

Materia Optativa de Grado y Postgrado | 2<sup>do</sup> CUATRIMESTRE 2023

# CRISTALOGRAFÍA

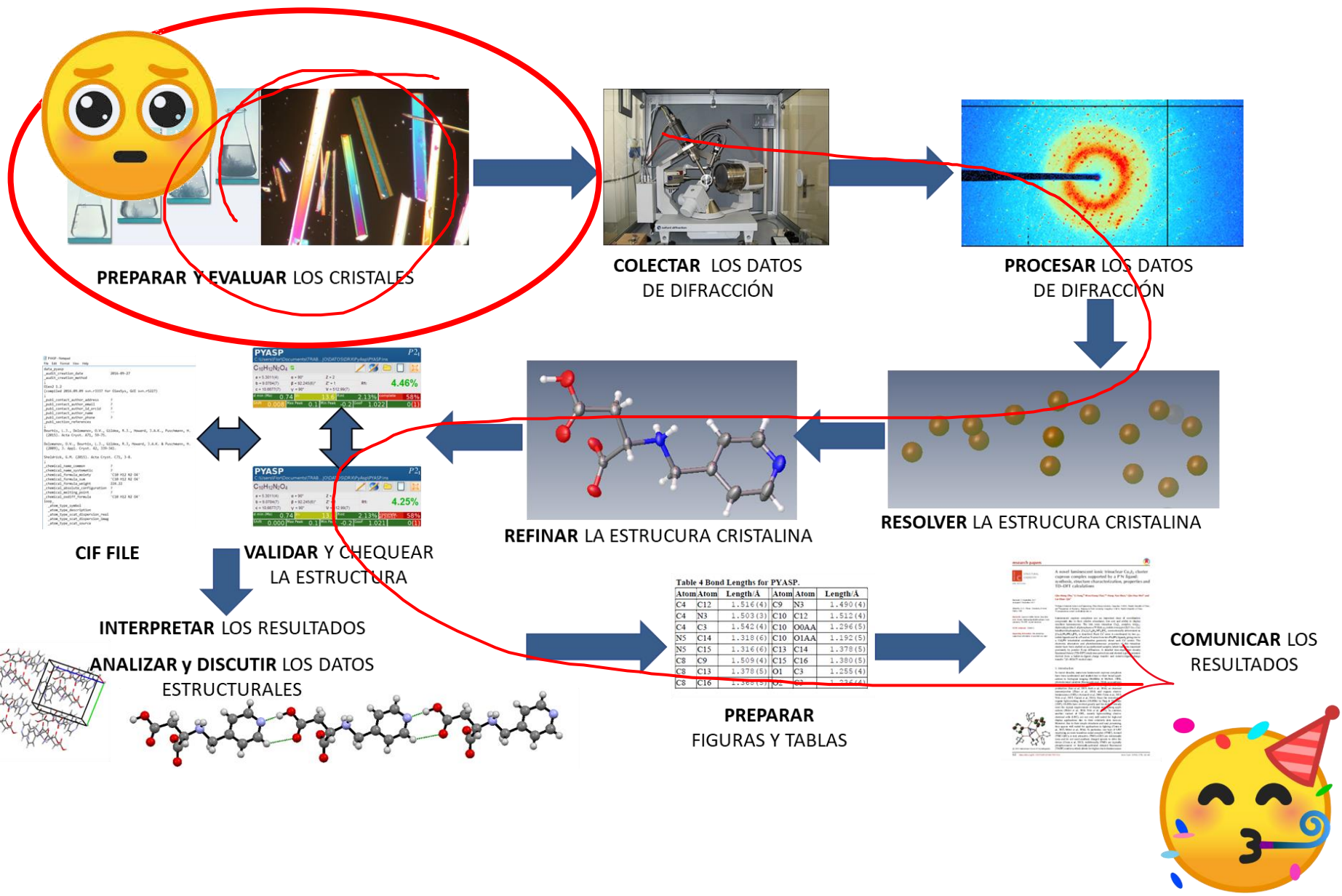
## Fundamentos y Aplicaciones

### CLASE IV

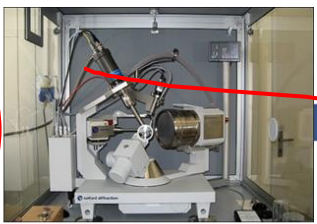
Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

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

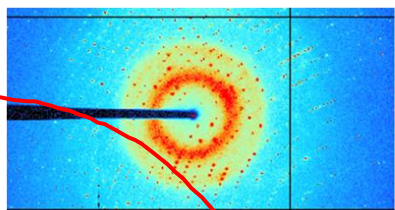




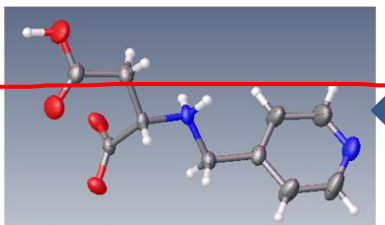
**PREPARAR Y EVALUAR LOS CRISTALES**



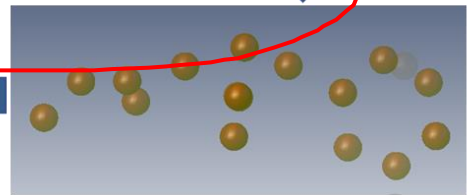
**COLECTAR LOS DATOS DE DIFRACCIÓN**



**PROCESAR LOS DATOS DE DIFRACCIÓN**



**REFINAR LA ESTRUCTURA CRISTALINA**



**RESOLVER LA ESTRUCTURA CRISTALINA**

```

CIF FILE
data
_chemical_formula_sum 'C10H12N2O4'
_chemical_formula_weight 252.26
_cell_length_a 10.2000
_cell_length_b 11.1000
_cell_length_c 2.1350
_cell_angle_alpha 90.0000
_cell_angle_beta 90.0000
_cell_angle_gamma 90.0000
_space_group_name 'P21'
_space_group_Hall 'P 21'
_symmetry_operation_mfops 'x, y, z; x+1/2, y, z+1/2'
_symmetry_operation_xyz 'x, y, z; x+1/2, y, z+1/2'
loop
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
  x, y, z
  x+1/2, y, z+1/2
endloop

```

Atom	Occupancy	Disorder	Occupancy	Disorder	Occupancy	Disorder
C1	0.74	13.6	2.135	58%	0.11	
H1	0.000	0.1	1.021	0.11		

Atom	Occupancy	Disorder	Occupancy	Disorder	Occupancy	Disorder
C1	0.74	13.6	2.135	58%	0.11	
H1	0.000	0.1	-0.21	1.021	0.11	

**CIF FILE**

**VALIDAR Y CHEQUEAR LA ESTRUCTURA**

**INTERPRETAR LOS RESULTADOS**

**ANALIZAR y DISCUTIR LOS DATOS ESTRUCTURALES**

Table 4 Bond Lengths for PYASP.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C4	C12	1.516 (4)	C9	N3	1.490 (4)
C4	N3	1.503 (3)	C10	C12	1.512 (4)
C4	C3	1.542 (4)	C10	O0AA	1.296 (5)
N5	C14	1.318 (6)	C10	O1AA	1.192 (5)
N5	C15	1.316 (6)	C13	C14	1.378 (5)
C8	C9	1.509 (4)	C15	C16	1.380 (5)
C8	C13	1.378 (5)	O1	C3	1.255 (4)
C8	C16	1.368 (5)	O2	C3	1.255 (4)

**PREPARAR FIGURAS Y TABLAS**

**COMUNICAR LOS RESULTADOS**



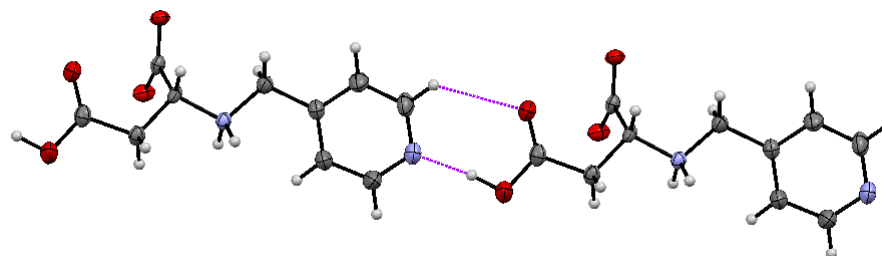
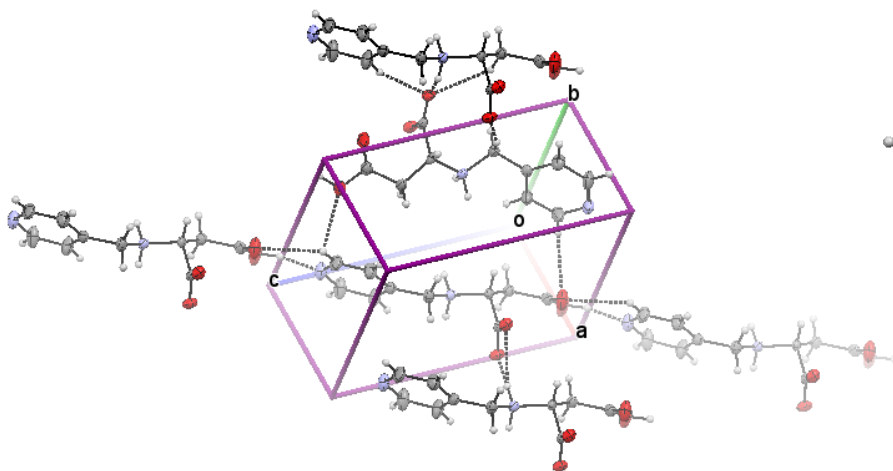
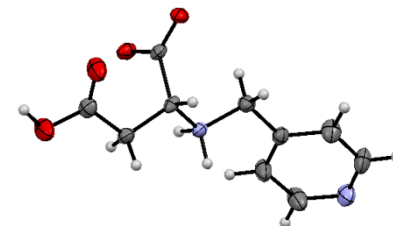
## ■ MOTIVACIÓN

- Poder comprender los conceptos relacionados con el proceso de cristalización y crecimiento cristalino y su aplicación práctica.
- Aprender estrategias de cristalización para la obtención de material cristalino, en especial monocristales. La obtención de monocristales permite aplicar técnicas como la difracción de rayos de monocristal.

# ■ MOTIVACIÓN

- Poder comprender los conceptos relacionados con el proceso de cristalización y crecimiento cristalino y su aplicación práctica.
- Aprender estrategias de cristalización para la obtención de material cristalino, en especial monocristales. La obtención de monocristales permite aplicar técnicas como la difracción de rayos de monocristal.

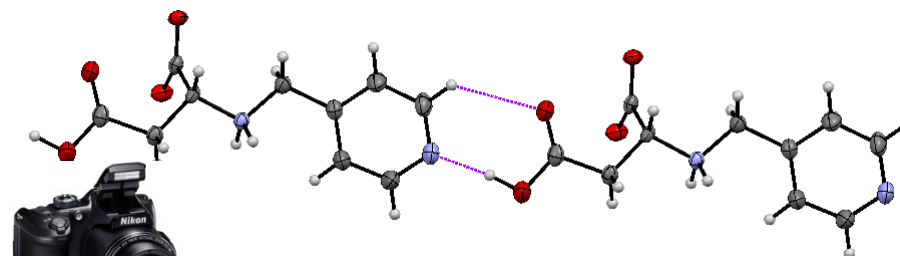
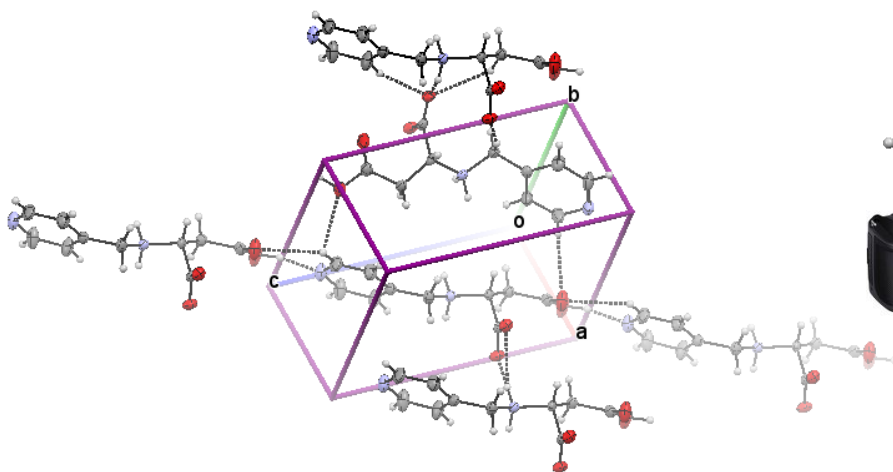
La difracción de rayos X de monocristal es una metodología que provee información detallada de la red cristalina de las sustancias que se analizan, incluyendo las dimensiones de la celda unidad, ángulos y distancias de unión, y detalles sobre el orden local y conectividad de los átomos que la componen. Por ello, podemos decir que nos proporciona de manera inequívoca la estructura molecular y supramolecular de nuestro sistema.



## ■ MOTIVACIÓN

- Poder comprender los conceptos relacionados con el proceso de cristalización y crecimiento cristalino y su aplicación práctica.
- Aprender estrategias de cristalización para la obtención de material cristalino, en especial monocristales. La obtención de monocristales permite aplicar técnicas como la difracción de rayos de monocristal.

La difracción de rayos X de monocristal es una metodología que provee información detallada de la red cristalina de las sustancias que se analizan, incluyendo las dimensiones de la celda unidad, ángulos y distancias de unión, y detalles sobre el orden local y conectividad de los átomos que la componen. Por ello, podemos decir que nos proporciona de manera inequívoca la estructura molecular y supramolecular de nuestro sistema.



Por eso decimos que nos proporciona  
“la foto de nuestra molécula”

# ■ Cómo podemos generar un cristal?

## Desde SOLUCIÓN

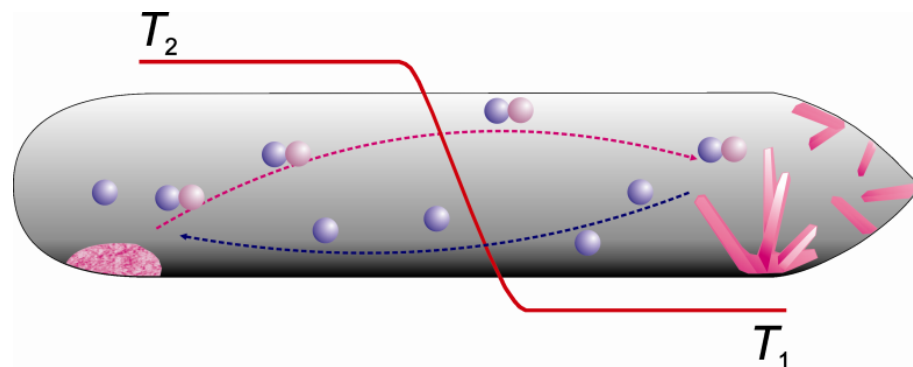


(a)

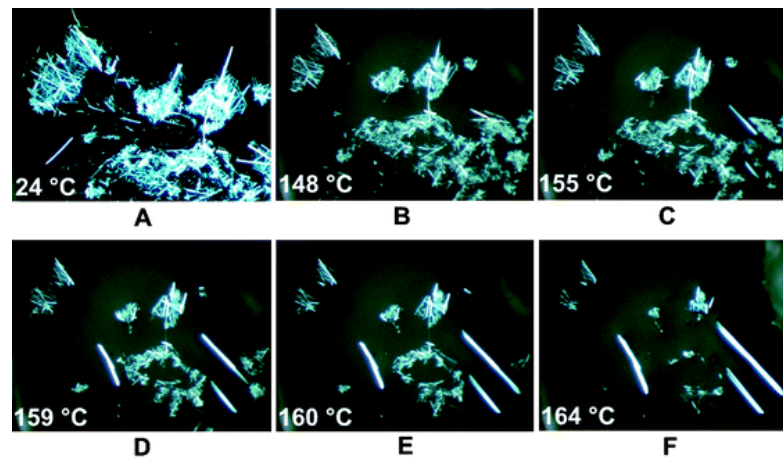


(b)

## Desde VAPOR



## Desde una fase sólida FUNDIDA



## ■ ALGUNAS DEFINICIONES BÁSICAS

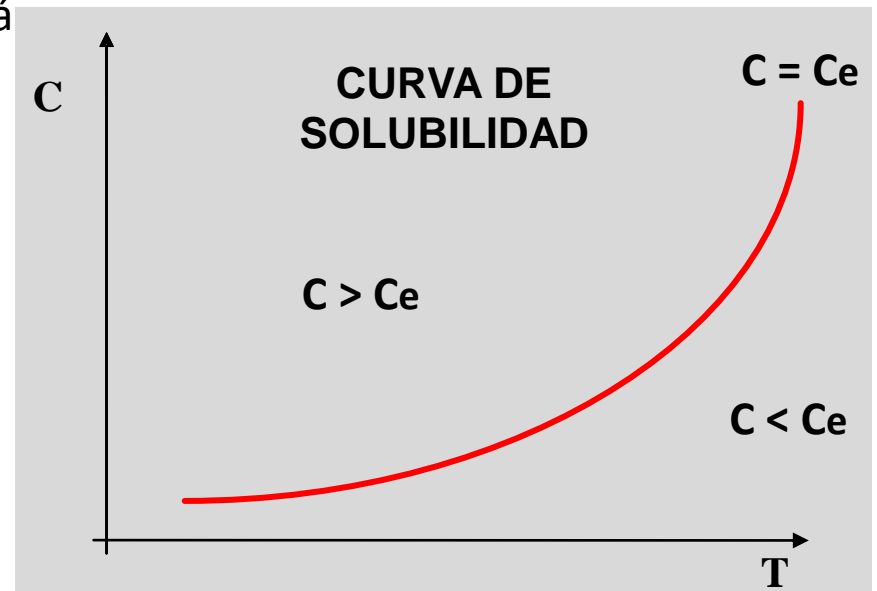
**SOLUCIÓN.** Fase líquida homogénea que contiene al soluto disuelto en el solvente

**SOLUBILIDAD.** Es la propiedad de una sustancia sólida, líquida o gaseosa, llamada soluto, de disolverse en otra, llamada solvente; esta última también puede estar en fase líquida, sólida o gaseosa. La solubilidad depende de las propiedades físicas y químicas del soluto y el solvente y de variables como, temperatura, presión y pH del medio.

**CONCENTRACIÓN DE EQUILIBRIO O SOLUBILIDAD ( $C_e$ ).** La solubilidad de una sustancia en un solvente específico se mide como la concentración de saturación. A esa concentración, la solución se encuentra en equilibrio con el soluto no disuelto. En ese punto, agregar mayor cantidad de soluto no cambiará la concentración de la solución y lo que se observará es que el soluto en exceso comenzará a precipitar de la solución y no aumentará la concentración de la misma (máxima cantidad de soluto que puede disolverse en un determinado solvente a una dada  $T$  &  $p$ )

**CONDICIÓN PARA QUE OCURRA E  
CRECIMIENTO CRISTALINO**

$C > C_e \Rightarrow$  “CONDICIÓN DE SUPERSATURACIÓN”





# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

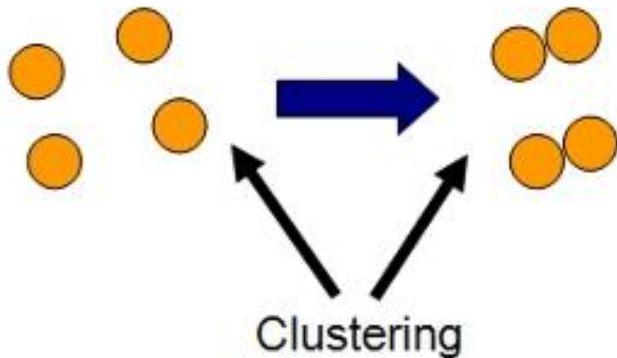
1. Supersaturación

2. Nucleación

3. Crecimiento Cristalino

# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

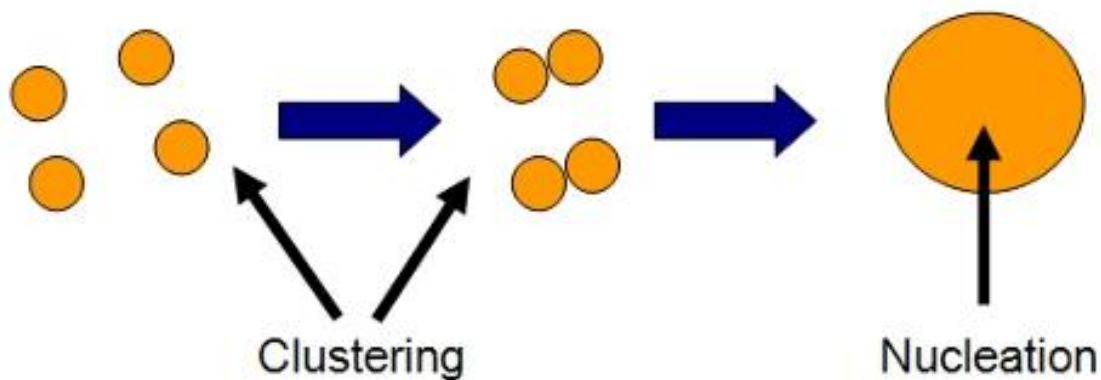
## 1. Supersaturación



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

1. Supersaturación

2. Nucleación



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 1. Supersaturación

## 2. Nucleación

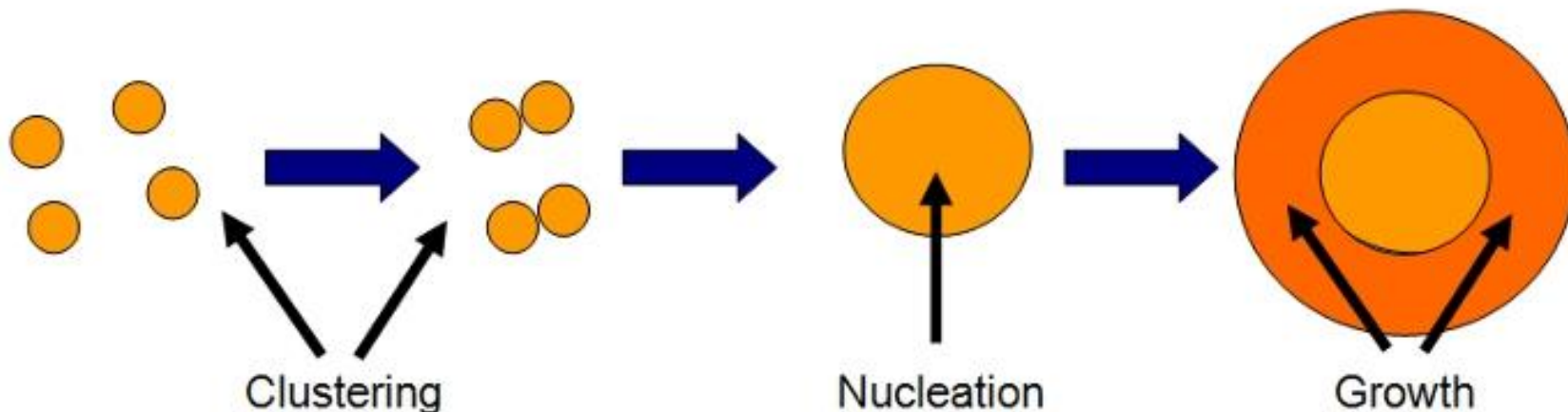
## 3. Crecimiento cristalino

### RESUMEN

Supersaturación es crítica porque es la fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento cristalino

Nucleación corresponde al nacimiento del núcleo cristalino

Crecimiento cristalino corresponde al crecimiento del cristal a medida que el soluto se deposita de la solución.



