlos es la difracción de rayos X (para una discusión de polimorfos y cristalografía se puede ver, por ejemplo, Hoffmann, 2020). [10] Aquí se pueden distinguir dos tipos de técnicas: en monocristal y en polvos microcristalinos, lo cual está relacionado con el tamaño de la muestra. Por ejemplo, para llevar a cabo un estudio de difracción de rayos X de monocristal se requieren cristales de tamaño de 0.50 a 0.01 mm por lado. Estos experimentos permiten conocer con una precisión de décimas de picómetros (1×10^{-12} m) los parámetros de la celda unitaria que es un poliedro hexaédrico como un cubo o un prisma de base cuadrada que se repite a lo largo de las tres dimensiones, así como la posición de los átomos que forman las moléculas. Las técnicas de difracción de polvos permiten caracterizar cualitativamente dos o más polimorfos a través de sus parámetros de celda e incluso se puede llegar a proponer un modelo estructural. Por otra parte, existen otras técnicas como la calorimetría diferencial de barrido que permiten obtener los parámetros termodinámicos de los polimorfos e incluso energías de transición de fase. Esta técnica también ayuda a distinguir a los polimorfos de los pseudopolimorfos.

Relevancia en la química

Los polimorfos son de gran interés por sus distintas propiedades físicas y, por tener diversas interacciones intermoleculares, presentan diferentes densidades, solubilidades, propiedades de resistencia mecánica, colores, puntos de fusión, etc. Por ejemplo, Lian Yu describe en 2010 siete polimorfos del 5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofencarbonitrilo, nombrado como **ROY** por sus cristales rojos (**R**ed), naranjas (**O**range) y amarillos (**Y**ellow) que presenta, los cuales tienen propiedades físicas diferentes como se muestra en la figura 1. [11] Estas diferencias en propiedades los hace excelentes materiales de partida para que puedan ser usados en una gran diversidad de campos.

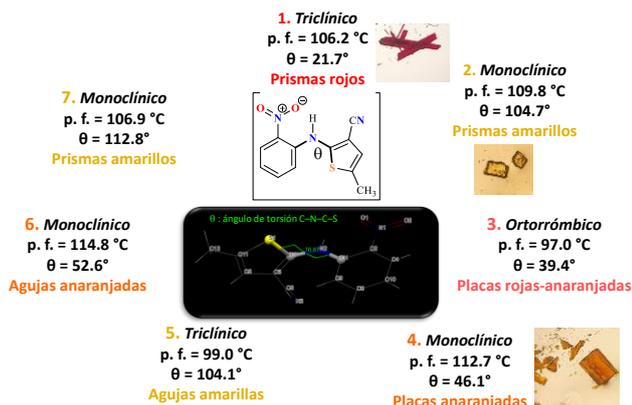


Figura 1. Siete polimorfos de **ROY** con diferentes formas, colores, puntos de fusión y conformaciones moleculares (θ es el ángulo de torsión alrededor del sistema **C-N-C-S**).

En este sentido, la industria farmacéutica dedica muchos esfuerzos para buscar los mejores polimorfos. Los investigadores de esta área saben que el control de la forma adecuada del cristal durante su producción, almacenaje o transporte es muy importante. La pérdida de este control puede llevar a grandes efectos económicos negativos por no seguir las normas de producción, es decir, de la patente. Una sustancia que ejemplifica muy bien la gran diversidad de polimorfos es el axitinib, un compuesto químico desarrollado y comercializado por la empresa Pfizer y que actúa como inhibidor de la enzima tirosina quinasa en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. La estructura molecular del axitinib se muestra en la figura 2 y, aunque su estructura ya es conocida, aún se realizan investigaciones para optimizar su síntesis, como lo describen Chekal et al. en 2024. [12]

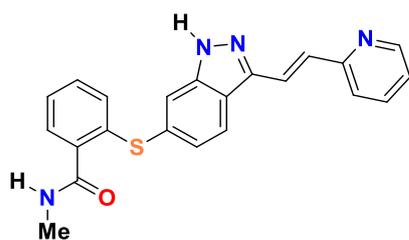


Figura 2. Estructura de axitinib

La presencia de grupos donadores de hidrógenos **N-H**, de átomos altamente electronegativos **O**, **N**, y **S** en conjunto con grupos aromáticos abre la posibilidad de una amplia diversidad de interacciones intermoleculares. Así, en el 2015, Vasileiadis, Pantelides y Adjiman reportaron que había cinco polimorfos conteniendo únicamente axitinib y otras 66 estructuras en donde él cristalizó con al menos una molécula de disolvente, dando lugar a pseudopolimorfos. [13]