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 1. Supersaturación

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

Se considera como la fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento cristalino

- ⇒ Es una variable muy importante
- ⇒ La calidad del cristal depende de ella

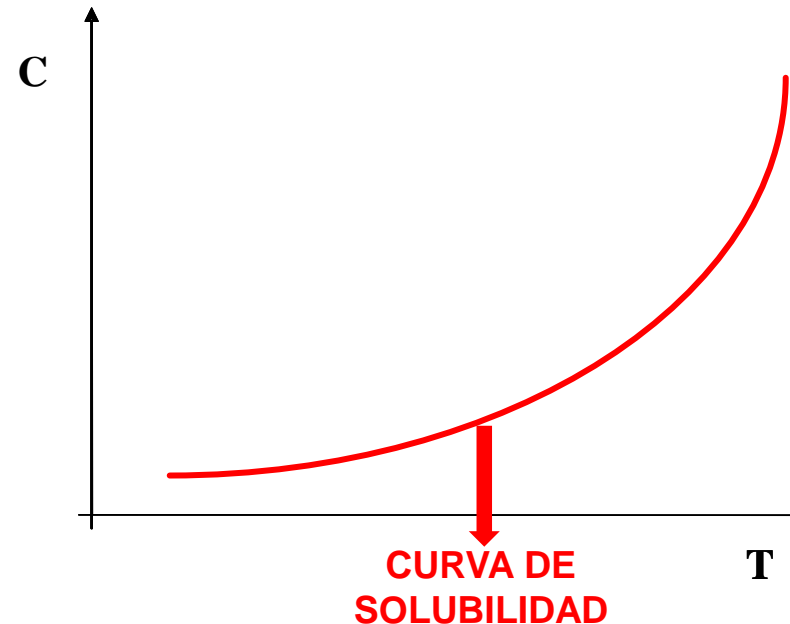
# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 1. Supersaturación

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

Se considera como la fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento cristalino

- ⇒ Es una variable muy importante
- ⇒ La calidad del cristal depende de ella



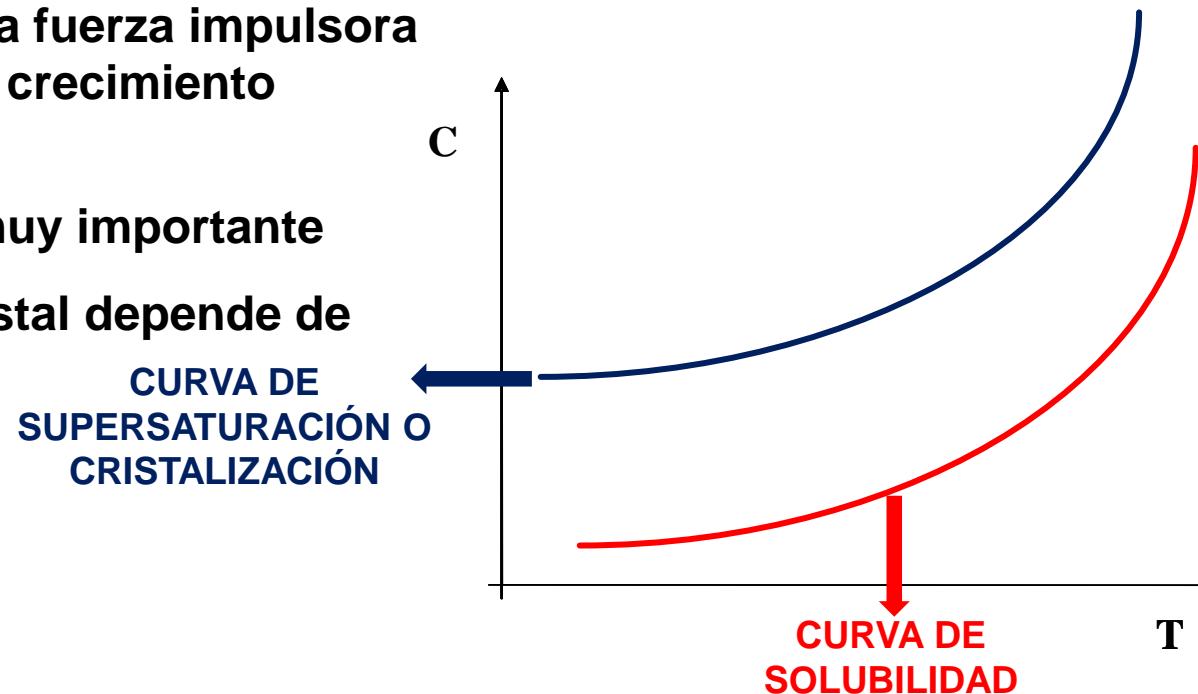
# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 1. Supersaturación

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

Se considera como la fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento cristalino

- ⇒ Es una variable muy importante
- ⇒ La calidad del cristal depende de ella



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

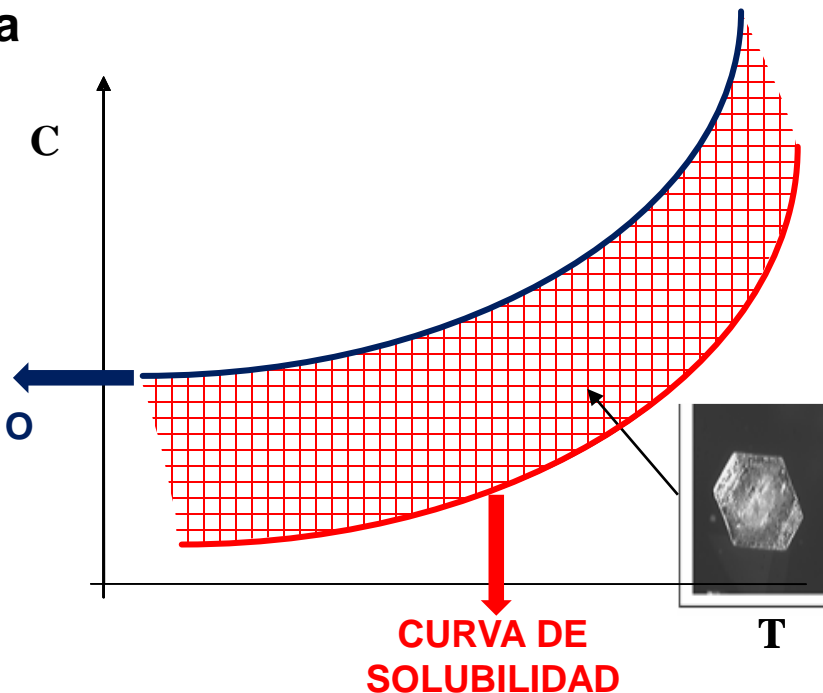
## 1. Supersaturación

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

Se considera como la fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento cristalino

- ⇒ Es una variable muy importante
- ⇒ La calidad del cristal depende de ella

CURVA DE  
SUPERSATURACIÓN O  
CRISTALIZACIÓN



**OBJETIVO:** obtener monocristales



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 1. Supersaturación

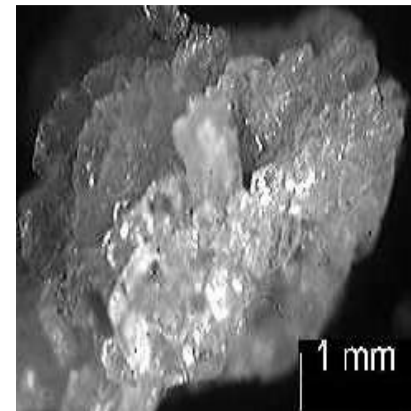
**Definición:** Se define como la concentración en exceso de soluto de una solución saturada bajo determinadas condiciones de presión y temperatura.

Se considera como la fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento cristalino

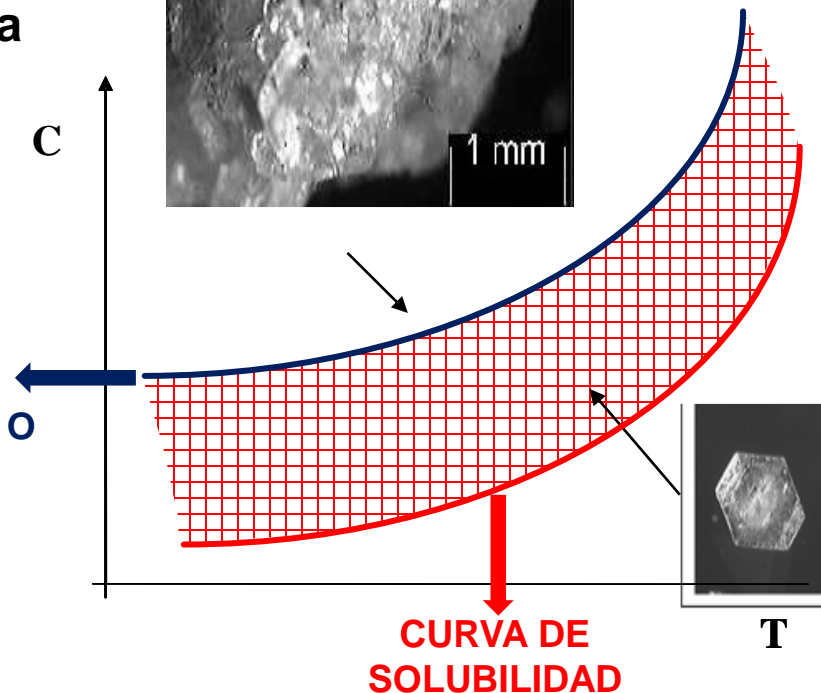
- ⇒ Es una variable muy importante
- ⇒ La calidad del cristal depende de ella

CURVA DE  
SUPERSATURACIÓN O  
CRISTALIZACIÓN

**OBJETIVO:** obtener monocristales

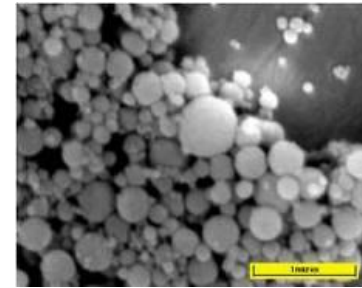
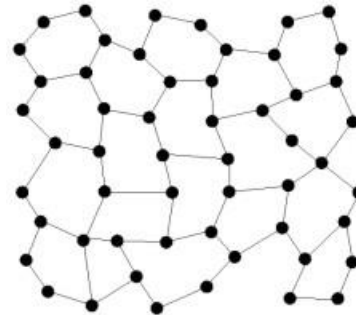


⇒ Evitar esta zona

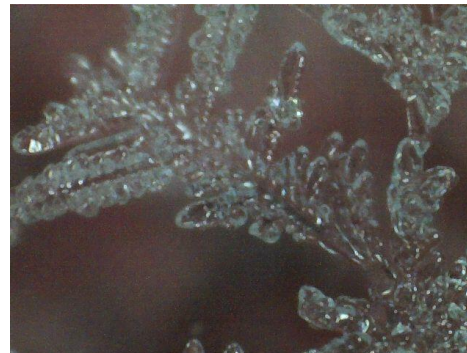


# Efecto del grado de supersaturación en la calidad/forma del material cristalino resultante

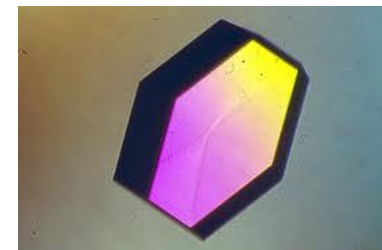
- Supersaturación muy alta  
**MATERIAL AMORFO**



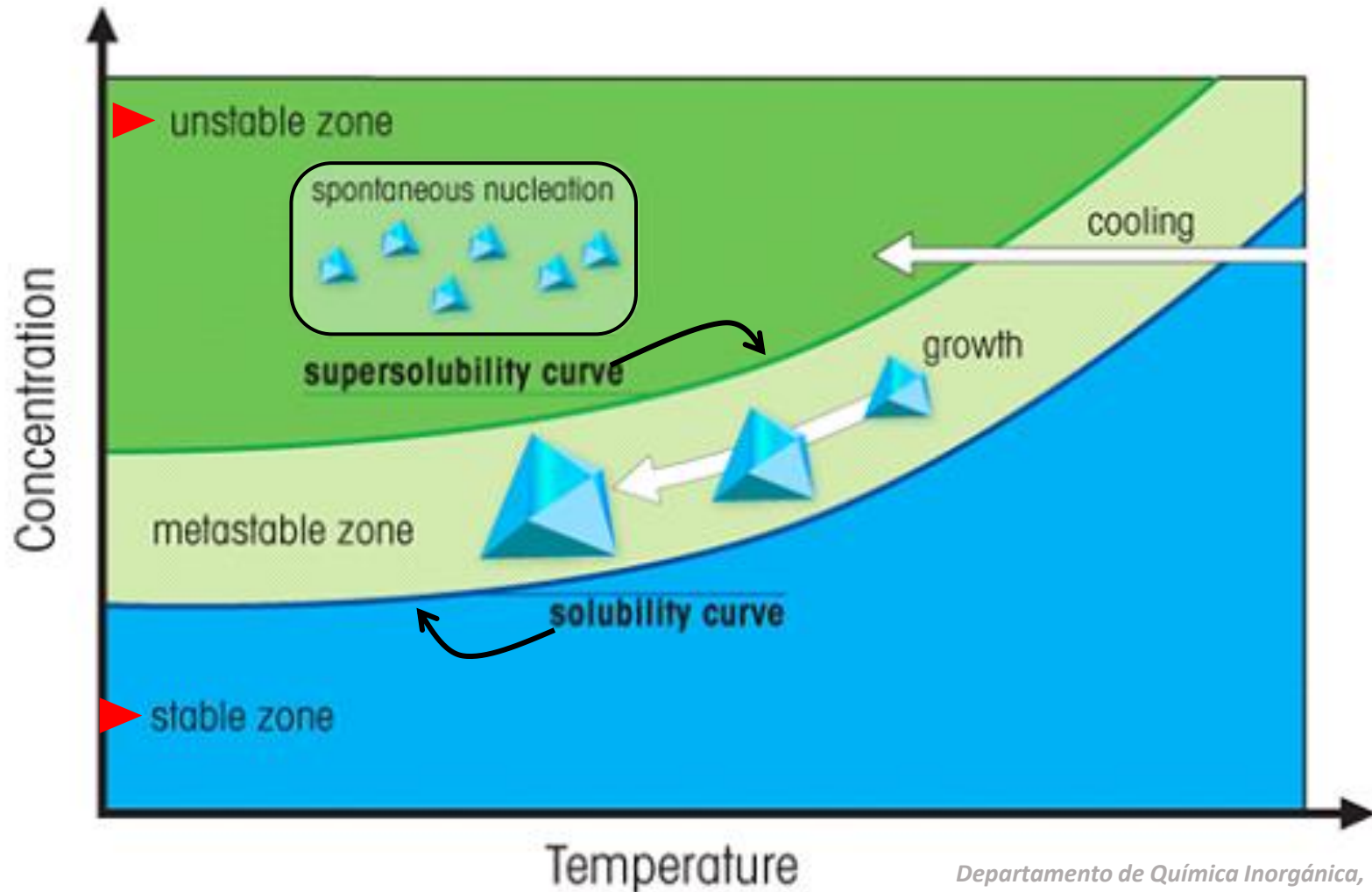
- Supersaturación alta  
**CRISTALES TIPO DENDRÍTICO**  
Agregados de cristales pequeños



- Supersaturación, baja o intermedia  
**MONOCRISTALES**

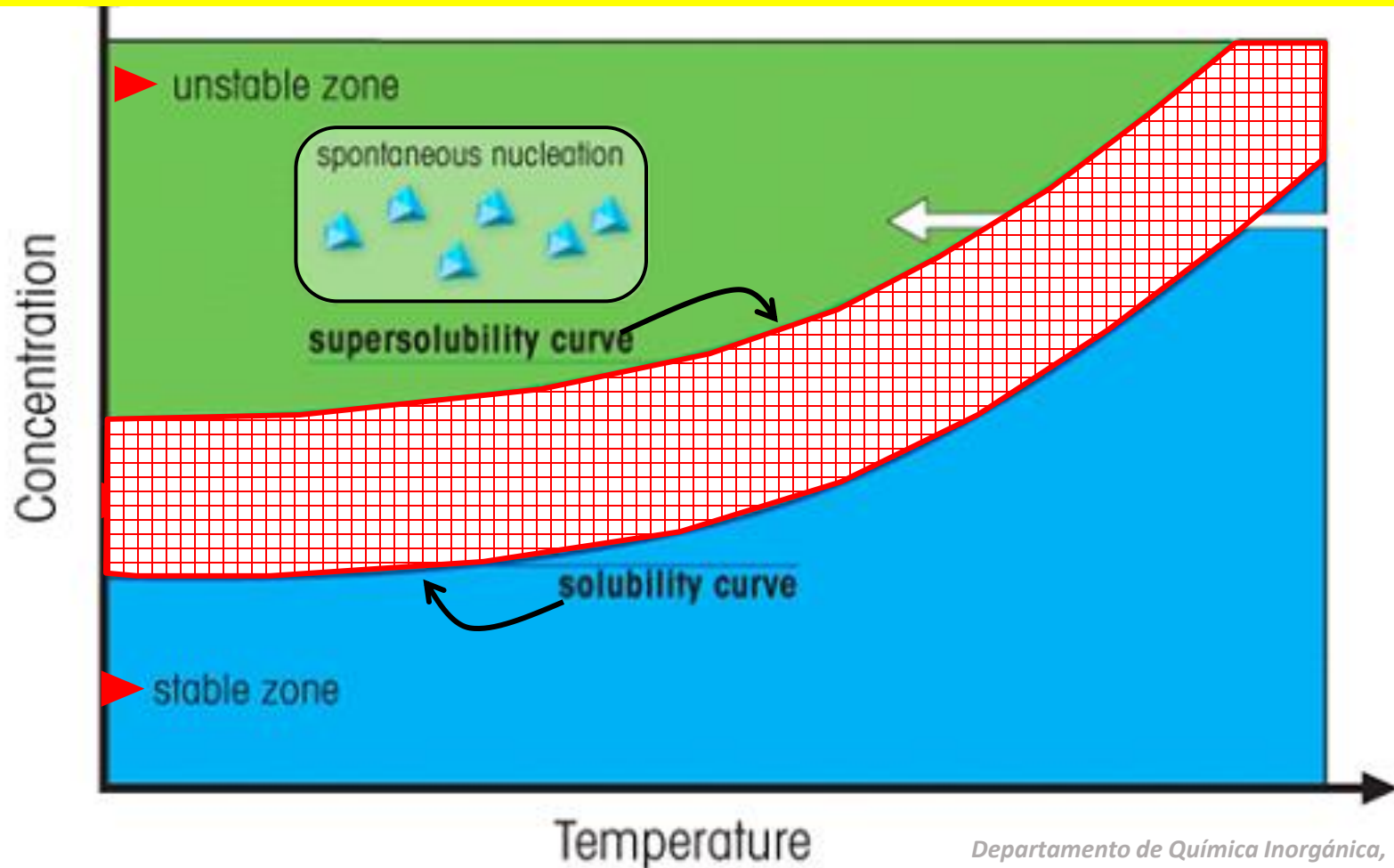


# Efecto del grado de supersaturación en la calidad/forma del material cristalino resultante



# Efecto del grado de supersaturación en la calidad/forma del material cristalino resultante

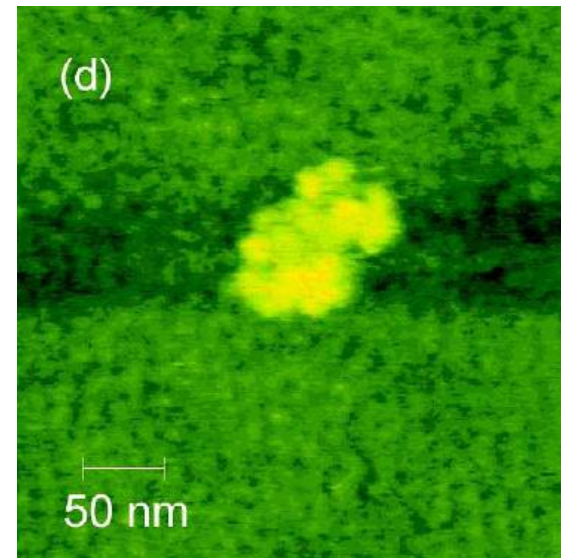
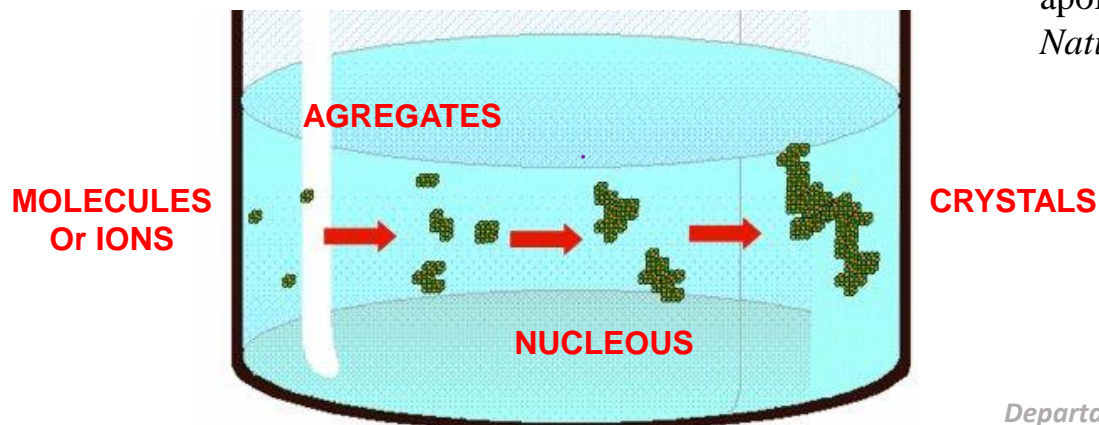
**CONCLUSIÓN:** Permanecer entre la “curva de cristalización” y la “curva de solubilidad” para garantizar la obtención de **MONOCRISTALES DE BUENA CALIDAD**



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 2. Nucleación

**Definición.** La nucleación es el primer paso tanto de la formación de una fase termodinámica estable via auto-ensamblado or auto-organización. La fase (estadío) previo es metaestable, por lo tanto, la nucleación corresponde al primer paso de la formación de una nueva fase estable. La nucleación es por lo tanto, el primer estadío que da lugar a la formación de un cristal.



Cluster of about 20 molecules of apoferrin (Yauand Vekilov, *Nature*, 2000).

# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 2. Nucleation

### PRIMARY

The nuclei is generated spontaneously from solution

### SECONDARY

The nuclei is generated in the presence of crystals of the same substance

### HOMOGENEOUS

Spontaneous. It takes place in the absence of foreign particles or crystals

### HETEROGENEOUS

Induced. It takes place in the presence of foreign particles

**Relative higher supersaturation**

**Relative lower supersaturation**

# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 2. Nucleation

### PRIMARY

The nuclei is generated spontaneously from solution

### HOMOGENEOUS

Spontaneous. It takes place in the absence of foreign particles or crystals

Relative higher supersaturation

### SECONDARY

The nuclei is generated in the presence of crystals of the same substance

### HETEROGENEOUS

Induced. It takes place in the presence of foreign particles

### VERY IMPORTANT FOR INDUSTRIAL CRYSTAL GROWTH (e.g. Pharmaceutical companies)

The addition of germs, surfaces, interfaces intentionally, etc. allows:

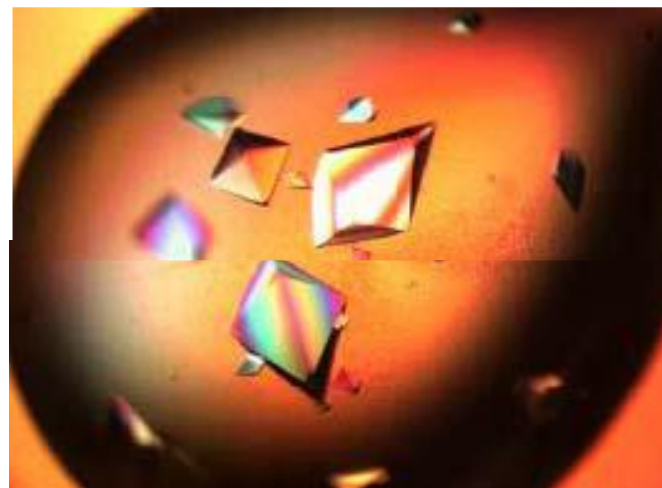
- The growth and isolation of a specific crystal form/phase
- Phase conversion control
- Avoid heterogeneous nucleation due to unknown contaminates, particles & impurities
- Larger crystals

# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino

**Definición.** El crecimiento cristalino corresponde a la etapa en la cual el cristal va aumentando su tamaño conforme el soluto se va depositando en la superficie del material cristalino.

El mismo depende de las interacciones entre el soluto y el solvente, y de otros factores relacionados con el proceso del “crecimiento cristalino” en la superficie del cristal.





# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

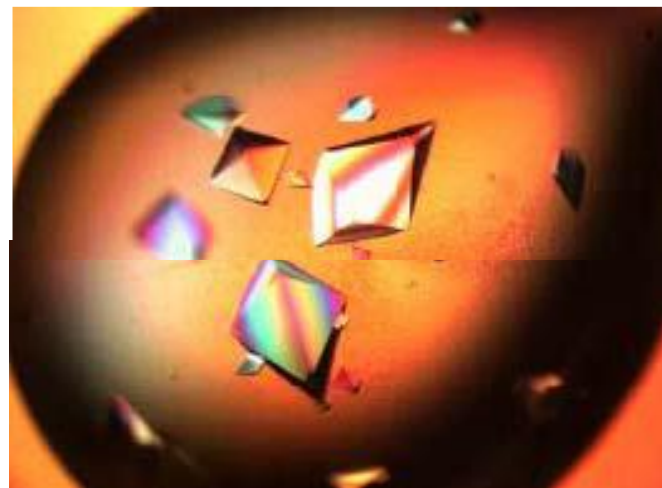
## 3. Crecimiento Cristalino

**Definición.** El crecimiento cristalino corresponde a la etapa en la cual el cristal va aumentando su tamaño conforme el soluto se va depositando en la superficie del material cristalino.

El mismo depende de las interacciones entre el soluto y el solvente, y de otros factores relacionados con el proceso del “crecimiento cristalino” en la superficie del cristal.

**OBJETIVO: Obtener monocristales**

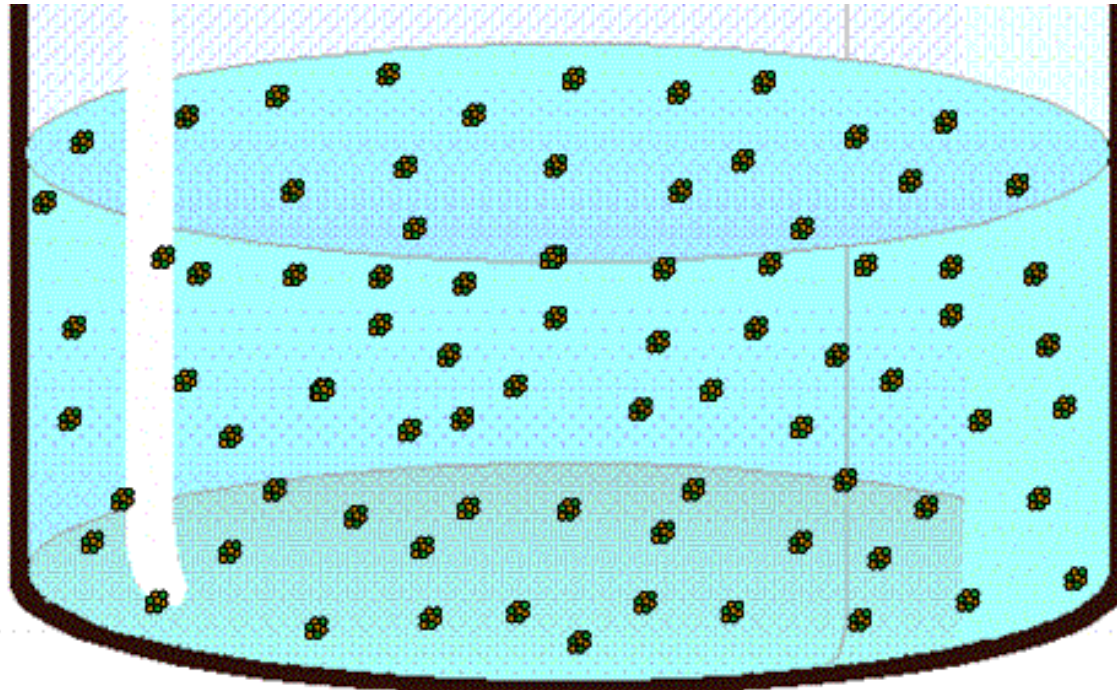
→ Para analizar los pasos vinculados al crecimiento cristalino, tener en cuenta que se trata de un material ordenado con cierta periodicidad



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino

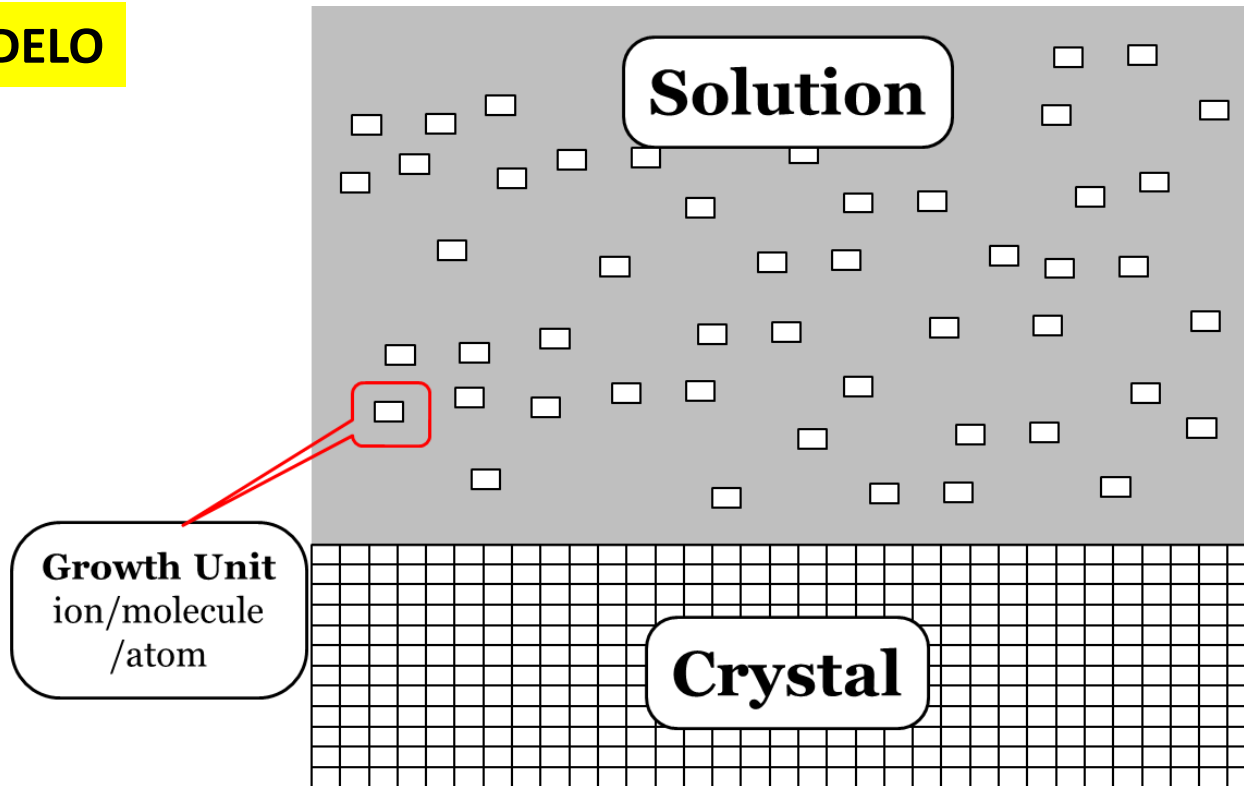
(Animación)



# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino. ¿Cómo “crece” un cristal?

### MODELO

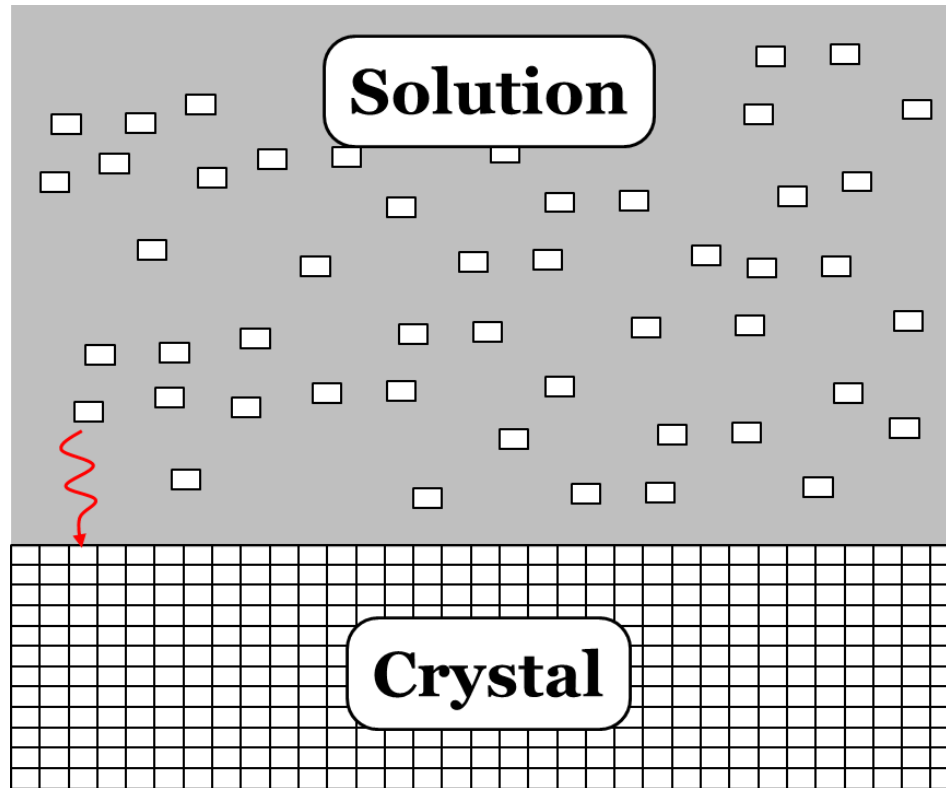


# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino. ¿Cómo “crece” un cristal?

### MODELO

Proceso que involucre varios pasos, pero que se pueden reducir a dos eventos principales:

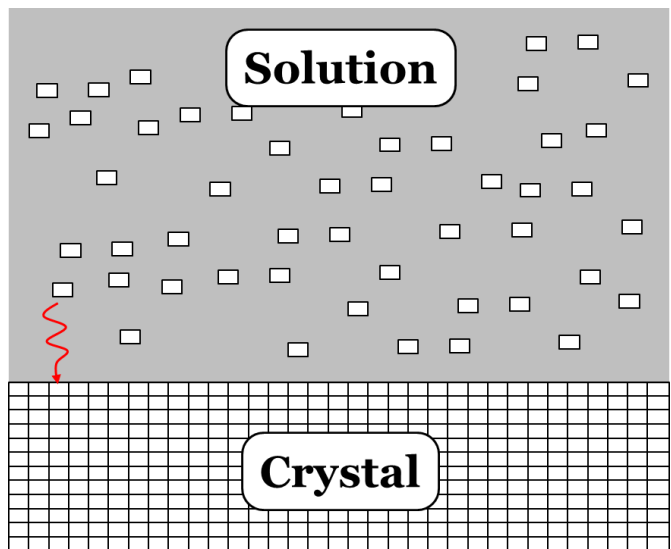


1. Se da a lugar el transporte de **las unidades de crecimiento** desde el seno de la solución hacia **alguna cara del cristal**;
2. Se dan a lugar **los diferentes tipos de interacciones en la superficie del cristal**, en la interfase, hasta que **la unidad de crecimiento se ubica en la posición de la red correspondiente**, de forma tal de minimizar la energía reticular y así, contribuir a la formación de “un cristal perfecto”.

# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino. ¿Cómo “crece” un cristal?

### MODELO

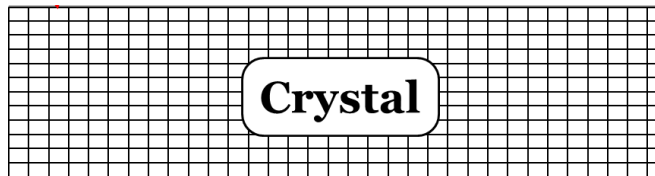


$N$  : número de unidades de crecimiento cristalino

$J$  : velocidad (número de unidades de crecimiento por unidad de tiempo)

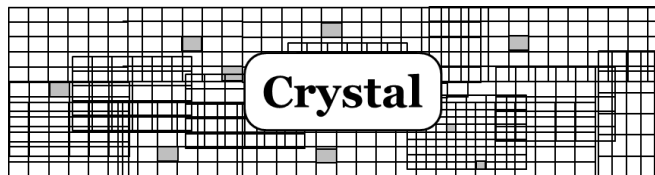
### Possible scenarios

#### A) Valor pequeño para $J$



Cristal perfectamente ordenado (monocrystal)

#### B) Valor grande para $J$



Cristal con un claro grado de imperfecciones (presencia de vacancias, dislocaciones, defectos)

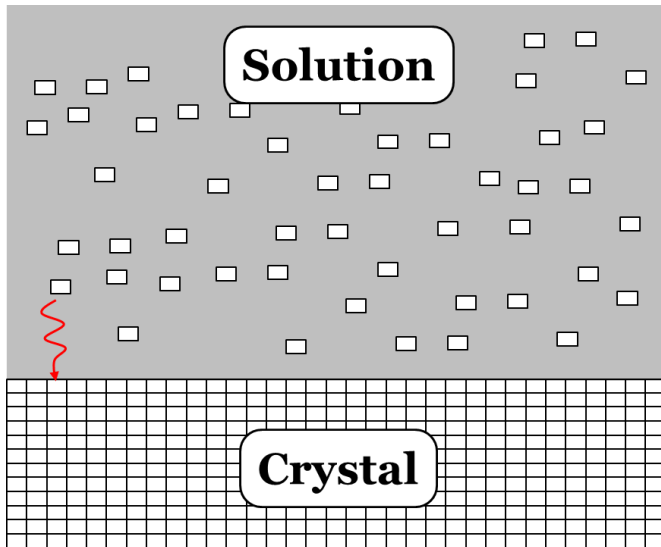
#### C) Valor muy grande para $J$

**Material amorfo**

# ■ PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino. ¿Cómo “crece” un cristal?

### MODELO



### Comentario

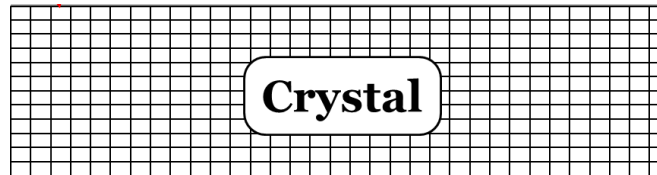
El material en **B)** puede dividirse en un número de regiones que se pueden denominar con la letra ***M***. Cada una de ellas están generadas por unidades de crecimiento perfectamente ordenadas con respecto a un dado patrón, pero, ligeramente desordenadas con respecto a las regiones vecinas. Este número ***M*** se relaciona con el término Mosaicidad, y el mismo aumenta con ***J***

***N*** : número de unidades de crecimiento cristalino

***J*** : velocidad (número de unidades de crecimiento por unidad de tiempo)

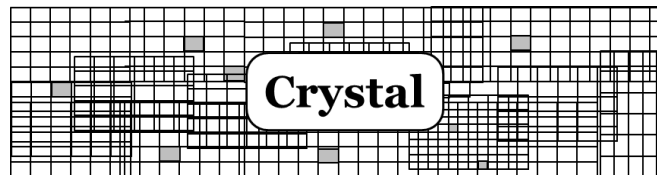
### Possible scenarios

#### A) Valor pequeño para ***J***



Cristal perfectamente ordenado (monocrystal)

#### B) Valor grande para ***J***



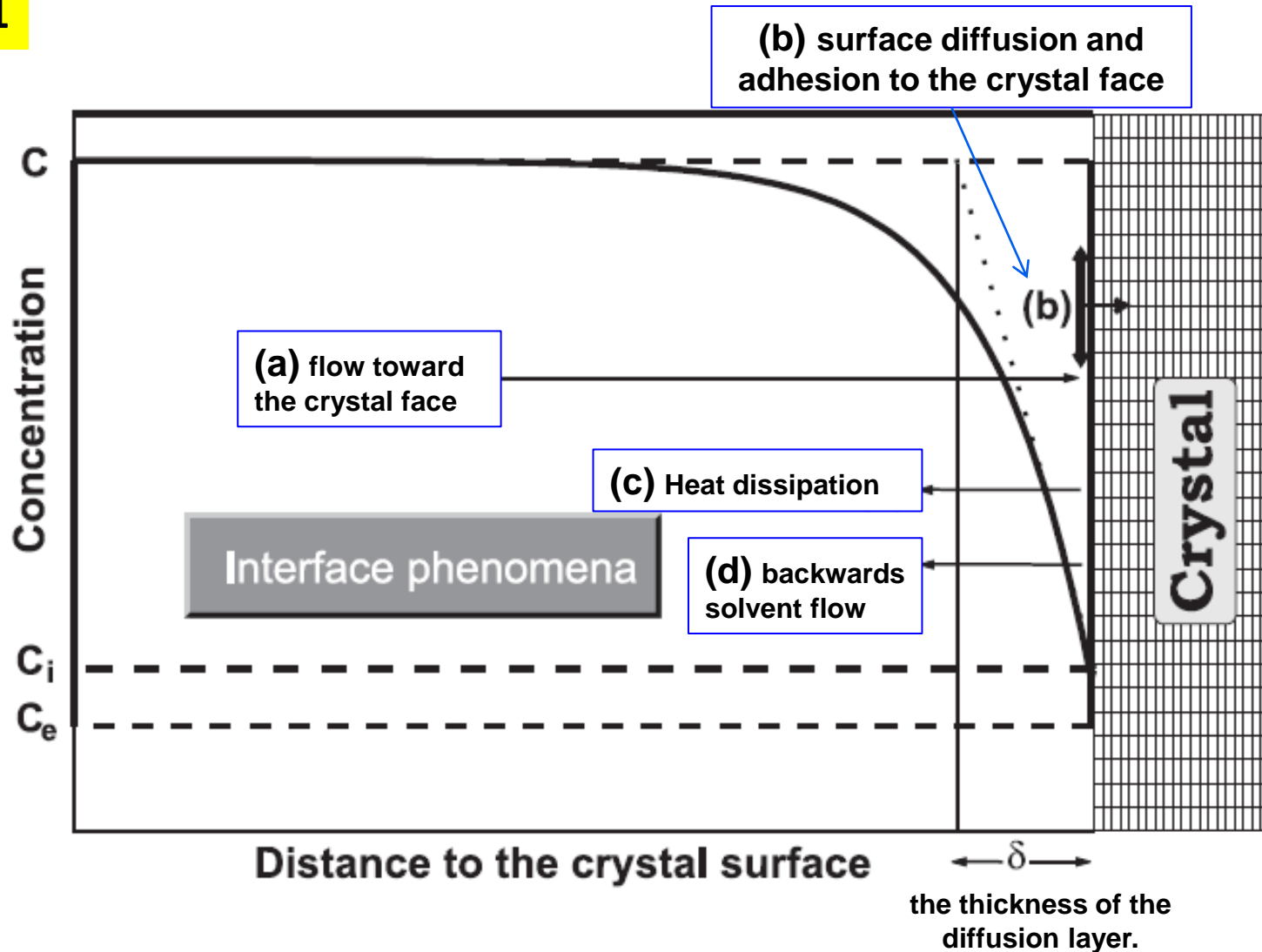
Cristal con un claro grado de imperfecciones (presencia de vacancias, dislocaciones, defectos)