Adicionalmente, en el 2020, Ou et al. reportaron un nuevo polimorfo que se obtuvo por un método de cristalización por microgotas. [14] En la figura 3 se muestran las celdas unitarias de los seis polimorfos, siendo dos de ellos monoclinicas y las cuatro restantes triclinicas. Con fines ilustrativos, solo en algunos se resaltan las interacciones por puentes de hidrógeno; las estructuras fueron dibujadas con la información obtenida de la base de datos de Cambridge (Groom et al., 2016). [15]

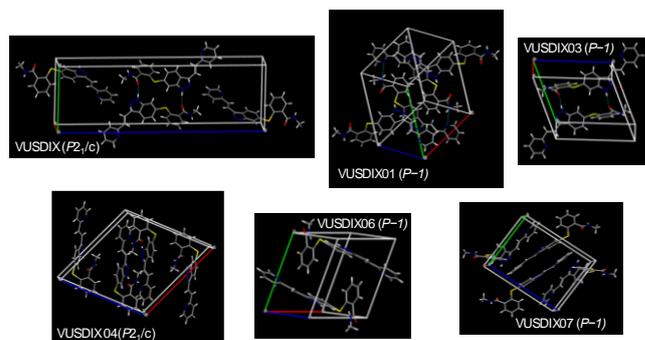


Figura 3. Polimorfos de axitinib. Se muestran los códigos enlistados en la base de datos de Cambridge, así como el grupo de simetría espacial entre paréntesis.

Ingeniería de los cristales: hacia la predicción de polimorfos

La ingeniería de cristales se dedica al estudio de la formación de sólidos que puedan tener una función; estos sólidos se preparan a través de la interacción de bloques de construcción moleculares previamente diseñados (¡y sintetizados!) que se puedan asociar a través de interacciones intermoleculares previamente visualizadas. Entre estas interacciones están los puentes de hidrógeno clásicos del tipo $X-H \cdots Y$ ($X = O, N, S$, es decir, átomos electronegativos; $Y = O, N, S, F, Cl, Br, I$) e interacciones con hidrógeno no-clásicas del tipo $C-H \cdots Y$, $C-H \cdots \pi$, $C-H \cdots A$ (enlaces agósticos o anagósticos), interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$, interacciones halógeno-halógeno, par libre $\cdots \pi$, interacciones tetrel ($A \cdots Y$; $A = Si, Ge, Sn, Pb$ y Y un átomo electronegativo) o un sistema π de electrones, ya sea de tipo aromático o de enlaces múltiples como $C=C$ o $C \equiv C$.

En la figura 4 se muestran tres acomodos de un mismo bloque de construcción molecular en arreglos bidimensionales; estos tres modelos representarían a sendos polimorfos.

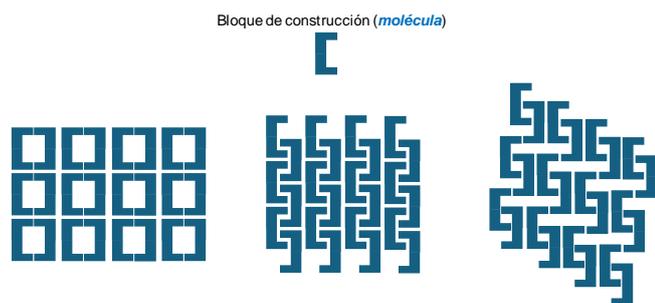


Figura 4. Arreglos bidimensionales probables de un bloque de construcción que representa a una molécula.

La ingeniería de cristales está íntimamente relacionada con la formación de polimorfos, y una pregunta que surge de forma casi natural es saber si es posible predecir si un compuesto químico presentará polimorfos; esto está ligado a los estudios de predicción de estructuras cristalinas, basados en técnicas computacionales. Aquí es importante recordar la regla que el premio Nobel de química de 1909, Wilhelm Ostwald, concibió al describir la cristalización de compuestos y que aplicable a los polimorfos; esta regla señala que, con frecuencia, la cristalización de un compuesto a partir de una disolución lleva a una fase cristalina inestable primero, seguida por una termodinámicamente favorecida. [16] En este tenor, Sara Price en 2018 ha propuesto que es muy importante conocer a la estructura cristalina termodinámicamente más estable de dicho compuesto y, a partir ella, se podrían predecir otros polimorfos. [17]

Conclusiones

En química usualmente se preparan compuestos con objetivos diversos, ya sea de aplicación o a nivel de

ciencia básica. Esos compuestos serán gases, líquidos o sólidos a las condiciones de trabajo especificadas. Y son estos compuestos sólidos los que en principio *pueden* ser cristalizados para ser estudiados por técnicas como las de difracción (bastaría con acercarse a algún estudiante de química de licenciatura o posgrado de cualquier Universidad o Instituto para entender el énfasis hecho en el verbo “*pueden*”).