#### C) Valor muy grande para ***J***

**Material amorfo**

# 3. Crecimiento Cristalino

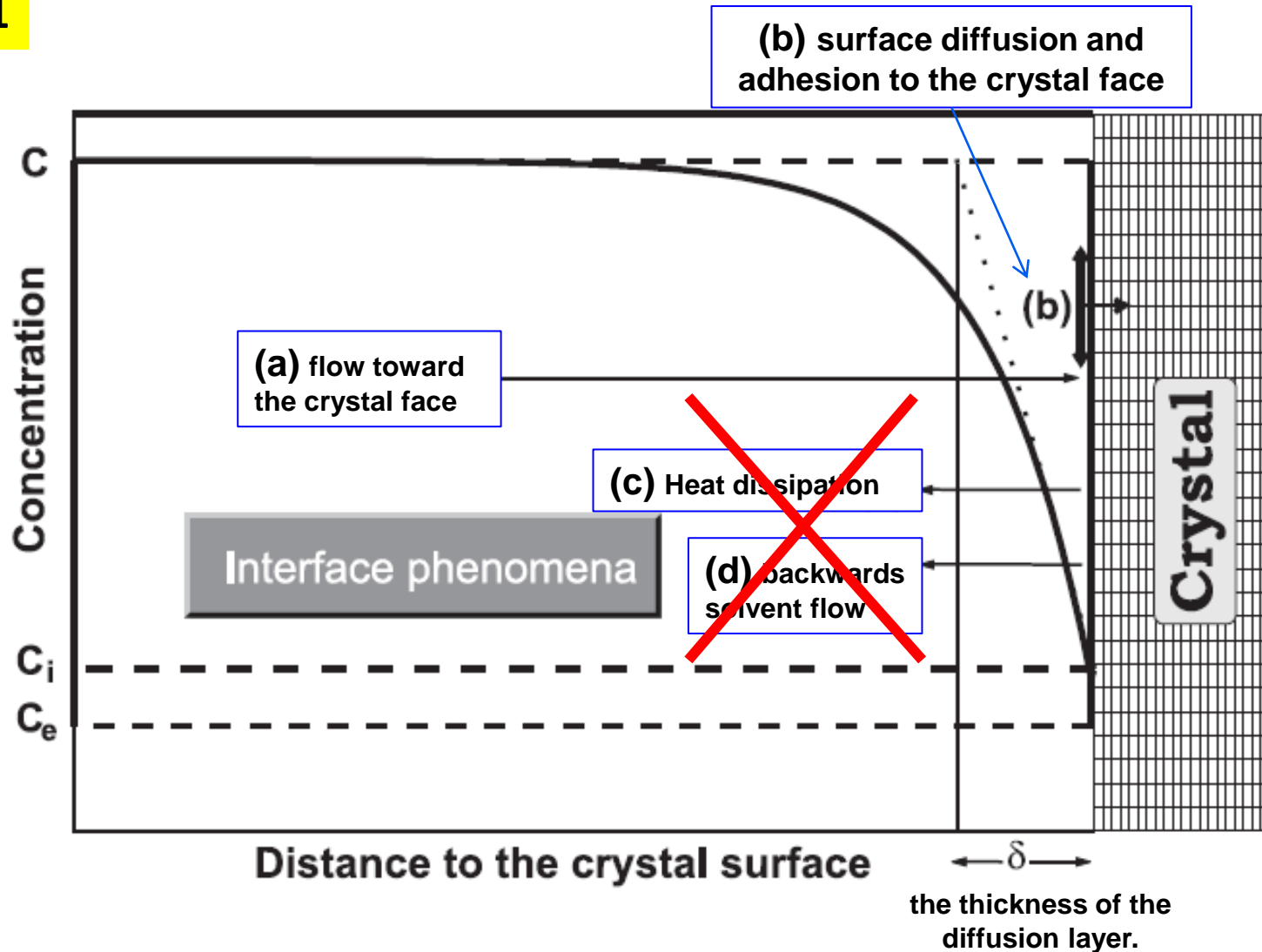
## PASO 1



the thickness of the diffusion layer.

# 3. Crecimiento Cristalino

## PASO 1





## 3. Crecimiento Cristalino

### PASO 1

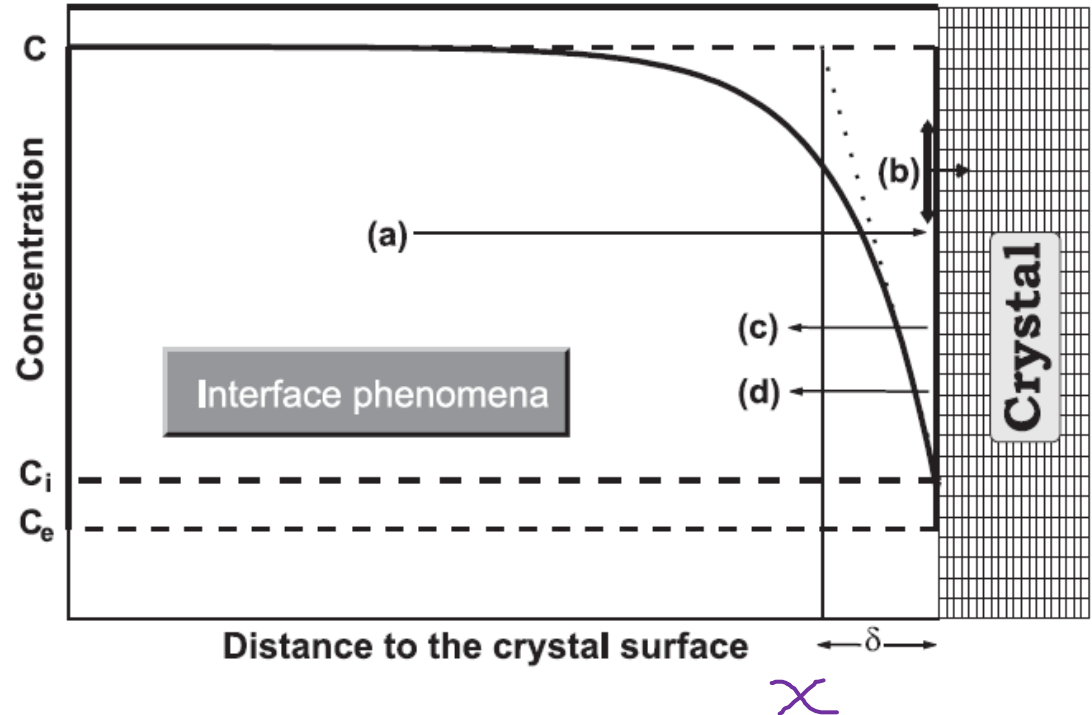
#### Analysis

- $C = C$  at the bulk
- Volume of the crystal  $\uparrow$
- $C$  at the neighboring  $\downarrow (= C_i)$
- $\Rightarrow$  a  $C$  difference is formed ( $\Delta C = C - C_i$ ) and thus, a  $C$  gradient ( $\Delta C / \Delta x$ )
- Flow of the particles follows Fick's first law of diffusion:

$$J_D = -D \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

$D$  = diffusion constant (for small molecules  $\sim 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ , macromolecules  $\sim 10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ )

$J_D$  = flow of the particles ("rate")



## 3. Crecimiento Cristalino

### PASO 1

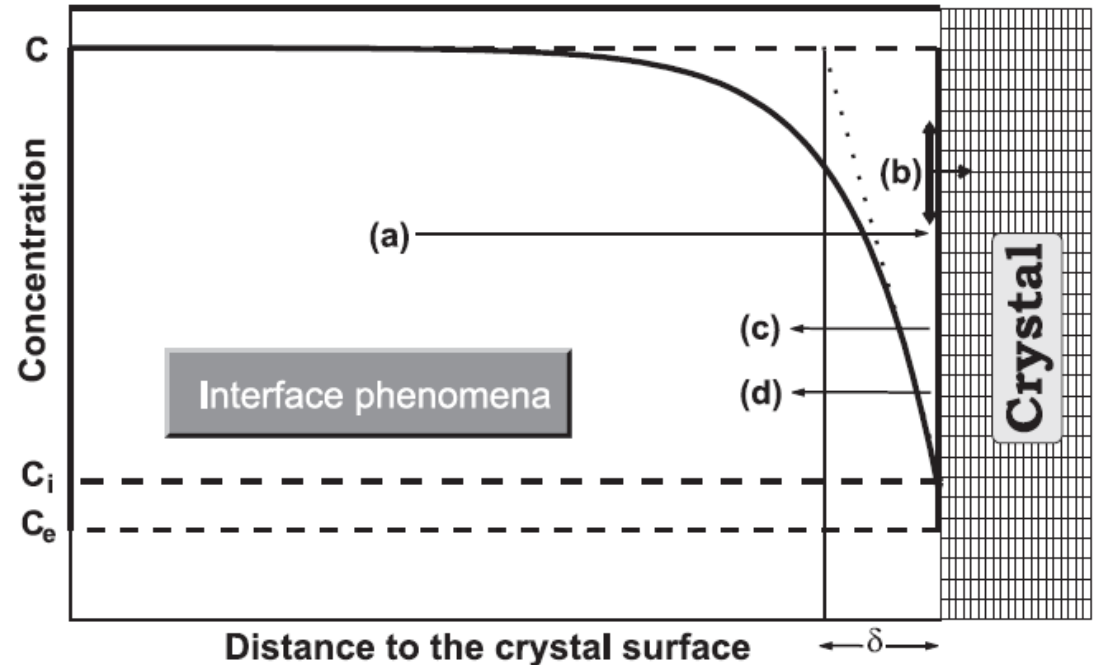
#### Analysis

- $C = C$  at the bulk
- Volume of the crystal  $\uparrow$
- $C$  at the neighboring  $\downarrow (= C_i)$
- $\Rightarrow$  a  $C$  difference is formed ( $\Delta C = C - C_i$ ) and thus, a  $C$  gradient ( $\Delta C / \Delta x$ )
- Flow of the particles follows Fick's first law of diffusion:

$$J_D = -D \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

$D$  = diffusion constant (for small molecules  $\sim 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ , macromolecules  $\sim 10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ )

$J_D$  = flow of the particles ("rate")



**OBJETIVO:**  $J$  lo suficientemente pequeño para obtener monocristales

$\Rightarrow$  Nos aseguramos que la difusión sea el factor que controla el transporte de masa, y otros mecanismos, como la convección deben evitarse

$\Rightarrow$  **EN EL LABORATORIO:** elegimos elegimos, fluidos viscosas, volúmenes en recipientes angostos, baja gravedad, crecimiento en gel...*(todo esto lo vamos a ver más adelante)*

## 3. Crecimiento Cristalino

### PASO 1

#### Analysis

- Flow of the particles follows Fick's first law of diffusion:

$$J_D = -D \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

$D$  = diffusion constant

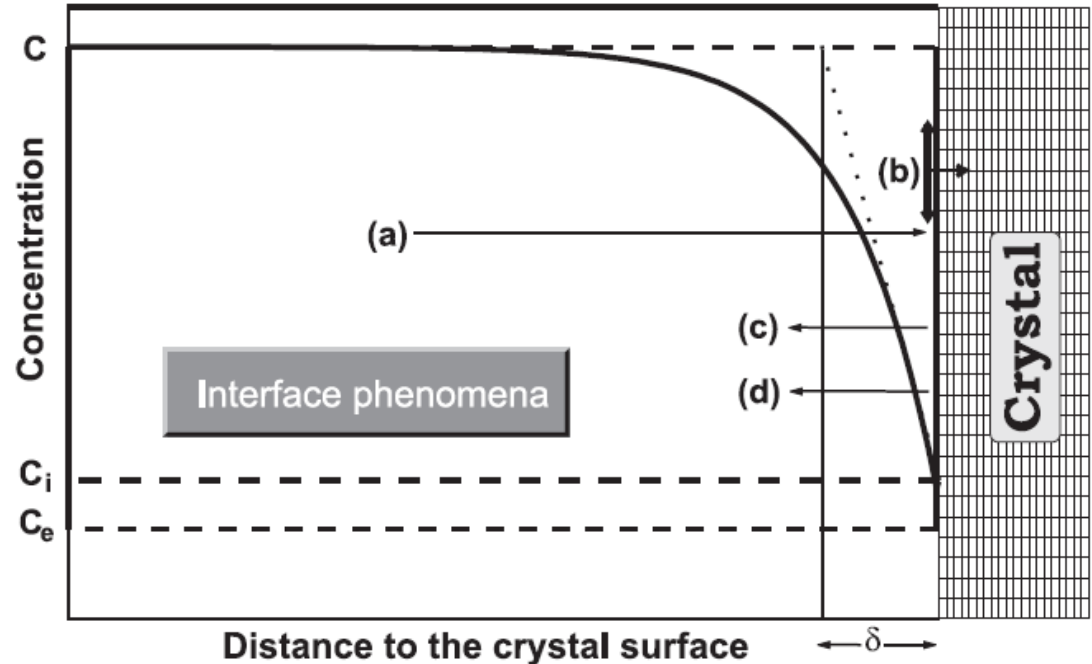
$J_D$  = flow of the particules ("rate")

### PASO 2

- Approximation of the mass transfer rate  $dm/dt$  from the bulk (at  $C$ ) to the crystal surface (at  $C_i$ ):

$$\frac{dm}{dt} = k_D (C - C_i)^d$$

$k_D = D/\delta$   $d$  = kinetic order



## 3. Crecimiento Cristalino

### PASO 1

#### Analysis

- Flow of the particles follows Fick's first law of diffusion:

$$J_D = -D \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

$D$  = diffusion constant

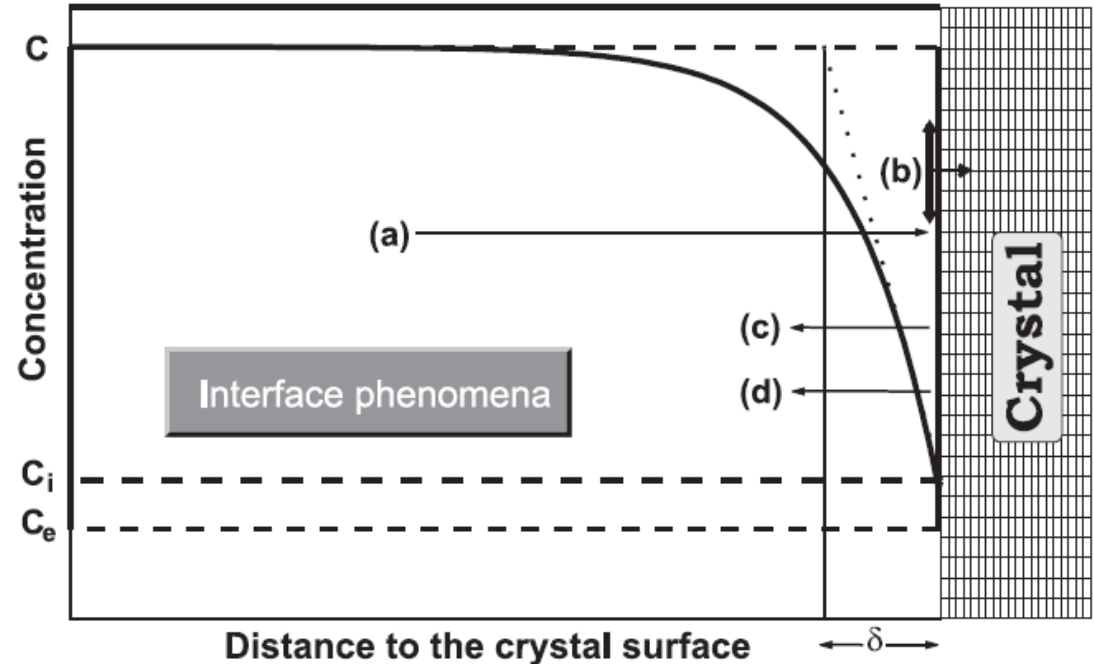
$J_D$  = flow of the particules ("rate")

### PASO 2

- Approximation of the mass transfer rate  $dm/dt$  from the bulk (at  $C$ ) to the crystal surface (at  $C_i$ ):

$$\frac{dm}{dt} = k_D (C - C_i)^d$$

$k_D = D/\delta$   $d$  = kinetic order



### PREGUNTAS

*¿Qué tan lenta debe ser la transferencia de masa para que crezca un cristal perfecto?*

*¿Qué pasa cuando las unidades de crecimiento llegan a la superficie?*

*El crecimiento del cristal, ¿depende de la identidad de la unidad de crecimiento?*

## 3. Crecimiento Cristalino

### PASO 1

#### Analysis

- Approximation of the mass transfer rate  $dm/dt$  from the bulk to the crystal surface :

$$\frac{dm}{dt} = k_D(C - C_i)^d$$

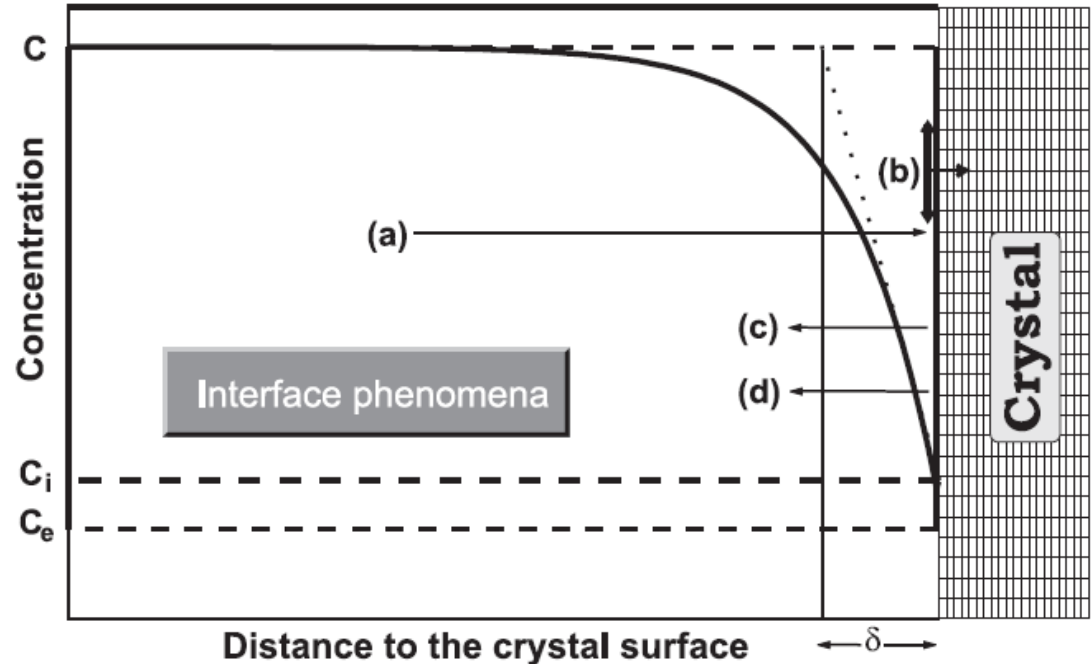
$$k_D = D/\delta \quad d = \text{kinetic order}$$

### PASO 2

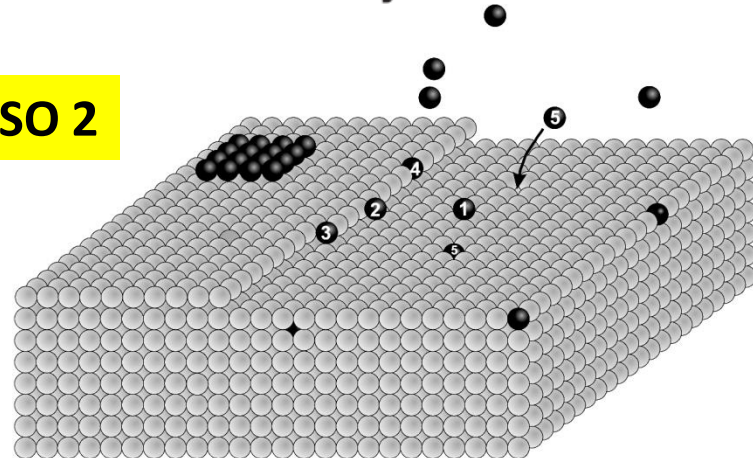
- The rate of transport of the growth units onto the crystal surfaces depends on considerations of energetics. The mass deposition is controlled by:

$$\frac{dm}{dt} = k_r(C_i - C_e)^r$$

$$k_r = \text{kinetic coef. That depends on the surface roughness} \quad r = \text{kinetic order} \quad C_e = \text{equilibrium C}$$



### PASO 2



## 3. Crecimiento Cristalino

### PASO 1

#### Analysis

- Approximation of the mass transfer rate  $dm/dt$  from the bulk to the crystal surface :

$$\frac{dm}{dt} = k_D(C - C_i)^d$$

$k_D = D/\delta$   $d$  = kinetic order

### PASO 2

- The rate of transport of the growth units onto the crystal surfaces depends on considerations of energetics. The mass deposition is controlled by:

$$\frac{dm}{dt} = k_r(C_i - C_e)^r$$

$k_r$  = kinetic coef. That depend on the surface roughness  $r$  = kinetic order  $C_e$  = equilibrium C

### CONCLUSIÓN 1

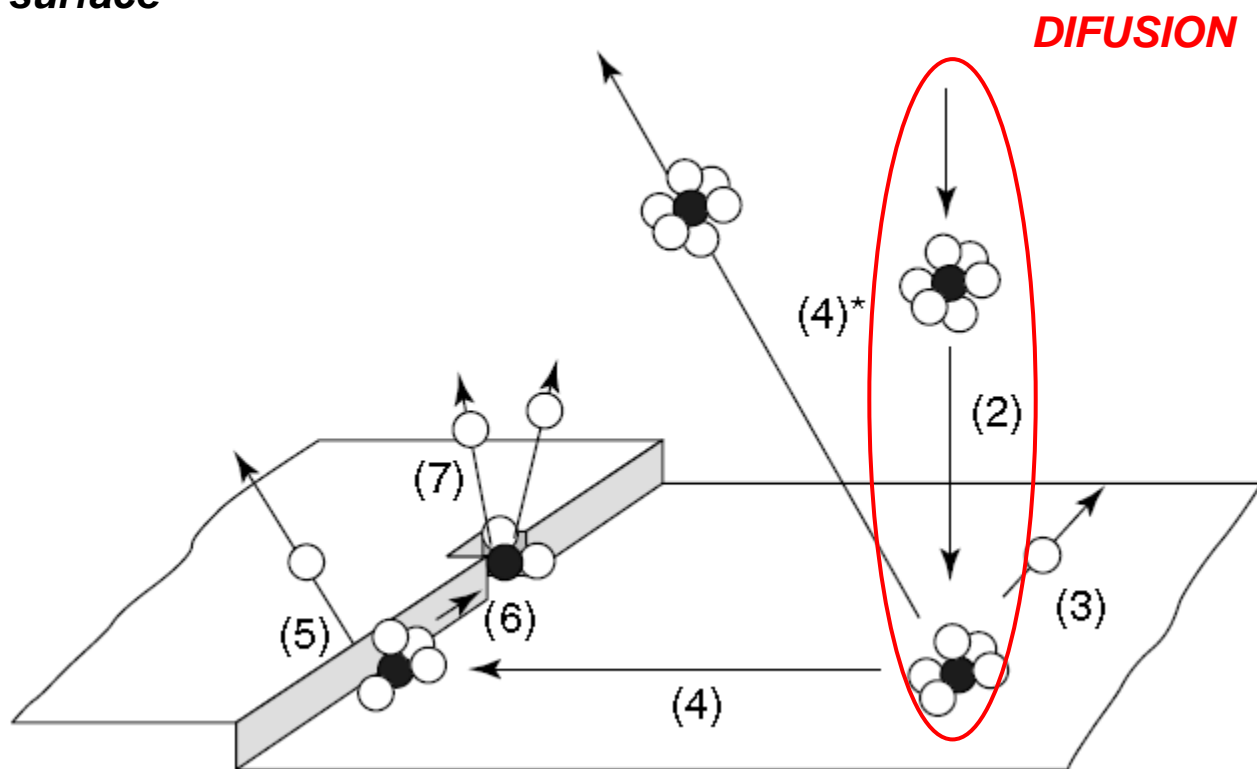
El compromiso entre la cinética de los **procesos que tienen lugar en la superficie del cristal** y la del **transporte de unidades de crecimiento hacia esta superficie** determina la calidad del cristal en crecimiento. Por lo tanto, **los cristales que crecen a una velocidad controlada por la difusión, presentarán una baja densidad de defectos, tendrán una mosaicidad reducida y presumiblemente, difractarán los rayos X con mejor resolución.**

Para garantizar que la **difusión tome el control del transporte de masa**, se deben evitar otros mecanismos como la convección.

### 3. Crecimiento Cristalino

#### Representación de TODOS los mecanismos involucrados

**DIFUSION** of the growing unit to the crystal surface

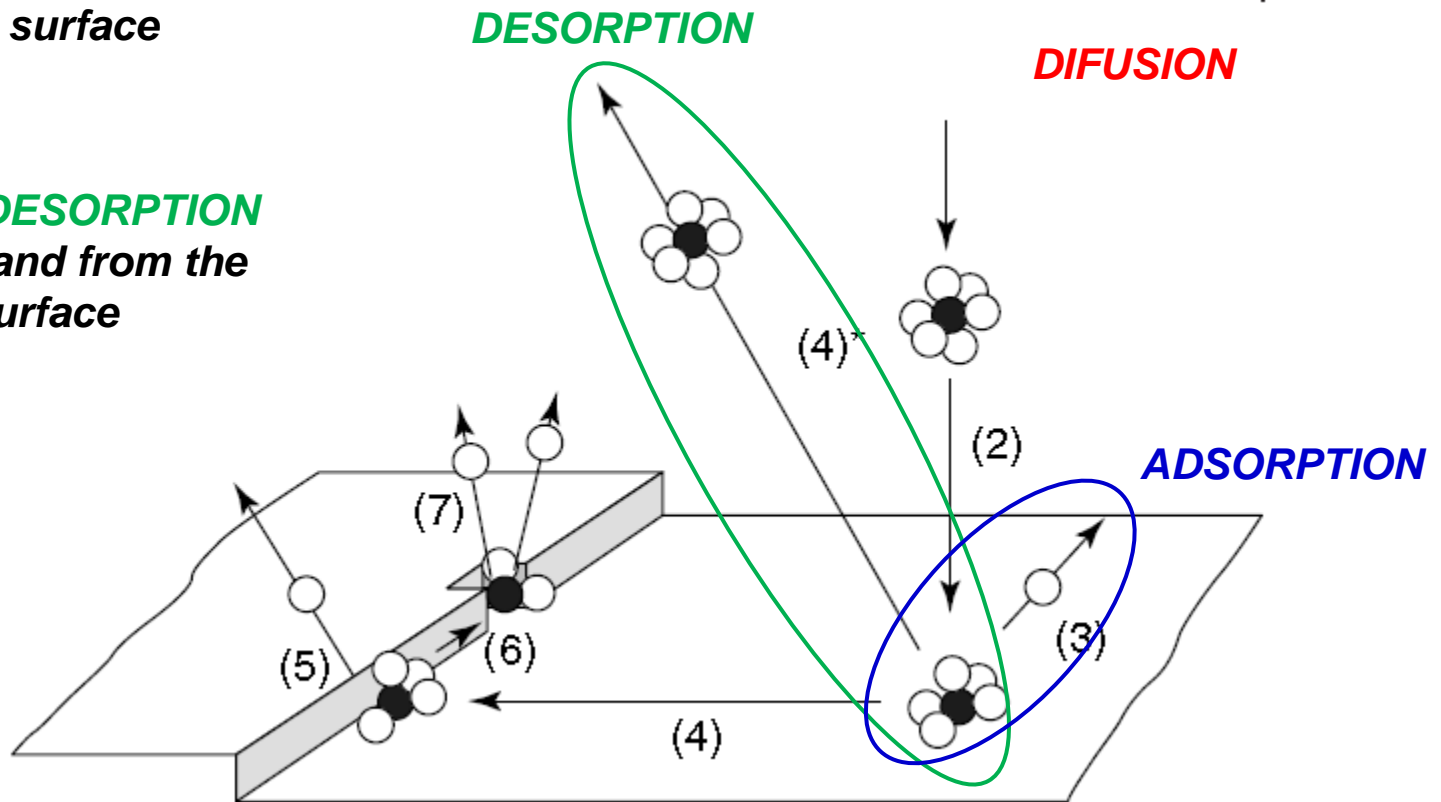


## 3. Crecimiento Cristalino

### Representación de TODOS los mecanismos involucrados

**DIFUSION** of the growing unit to the crystal surface

**ADSORPTION & DESORPTION** of the species to and from the crystal growing surface





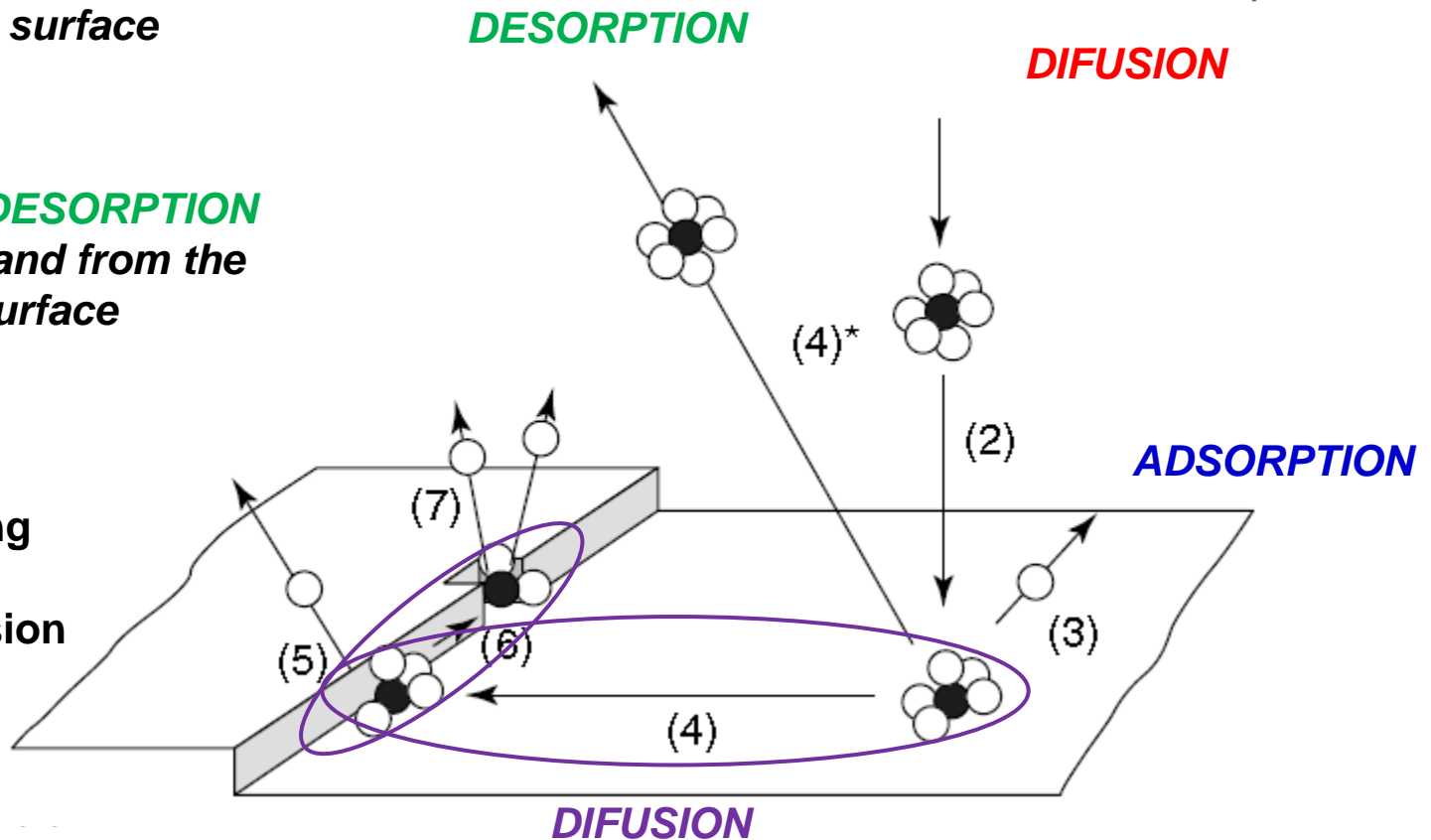
### 3. Crecimiento Cristalino

#### Representación de TODOS los mecanismos involucrados

**DIFUSION** of the growing unit to the crystal surface

**ADSORPTION & DESORPTION** of the species to and from the crystal growing surface

**DIFUSION IN THE SURFACE:** growing due to the irreversible inclusion of the specie



## 3. Crecimiento Cristalino

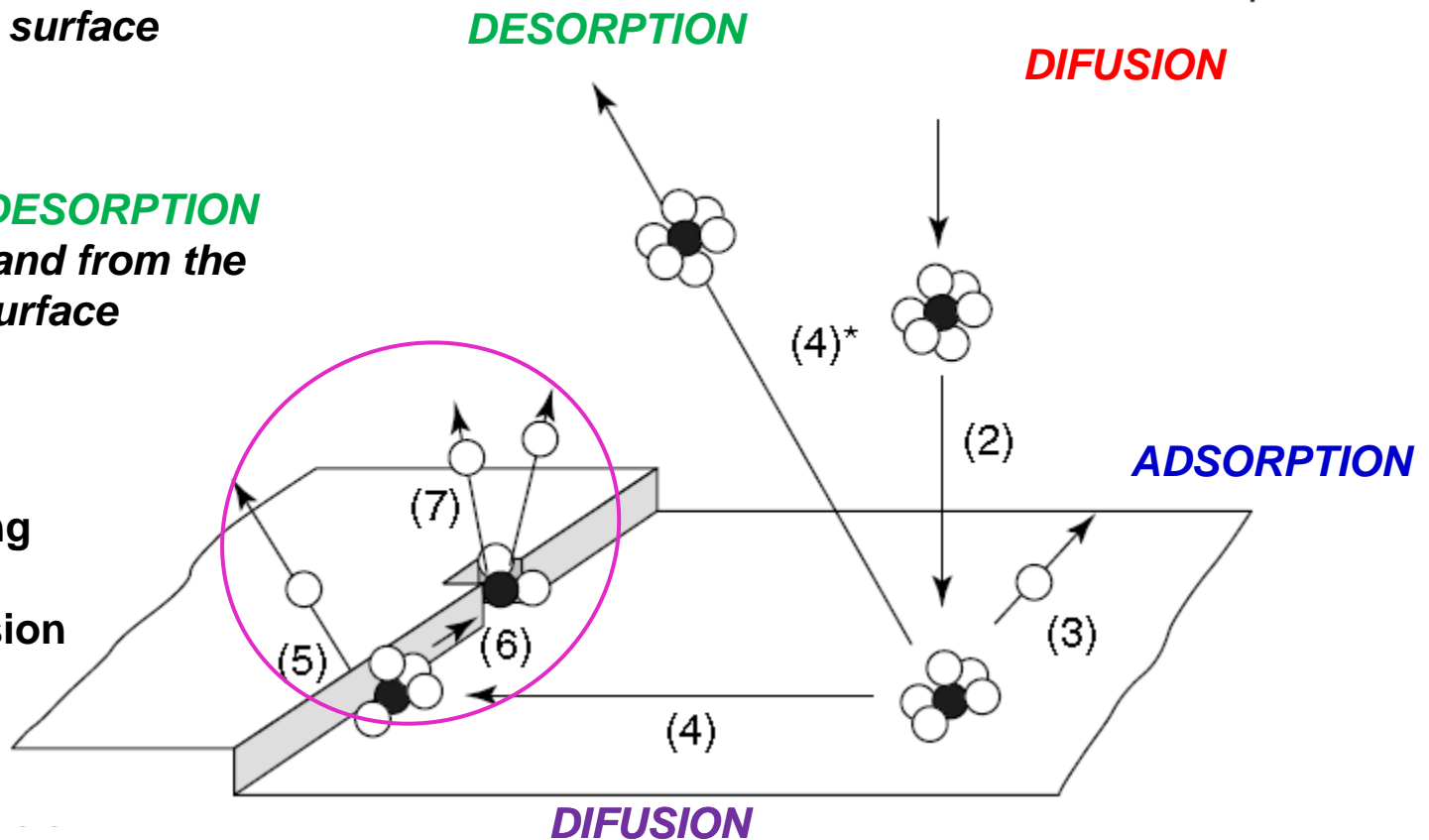
### Representación de TODOS los mecanismos involucrados

**DIFUSION** of the growing unit to the crystal surface

**ADSORPTION & DESORPTION** of the species to and from the crystal growing surface

**DIFUSION IN THE SURFACE:** growing due to the irreversible inclusion of the specie

**INCLUSION TO A VACANCY OR STEP**

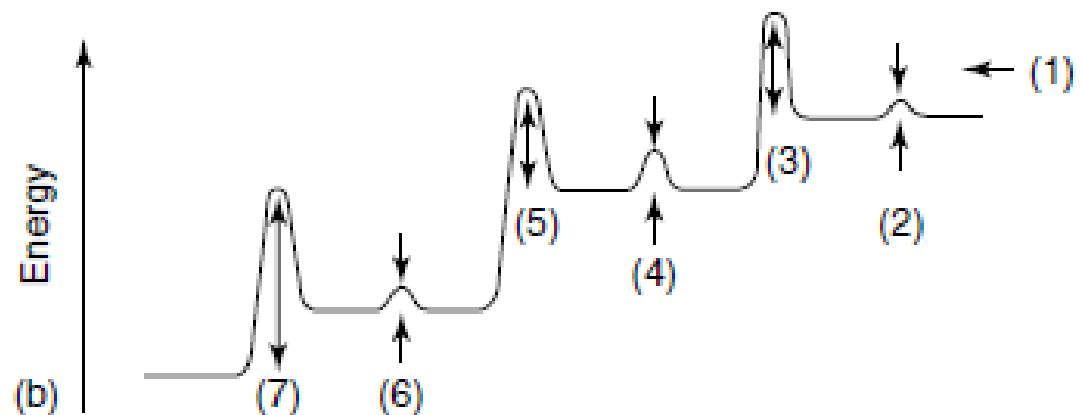
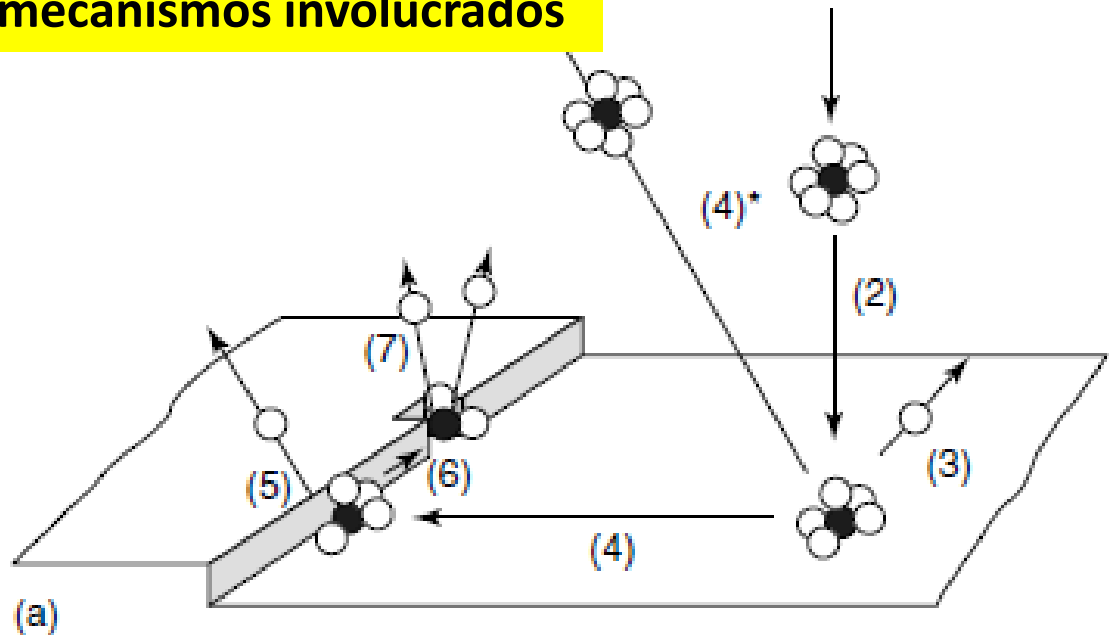


## 3. Crecimiento Cristalino

### Representación de TODOS los mecanismos involucrados

#### Processes involved in the crystal growth:

(1) Transport of solute to a position near the crystal surface; (2) diffusion through boundary layer; (3) adsorption onto crystal surface; (4) diffusion over the surface; (4\*) desorption from the surface; (5) attachment to a step or edge; (6) diffusion along the step or edge; (7) Incorporation into kink site or step vacancy



#### Associated energy changes for the processes depicted above

## 3. Crecimiento Cristalino

### CONCLUSIÓN 1

El compromiso entre la cinética de los **procesos que tienen lugar en la superficie del cristal** y la del **transporte de unidades de crecimiento hacia esta superficie** determina la calidad del cristal en crecimiento. Por lo tanto, **los cristales que crecen a una velocidad controlada por la difusión**, presentarán una baja densidad de defectos, tendrán una **mosaicidad reducida** y presumiblemente, difractarán los rayos X con mejor resolución.

Para garantizar que la **difusión tome el control del transporte de masa**, se deben evitar otros mecanismos como la convección.

### CONCLUSIÓN 2. La relación entre la SUPERSATURACIÓN, NUCLEACIÓN Y CRECIMIENTO CRISTALINO

La **supersaturación** es una variable fundamental del proceso porque es la **fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento de cristales**. La **nucleación** es proceso asociado al “nacimiento” de nuevos núcleos cristalinos, ya sea espontáneamente a partir de una solución (nucleación primaria) o en presencia de cristales existentes (nucleación secundaria). **El crecimiento cristalino, corresponde al proceso que permite el aumento de tamaño de los cristales** a medida que el soluto se deposita de la solución.

**Estos mecanismos, a menudo en competencia, determinan en última instancia la distribución y la calidad del tamaño del cristal resultante.**

### 3. Crecimiento Cristalino

**CONCLUSIÓN 2.** La relación entre la **SUPERSATURACIÓN, NUCLEACIÓN Y CRECIMIENTO CRISTALINO** La **supersaturación** es una variable fundamental del proceso porque es la **fuerza impulsora de la nucleación y el crecimiento de cristales**. La **nucleación** es proceso asociado al “nacimiento” de nuevos núcleos cristalinos, ya sea espontáneamente a partir de una solución (nucleación primaria) o en presencia de cristales existentes (nucleación secundaria). El **crecimiento cristalino, corresponde al proceso que permite el aumento de tamaño de los cristales** a medida que el soluto se deposita de la solución.

Estos mecanismos, a menudo en competencia, determinan en última instancia la distribución y la calidad del tamaño del cristal resultante.