Una vez que un compuesto dado se caracteriza por las técnicas de difracción parecería indicar que el problema de identificarlo ha sido resuelto. Sin embargo, de forma experimental, un gran número de estudiantes e investigadores descubren por cuenta propia lo citado por McCrone en 1965, ya que suele ocurrir que el primer cristal obtenido llega a diferir de los que se obtienen al reproducir la cristalización. Pequeños cambios en la temperatura de trabajo o cambios en las mezclas de disolventes para efectuar la cristalización o cambiar el método seguido puede dar lugar a uno o más polimorfos. Muchos de estos resultados se quedan en las bitácoras de laboratorio como sucesos serendípicos y no van más allá del entorno del grupo de investigación. Siempre será deseable reproducir esos resultados, pues por eso la química es una ciencia, sin embargo, en ocasiones el tiempo o los recursos (o ambos) no permiten efectuar esa reproducibilidad. De cualquier manera, se exhorta a los experimentadores que informen de estos resultados, ya que contribuyen al conocimiento y pueden ahorrar tiempo a otros investigadores que realizan investigaciones similares o relacionadas. ¡La química en el estado sólido aún depara muchas sorpresas!

Referencias

- [1] Real Academia Española. (s.m.) Polimorfismo. En Diccionario de la lengua española (23a ed. versión 23.7 en línea). Recuperado el 28 de marzo de 2024, de <https://dle.rae.es/polimorfismo>.
- [2] Bernstein J. (2008). Crystal Polymorphism en J.J. Novoa, D. Braga y L. Addadi (Ed). Engineering of Crystalline Materials Properties. 2a ed. Springer; 1-39.
- [3] Morrow SI. (1969). One hundred and fifty years of isomorphism. Journal Chemical Education 46(9): 580-583.
- [4] Shi Q, Chen H, Wang Y, Xu J, Liu Z, Zhang C. (2022). Recent advances in drug polymorphs: Aspects of pharmaceutical properties and selective crystallization. International Journal of Pharmaceutics 611, 121320.
- [5] Brog JP, Chanez CL, Crochet A, Fromm KM. (2019). Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. RSC Advances. 3(38), 1695-16931.
- [6] McCrone WC. (1965). Polymorphism en D. Fox, M. M. Labes y A. Weissberger (Ed). Physics and Chemistry of the Organic Solid State. Vol 2, Wiley Interscience; 725-767.
- [7] International Union of Crystallography. Polymorphism. En Online Dictionary of Crystallography. Recuperado el 28 de marzo de 2024, de <https://dictionary.iucr.org/Polymorphism>
- [8] International Union of Pure and Applied Chemistry. Polymorphic transition. En IUPAC Compendium of Chemical Terminology. Recuperado el 28 de marzo del 2024 de <https://doi.org/10.1351/goldbook.P04748>
- [9] Yang CJ, Hsu YF, Kang YH, Liu YH, Peng SM, Yang JS. (2024). Effects of Alkyl Chain Length and N-Atom Position on Porous Supramolecular Assemblies of Luminescent Pentiptycene-Containing Mononuclear Gold(I) Acetylide–Isocyanide Complexes. Crystal Growth & Design, 24: 1136–1145.
- [10] Hoffmann F. (2020). Introduction to Crystallography. Springer; 230-236.
- [11] Yu L. (2020). Polymorphism in Molecular Solids: An Extraordinary System of Red, Orange, and Yellow Crystals. Accounts of Chemical Research, 43(9): 1257–1266.
- [12] Chekal BP, Guinness SM, Lillie BM, McLaughlin RW, Palmer CW, Post RJ, Sieser JE, Singer RA, Sluggett GW, Vaidyanathan R, Withbroe GJ. (2024). Development of an Efficient Pd-Catalyzed Coupling

-
- Process for Axitinib. *Organic Process Research & Development*; 18(1): 266–274.
- [13] Vasileiadis M, Pantelides CC, Adjiman CS. (2015). Prediction of the crystal structures of axitinib, a polymorphic pharmaceutical molecule. *Chemical Engineering Science*, 121: 60-76.
- [14] Ou X, Li X, Rong H, Yu L, Lu M. (2020). A general method for cultivating single crystals from melt microdroplets. *Chemical Communications*, 56: 9950-9953.
- [15] Groom CR, Bruno IJ, Lightfoot MP, Ward SC. (2016) *Acta Crystallographica* 2016; B72: 171-179.
- [16] Cardew PT. Ostwald (2023). Rule of Stages–Myth or Reality? *Crystal Growth & Design*, 23: 3958–3969.
- [17] Price S. L. (2018). Is zeroth order crystal structure prediction (CSP_0) coming to maturity? What should we aim for in an ideal crystal structure prediction code? *Faraday Discussions*, 211: 9-30.