- Simple kinetic equations to represent the nucleation (not considered before) and the crystal growth (already analyzed). Both equations depends on the concentration, thus on the degree of supersaturation.

$$v_n = k_n \Delta C^n$$

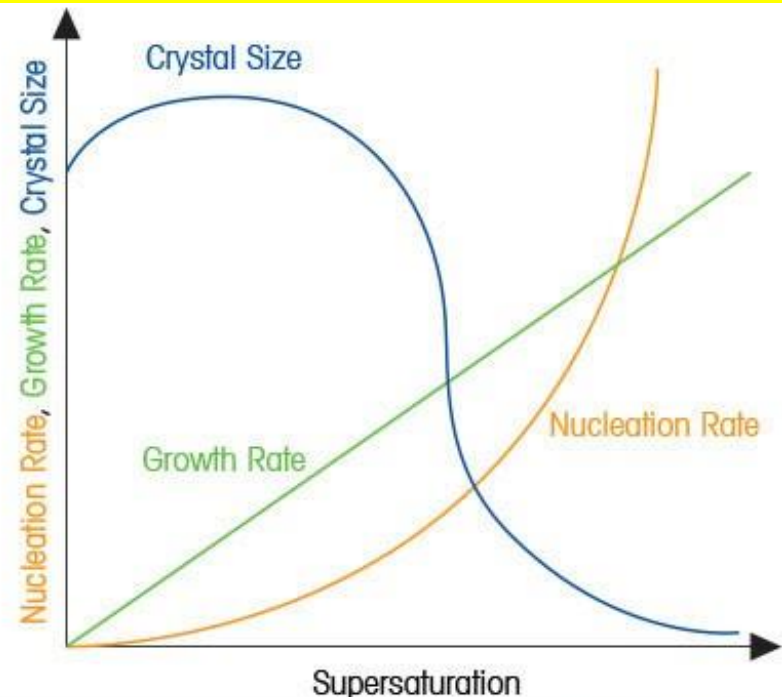
$v_n$  = nucleation rate       $k_n$  = growth constant

$n$  = nucleation order       $\Delta C$  = supersaturation

$$v_g = k_g \Delta C^g$$

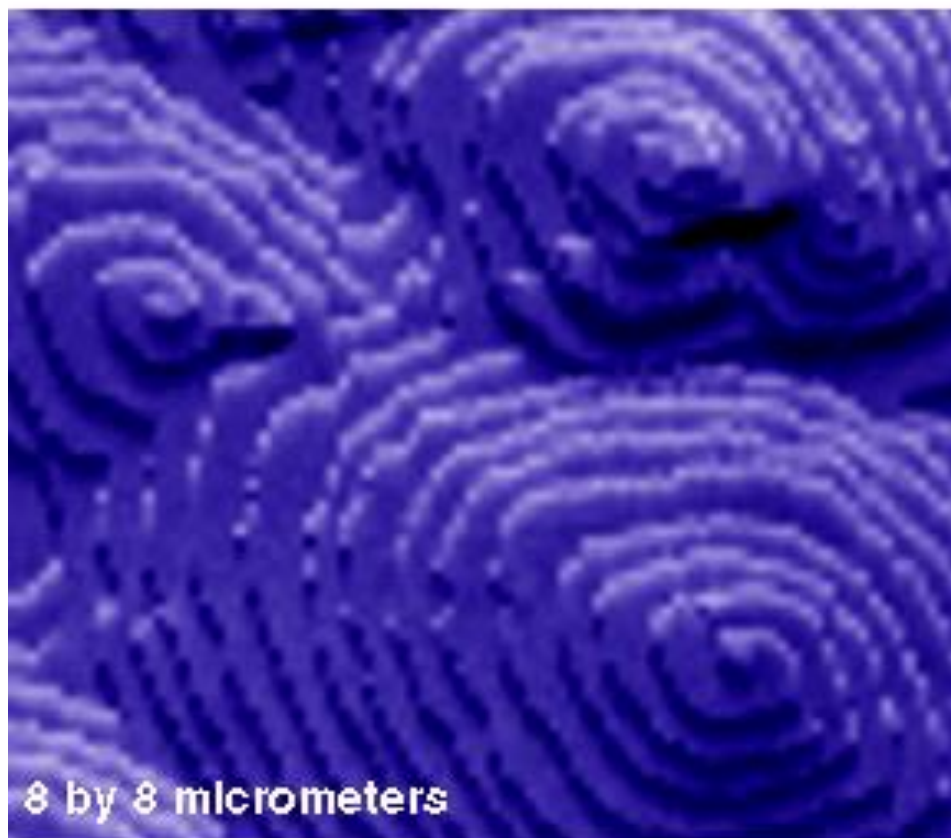
$v_g$  = growth rate       $k_g$  = growth constant

$g$  = growth order       $\Delta C$  = supersaturation

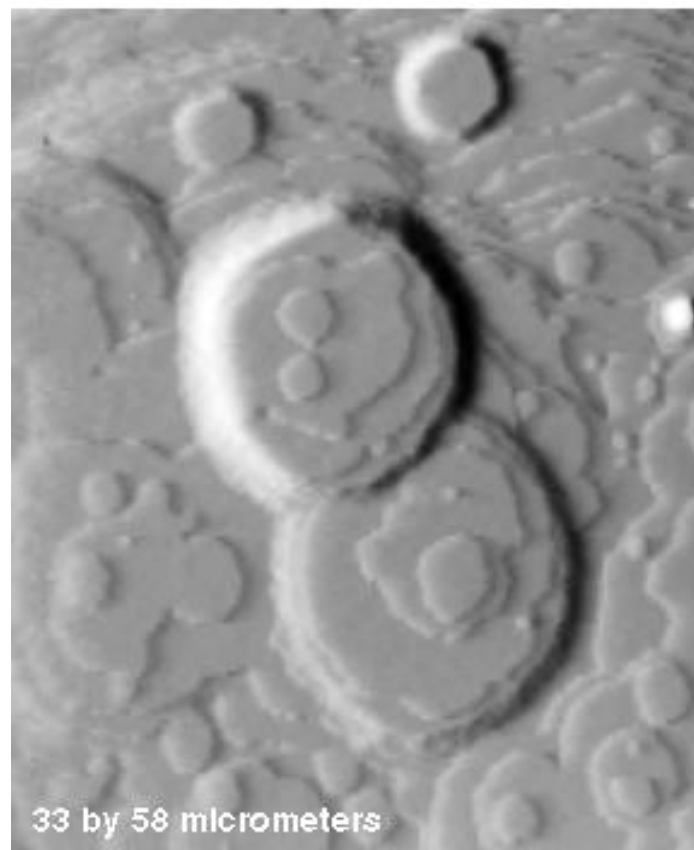


### 3. Crecimiento Cristalino

#### Ejemplos de crecimiento cristalino observados por microscopía de AFM



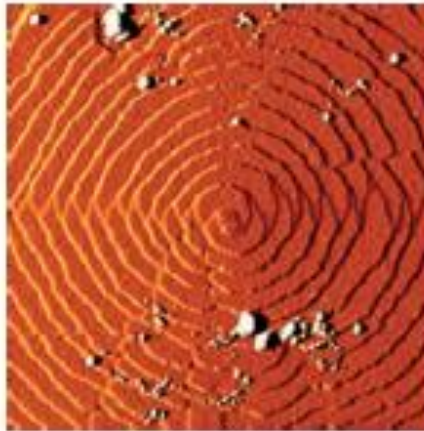
**LOW SUPERSATURATION**



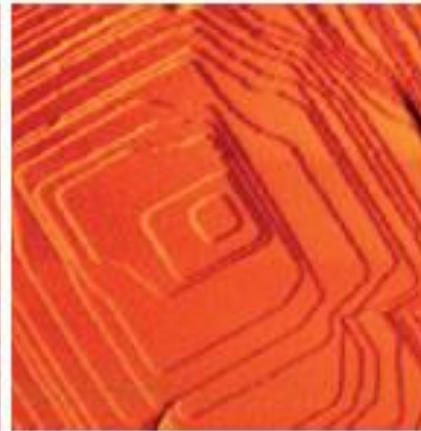
**MIDIUM-HIGH SUPERSATURATION**

### 3. Crecimiento Cristalino

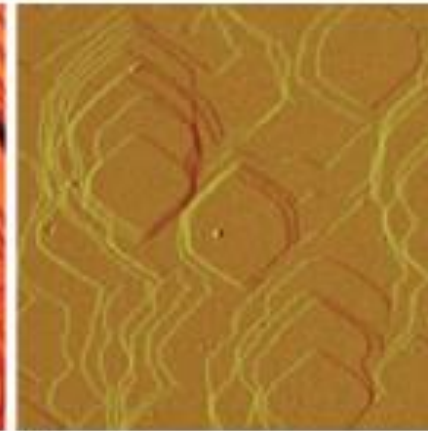
Ejemplos de crecimiento cristalino observados por microscopía de AFM



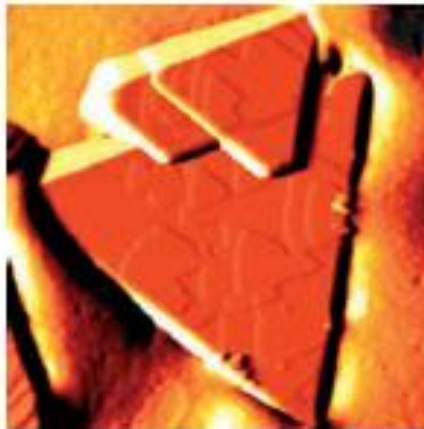
(a) Aluminium Phosphate



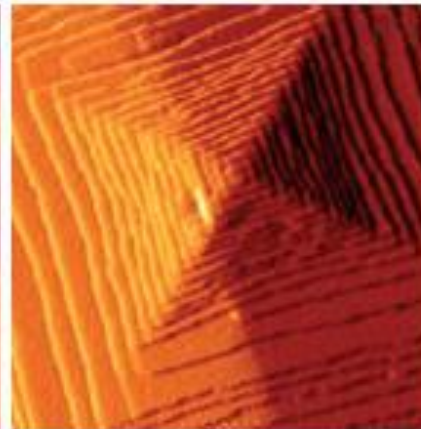
(b) Zeolite



(c) MOF: ZIF-8



(d)  $ZnPO_4$



(e) Crystal growing of  $ZnPO_4$



(f) Disolution of a zeolite

# ■ ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## Resumen de las variables a tener en cuenta

- **Growing unit = compound** (identity of the specie: size, M, kind of possible intermolecular interactions...)
- **Solvent**
- **Supersaturation (& its relationship with nucleation and growing rates)**
- **Diffusional control**
- **Convection**
- **Thermal instability**
- **Temperature**
- **Presence of impurities**
- **Time**



# ■ ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## VARIABLE: compuesto (“unidad cristalina”)

1. **Combine knowledge of solubility profile with crystal growing techniques**
2. **Purify your compound** (using conventional crystallization and/or other purification steps)
3. **Consider the empirically established physical properties of your compound – sensitivities, thermal stability, etc.**
4. **Develop a solubility profile of your compound**
5. **Impure samples do not recrystallize as well as pure samples**
6. **Recrystallization minimizes the presence of foreign insoluble material which increases the number of nucleating sites**
7. **Successive crystallizations purify the compound**
8. **Always use recrystallized material when setting up a crystal growing attempt**

# ■ ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## VARIABLE: Solvente

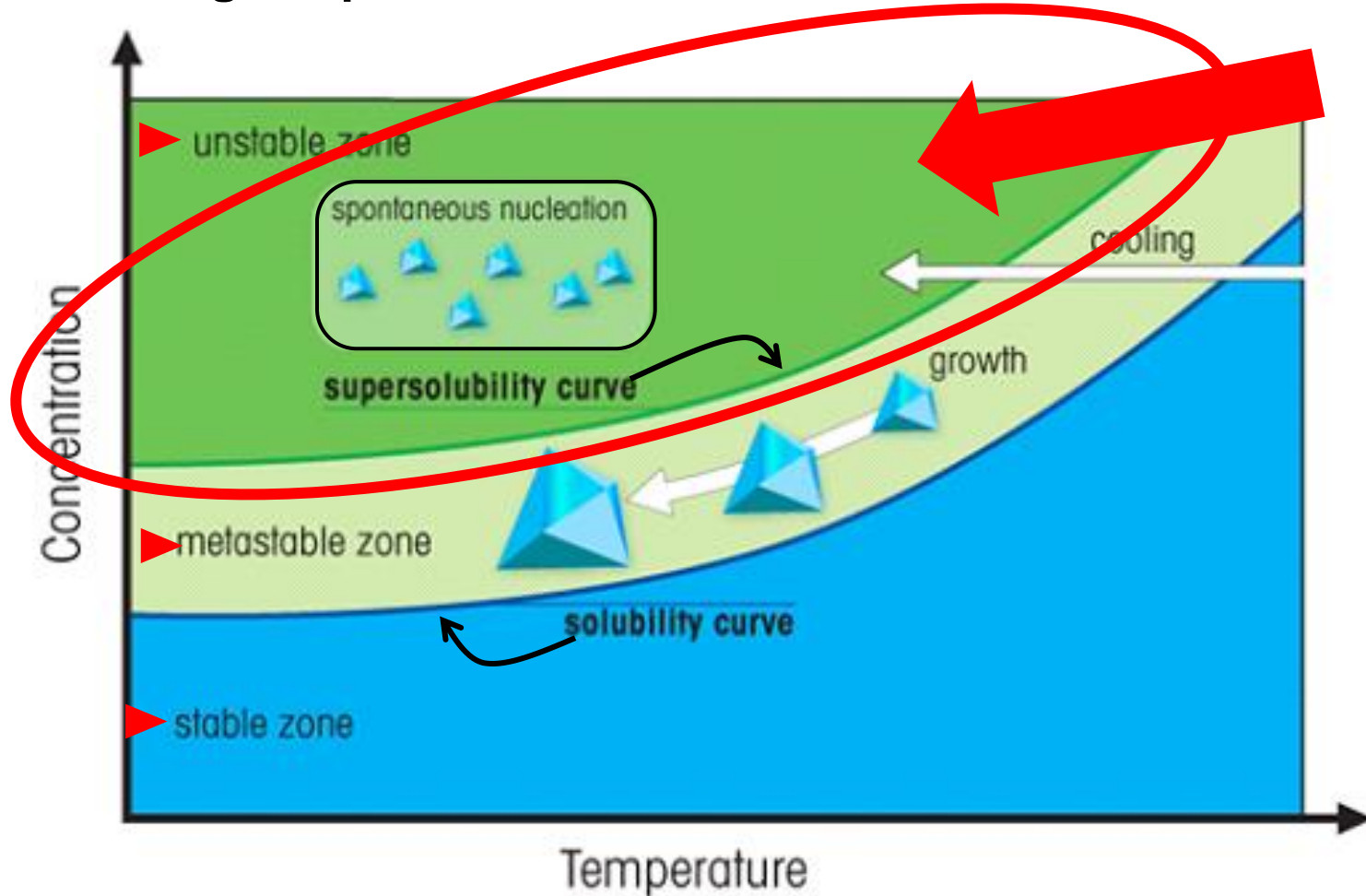
1. Solvent influences in the crystal growth
2. It can be incorporated into the crystalline network
3. Useful rule: use the least amount of solvent in the experiments
4. Golden Rule: "similar dissolves similar"
5. Explore several solvents and mixtures
6. Moderate solubility is best (avoid supersaturation)
7. Hydrogen bonding can help or hinder crystallization.
8. Avoid highly volatile solvents
9. Avoid long chain alkyl solvents, they can be significantly disordered in crystals. Choose solvents with "rigid geometries" (e.g. toluene)



# ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

VARIABLE: Supersaturación

EXAMPLE: High supersaturation => Unstable Zone



# ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

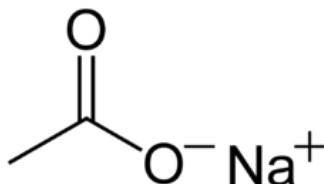
VARIABLE: Supersaturación

EXAMPLE: High supersaturation => Unstable Zone

Characteristic of the crystals: **Dendrites** (aggregates)

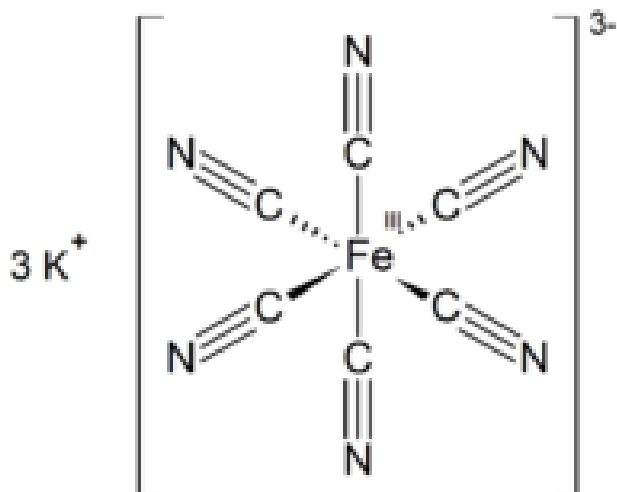
## ■ Sodium Acetate

VIDEO 1



## ■ Potassium Ferricyanide

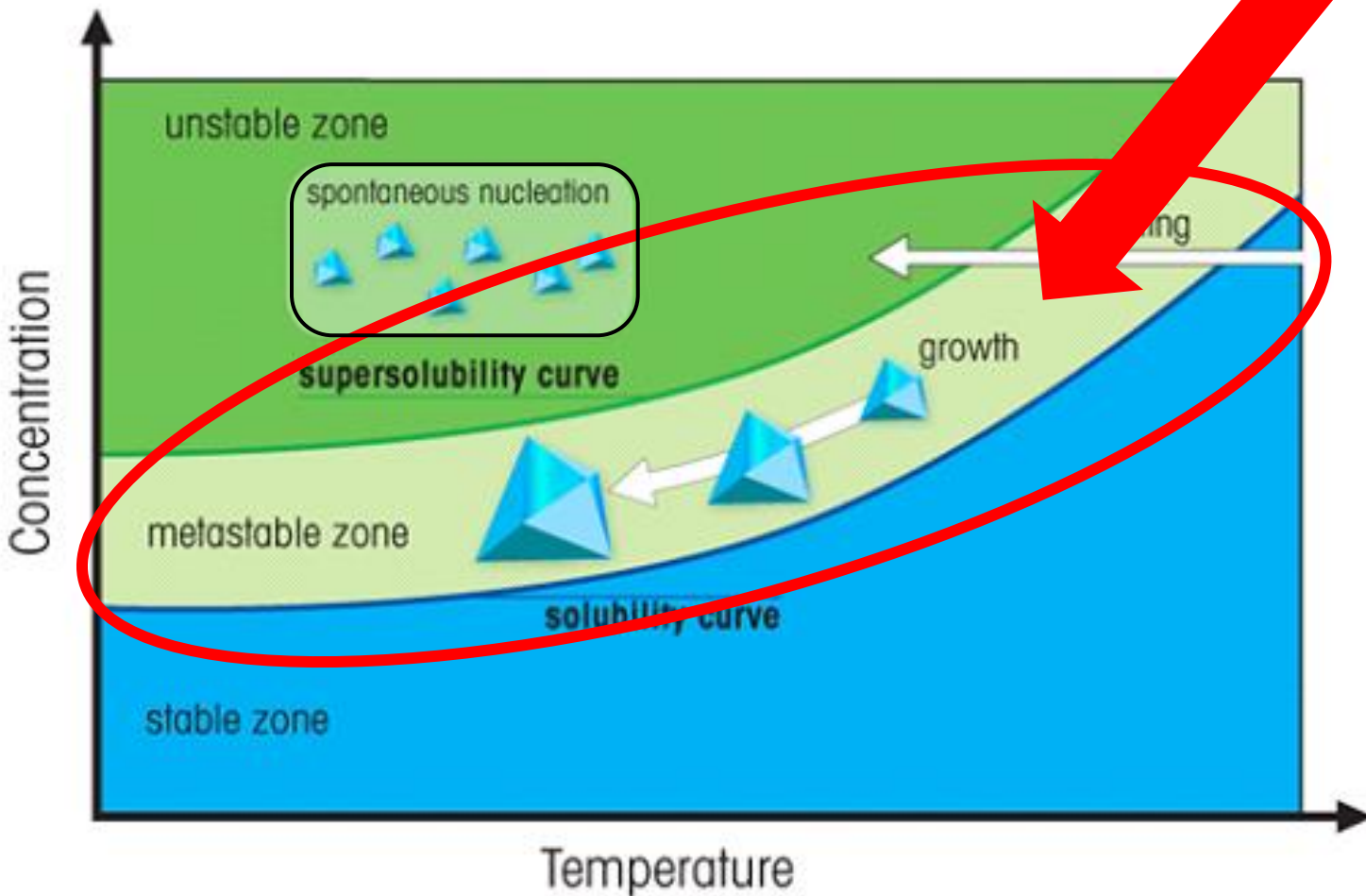
VIDEO 2



# ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

VARIABLE: Supersaturación

EXAMPLE: Optimal supersaturation => Metastable Zone

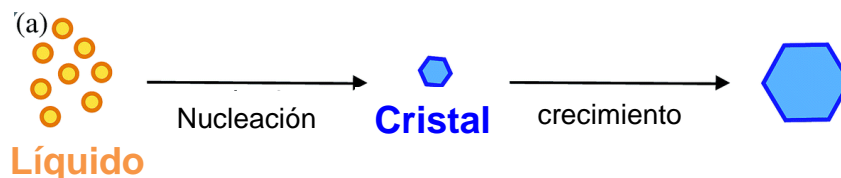


# ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## VARIABLE: Supersaturación

EXAMPLE: Optimal supersaturation => Metastable Zone

Characteristic of the crystals: **Single crystals** (superficial or bidimensional growing)



■ *Protein*

VIDEO 3

■ *Perovskites (hybrid organic-inorganic material)*



<http://www.nature.com/ncomms/2015/150706/ncomms8586/full/ncomms8586.html>

VIDEO 4

# ■ ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## VARIABLE: control diffusional/convección

1. **Do not perturb the system** (keep crystal growth vessels away from sources of mechanical agitation )
2. **Avoid areas with vibrations , mechanical disturbances are bad** (Set-up away from vacuum pumps, rotovaps, hoods, doors, drawers, and so on)
3. **Use small diameter vials and tubes**
4. **Explore gel crystallization** (see next slides)

## VARIABLE: temperatura

1. **Take into account that usually solubility is highly influenced by T. So, the stent of supersaturation (and thus the nucleation and growing rate) is influenced by T**
2. **Study the thermal stability of your system before study the crystallization process. Take into account your system could exhibit different crystalline phases.**

# ■ ESTUDIO DEL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

## VARIABLE: impurezas

1. Unless desired, avoid the presence of impurities. They will favor nucleation
2. Avoid ambient dust, filter paper fibers, hair, broken off pipette tips all provide opportunities for nucleation – take steps to remove them.
3. Use CLEAN glassware as crystal growing vessels
4. Before setting up a crystal growing attempt think about how the crystals will be handled
5. Crystals will need to be extracted from the vessel without damage
6. Therefore, pick a suitable crystal growing vessel

## VARIABLE: tiempo

1. Quality crystals grow best over time in near equilibrium conditions
2. The longer the time, the better the crystals
3. Larger crystals tend to grow at the expense of smaller crystals
4. Patience, patience, patience!!



# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 1. Crystal growing in solution

- Slow evaporation
- Slow cooling
- Vapor diffusion
- Solvent diffusion
- convection
- Addition of additives, pH
- Solvothermal/hydrothermal (p, T, sv)
- Chemical modification

## 2. Crystal growing without solvent

- From melt
- Sublimation

## 3. Seeding

## 4. Gel Crystallization

## 5. Chemical Modification (change of counterion, formation of salt)

# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

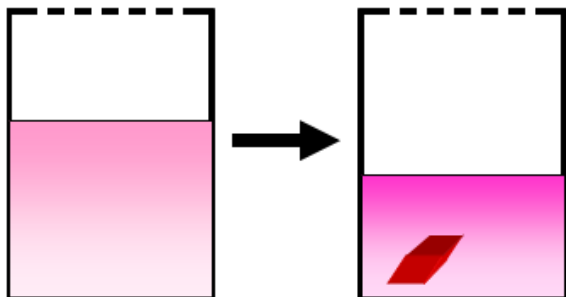
## 1. Crecimiento Cristalino en solución

### ✓ Solvent

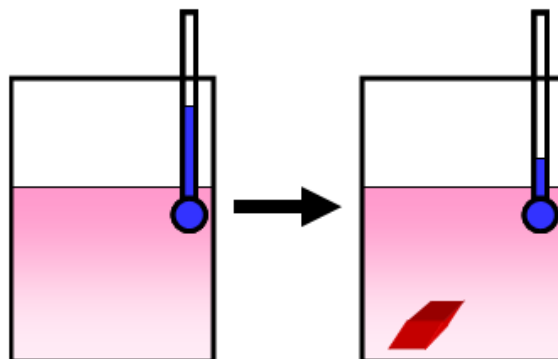
Pure, mixtures, polarity, volatility

### ✓ Techniques

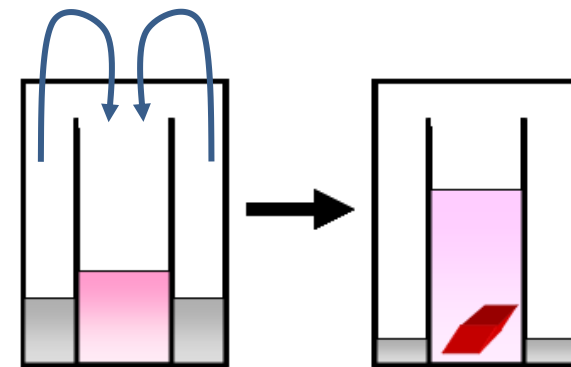
- Slow evaporation



- Slow cooling



- Vapor diffusion



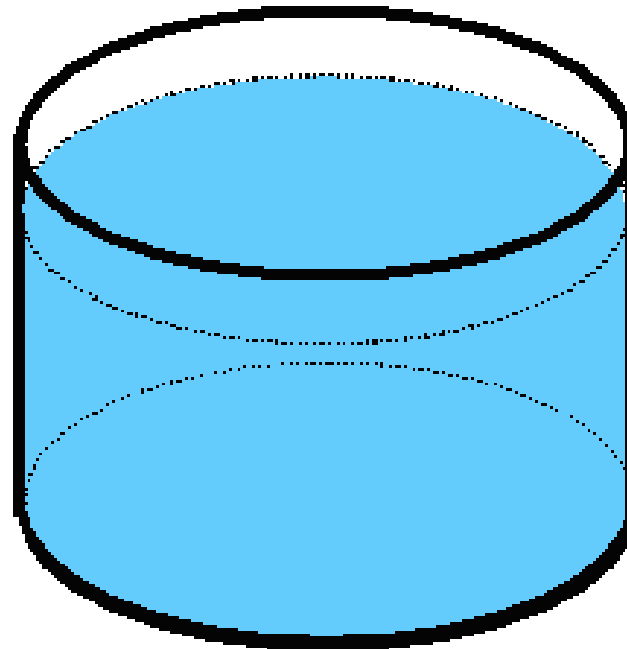
# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 1. Crecimiento Cristalino en solución

### ✓ Techniques

- Slow evaporation

(animación)



# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 1. Crecimiento Cristalino en solución

- Slow evaporation systems



- Vapor diffusion



# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

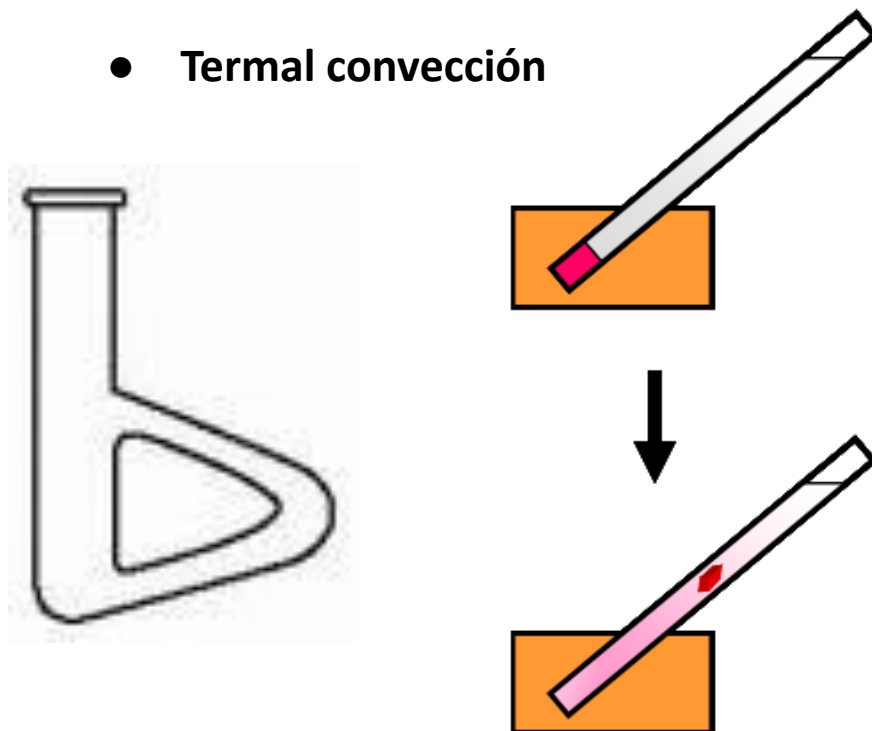
## 1. Crecimiento Cristalino en solución

### ✓ Techniques

- Solvent diffusion



- Termal convección

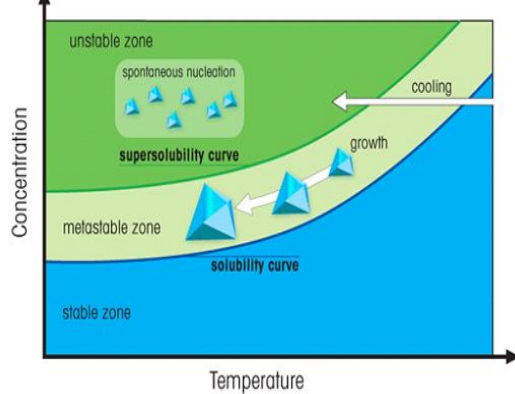


# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

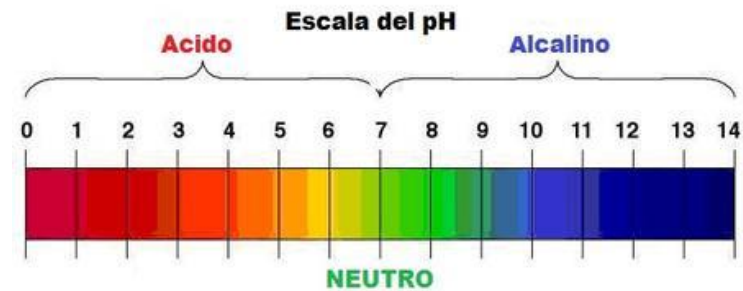
## 1. Crecimiento Cristalino en solución

### ✓ Other methods and strategies

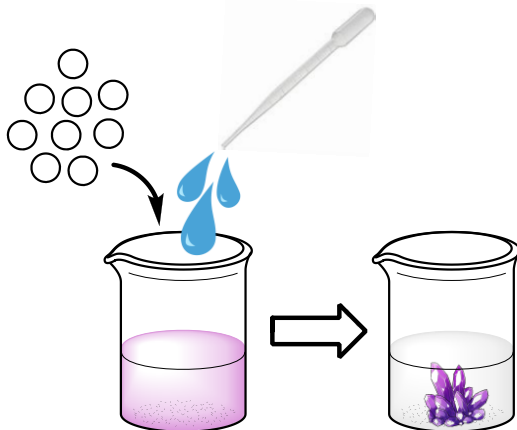
#### ● Supersaturation control



#### ● pH variation



#### ● Addition of anti-solvent / additives ("salting out")



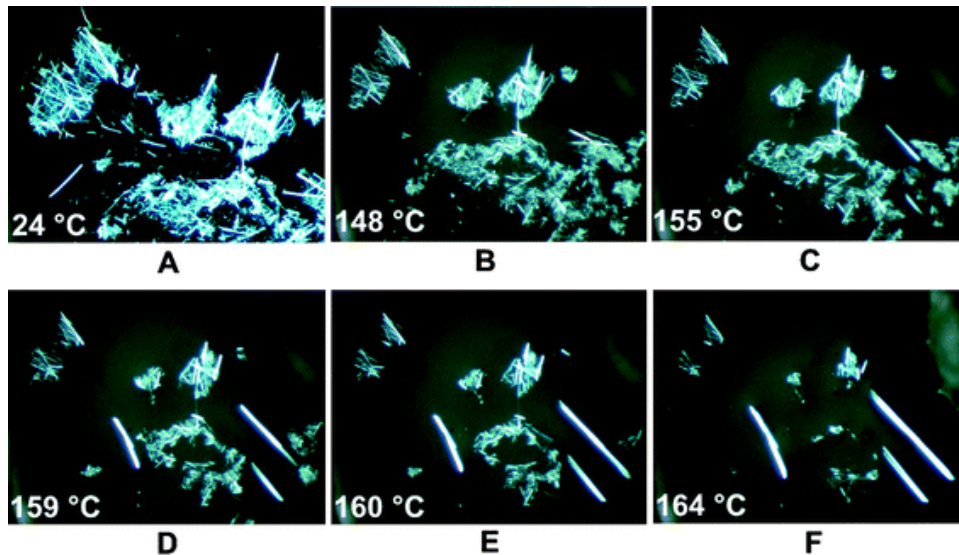
#### ● Hydrothermal/solvothermal



# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

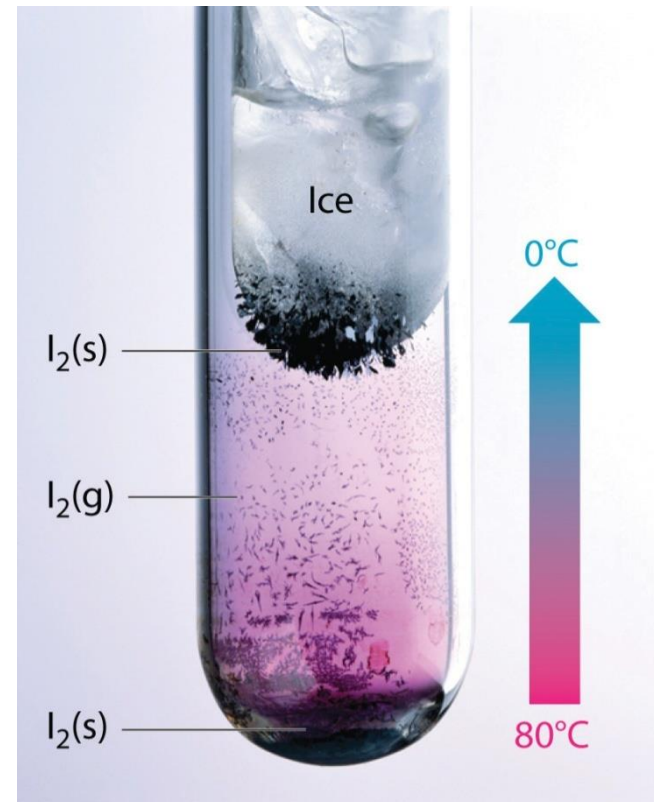
## 2. Crecimiento cristalino SIN SOLVENTE

- From melt



- Sublimation

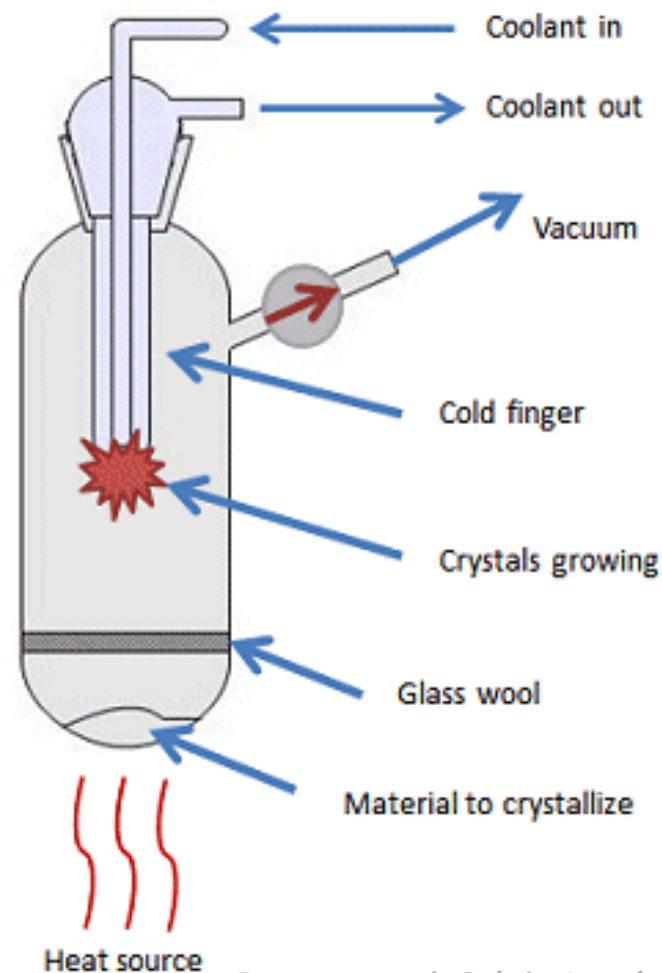
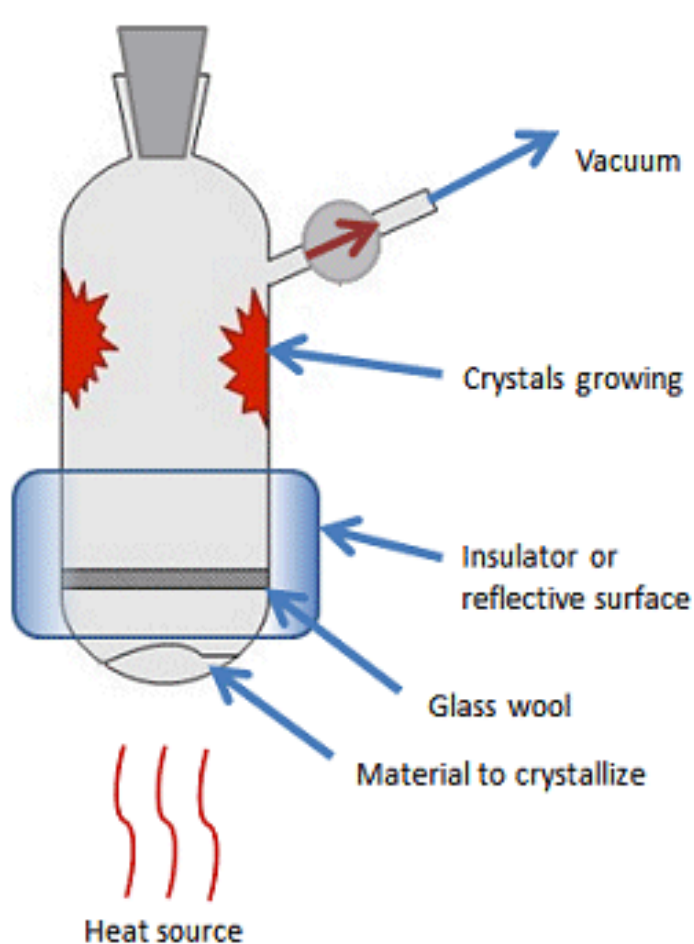
*Ej. caffeine, Sulphur, iodine, salicylic acid*



# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 2. Crecimiento cristalino SIN SOLVENTE

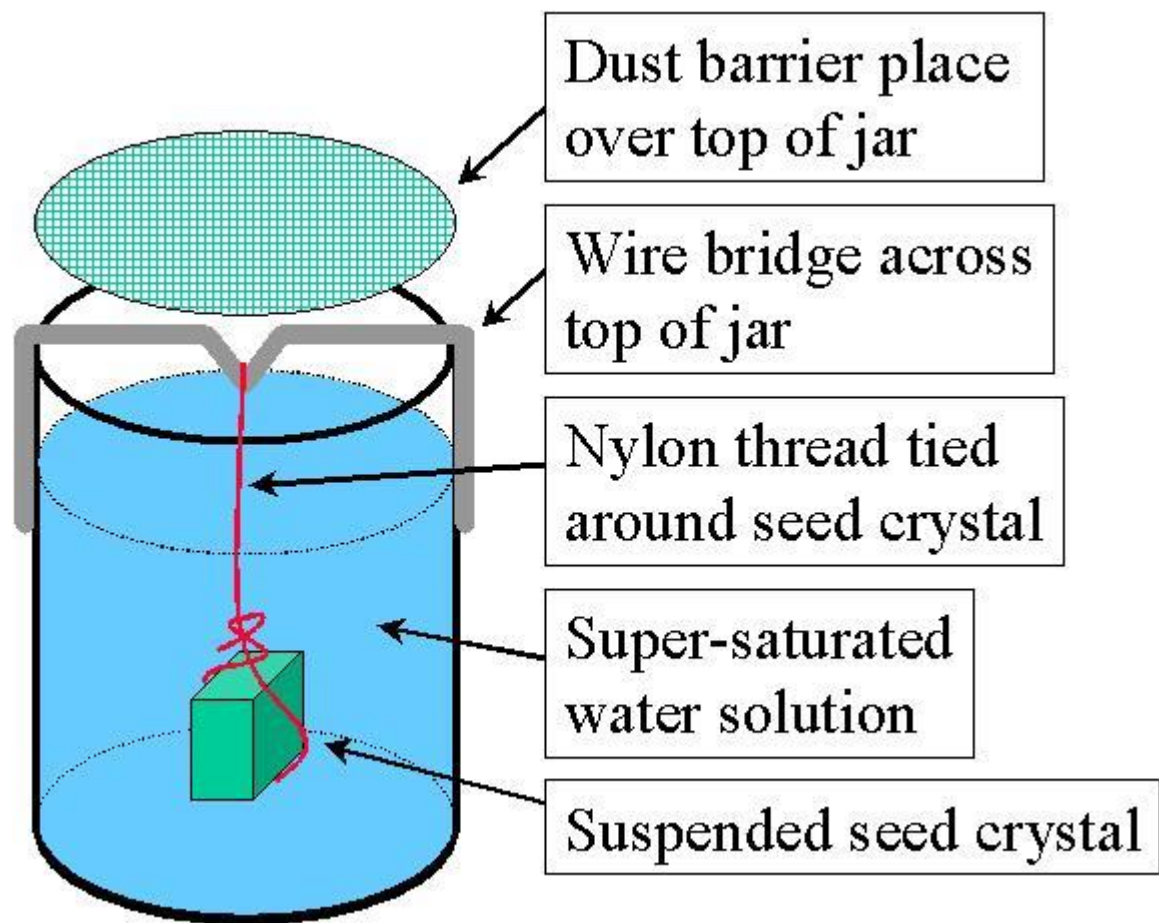
- Laboratory sublimation system





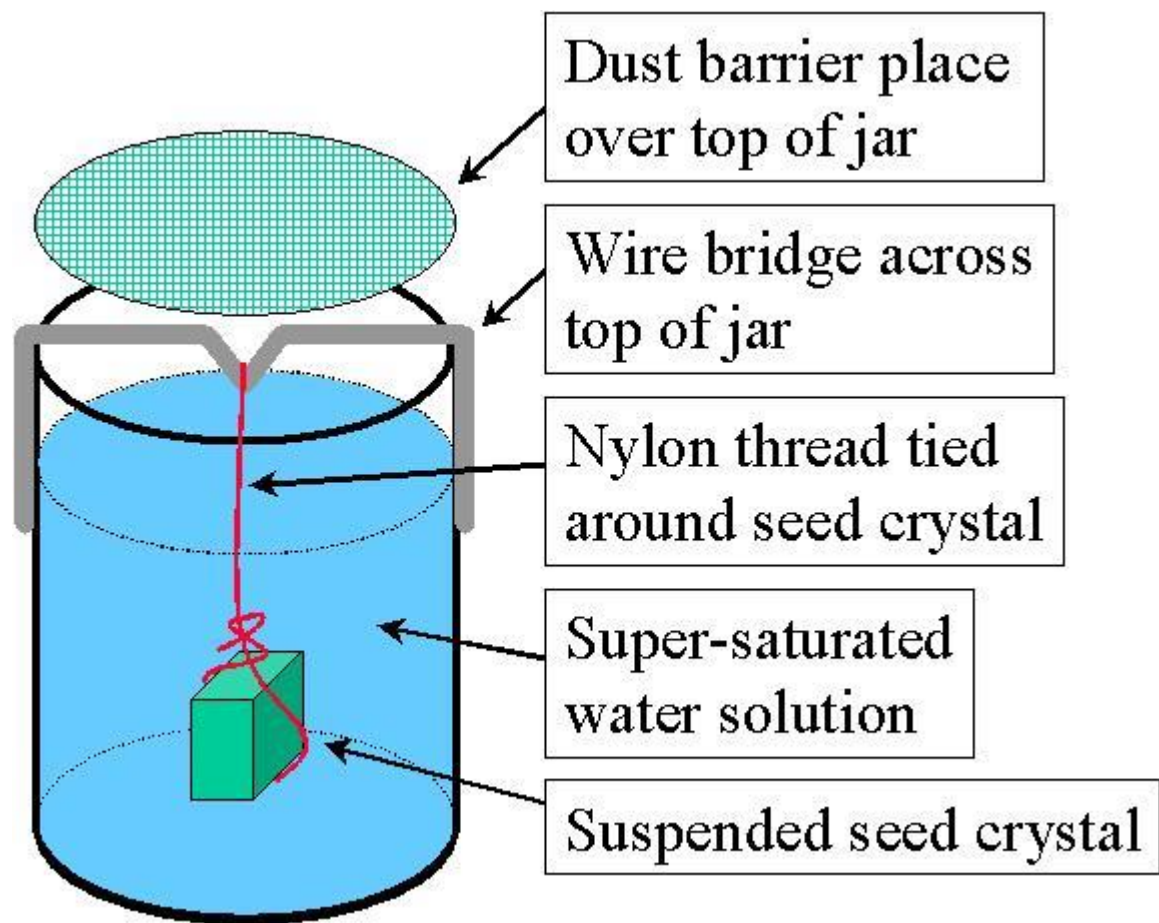
# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 3. Empeando semillas

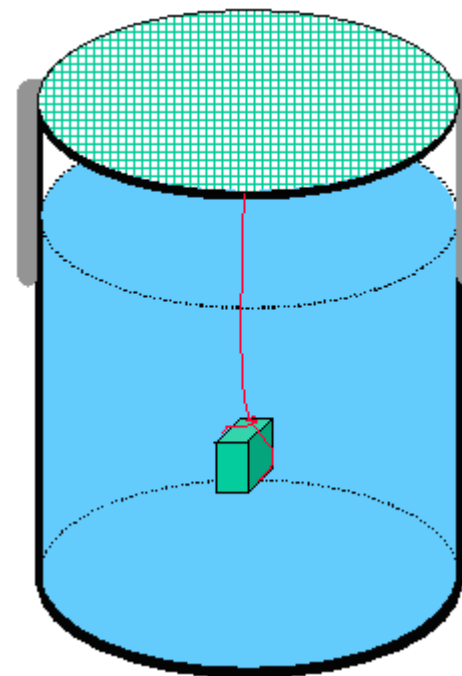


# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 3. Empeando semillas



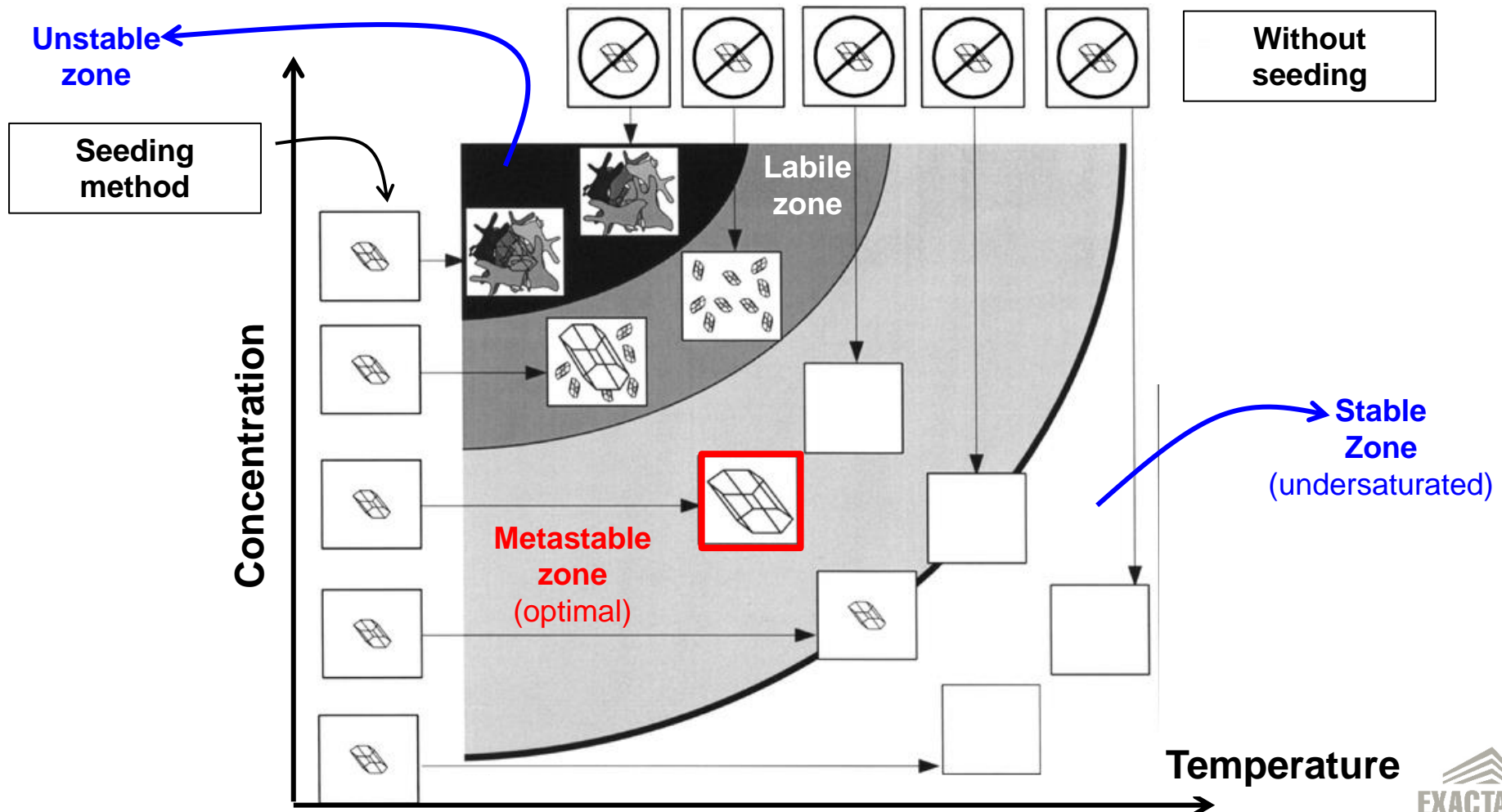
animación



# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 3. Empeando semillas

- Solubility and crystallization curves to analyze the optimal conditions



# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 3. Empeando semillas

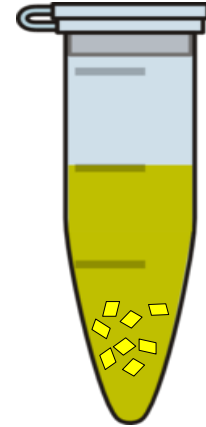


**Cristal tipo macla de Riboflavina sintasa**

+



**Aguja de acupuntura**



**Stock de semillas**



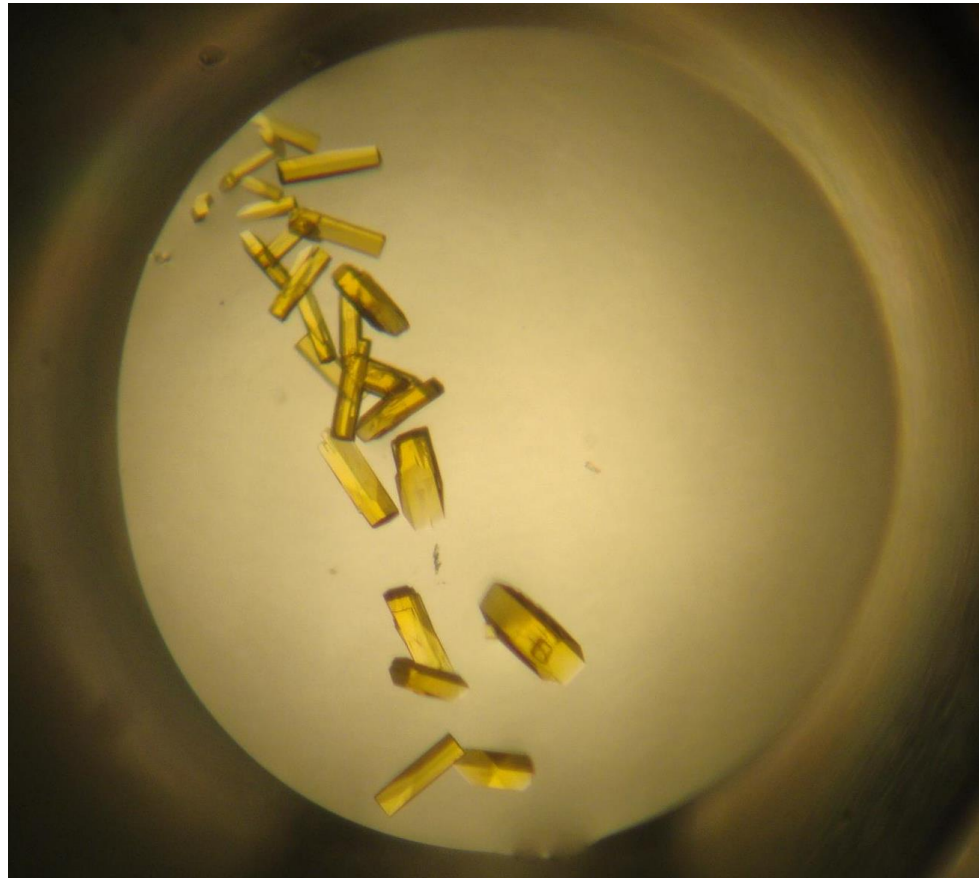
**“Seeding tool” casera con pelo de pony**

Cortesía: Dr. Sebastián Klinke, Instituto Leloir-CONICET, Buenos Aires Argentina

# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 3. Empeando semillas

- Streak seeding de Riboflavina sintasa



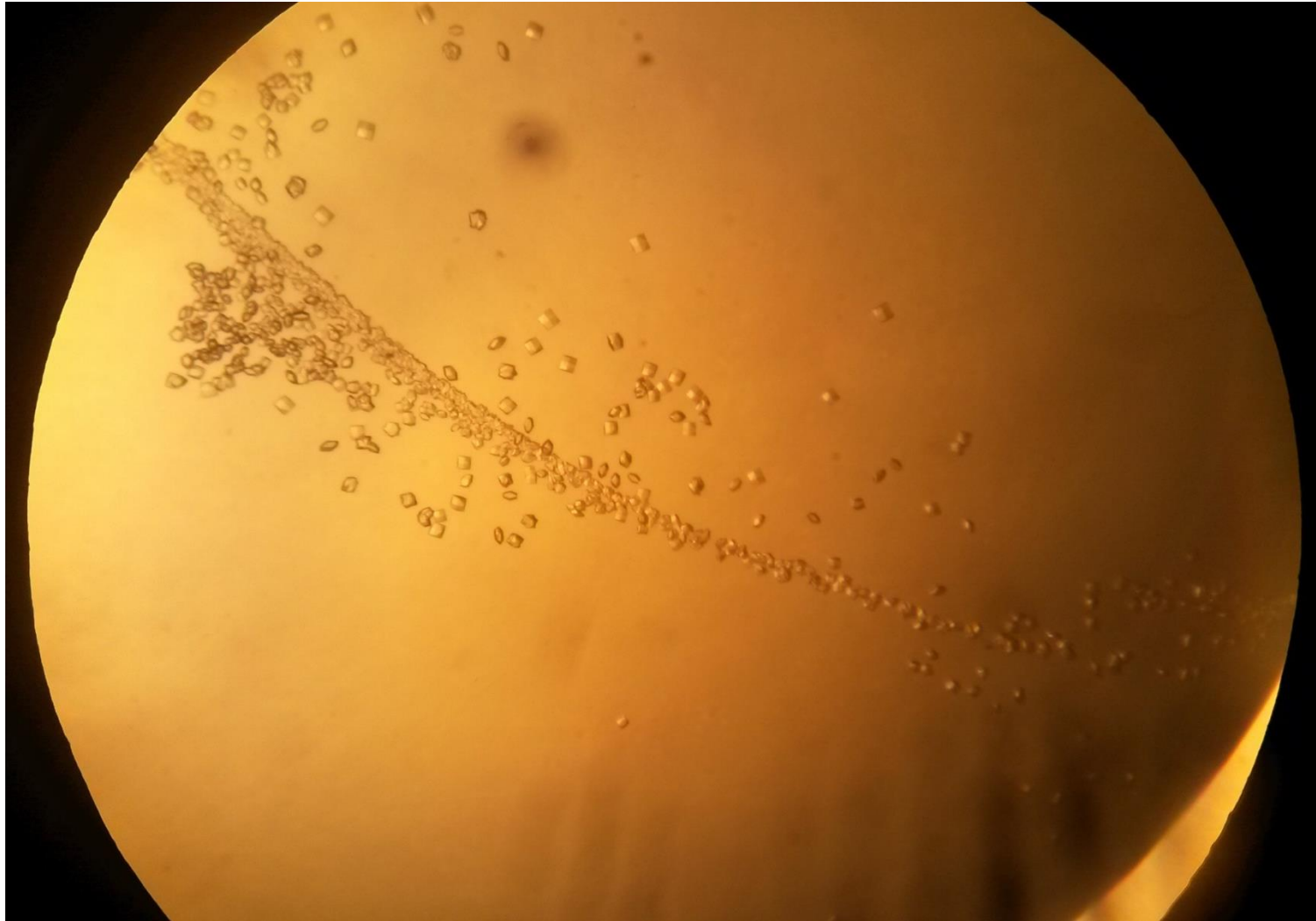
**Menor tiempo**  
**Mejor forma**  
**Mayor tamaño**

**Crecimiento a lo largo de la línea de siembra**

Cortesía: Dr. Sebastián Klinke, Instituto Leloir-CONICET, Buenos Aires Argentina

# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

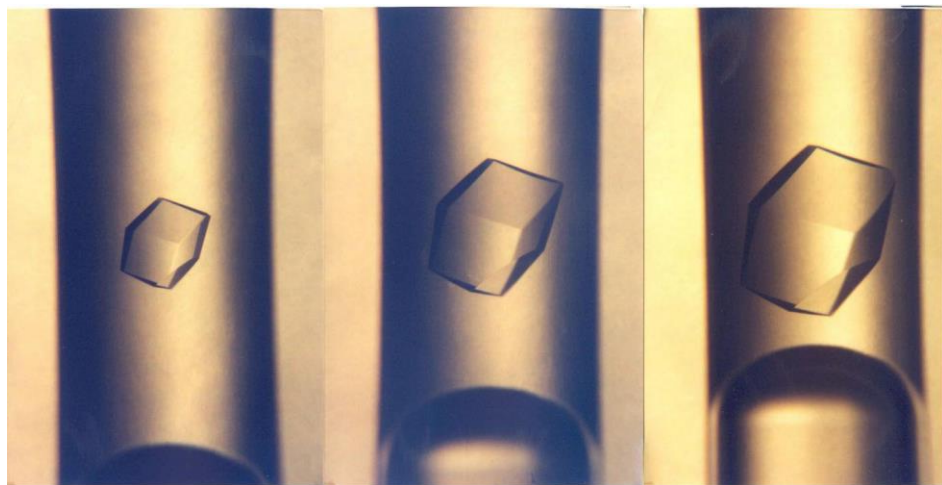
## 3. Empeando semillas



Cortesía: Dr. Sebastián Klinke, Instituto Leloir-CONICET, Buenos Aires Argentina

# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 4. Cristalización en gel



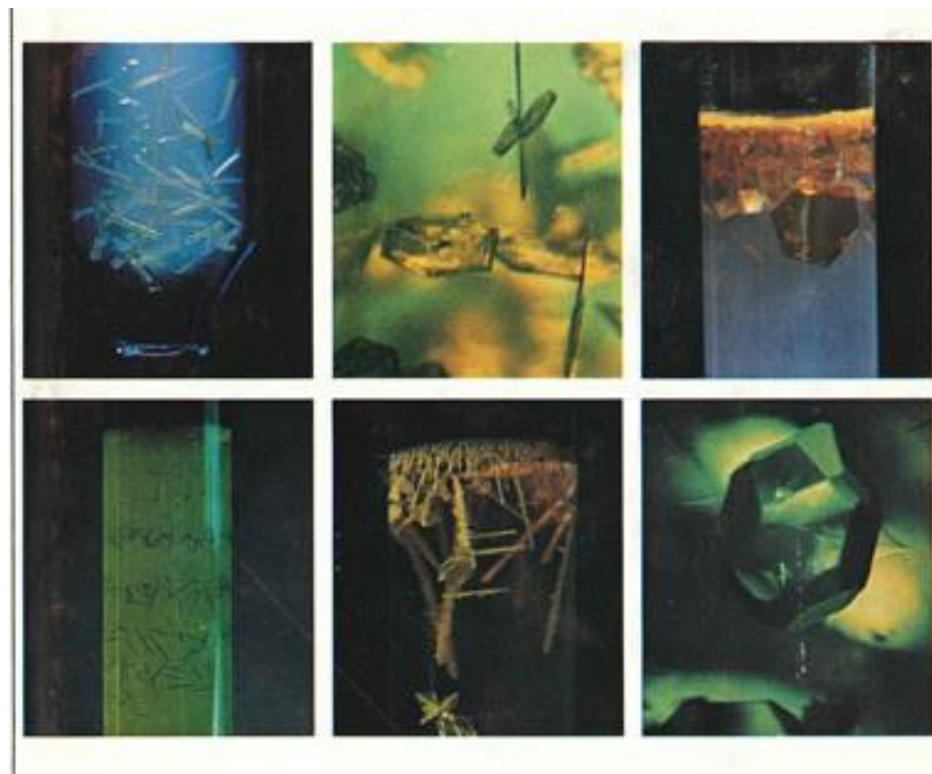
### ✓ Characteristics of the compound to crystallize

- Low solubility
- Solubility highly dependent with T
- Soluble in water but very insoluble in other solvents

# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 4. Cristalización en gel

- ✓ Function of the gel
  - Inert media
  - Diffusion control
  - Avoid convection (T and mechanical)
  - Homogeneous supersaturation
  - Control over nucleation, crystal growth and quality of the crystal

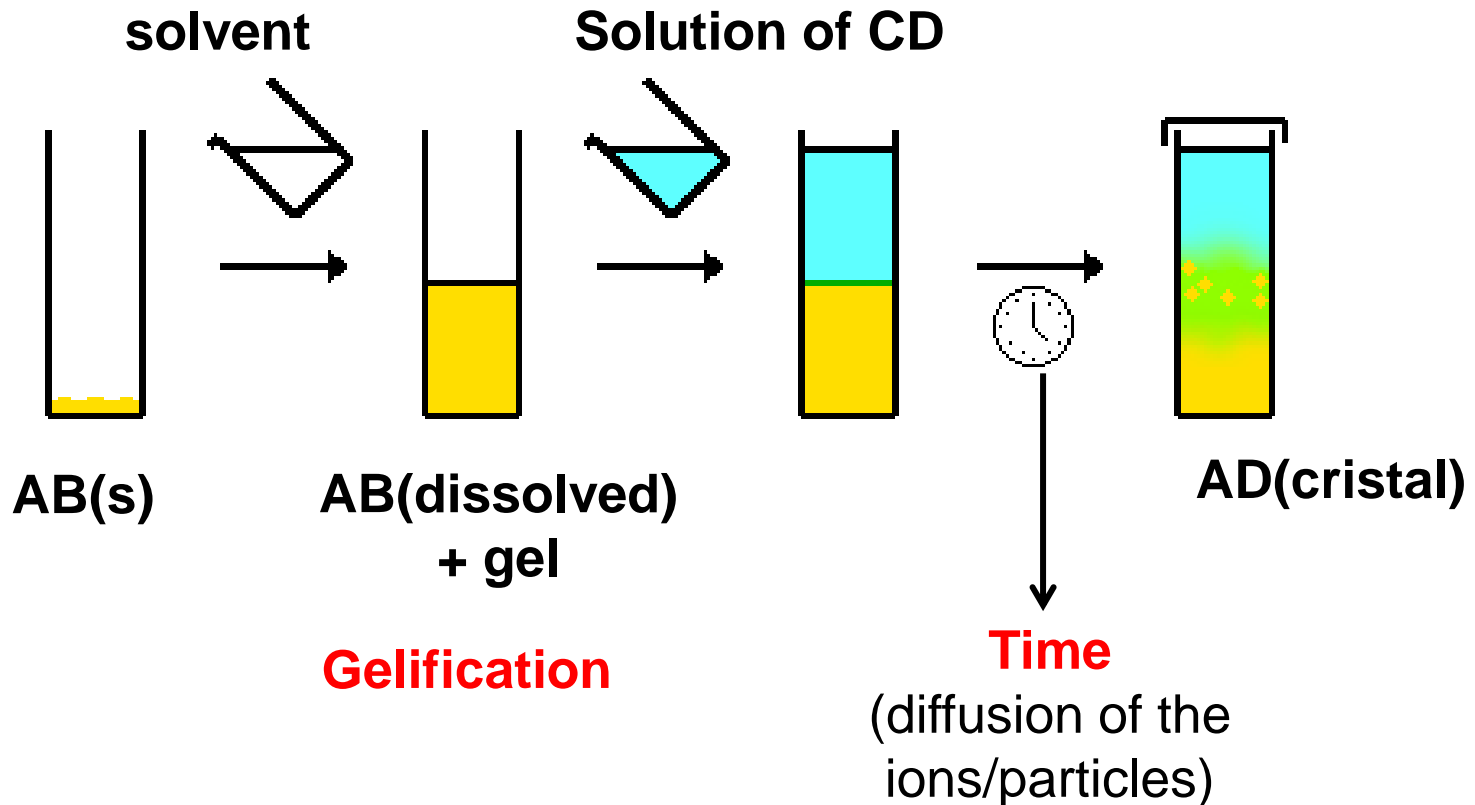




# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 4. Cristalización en gel

- Example



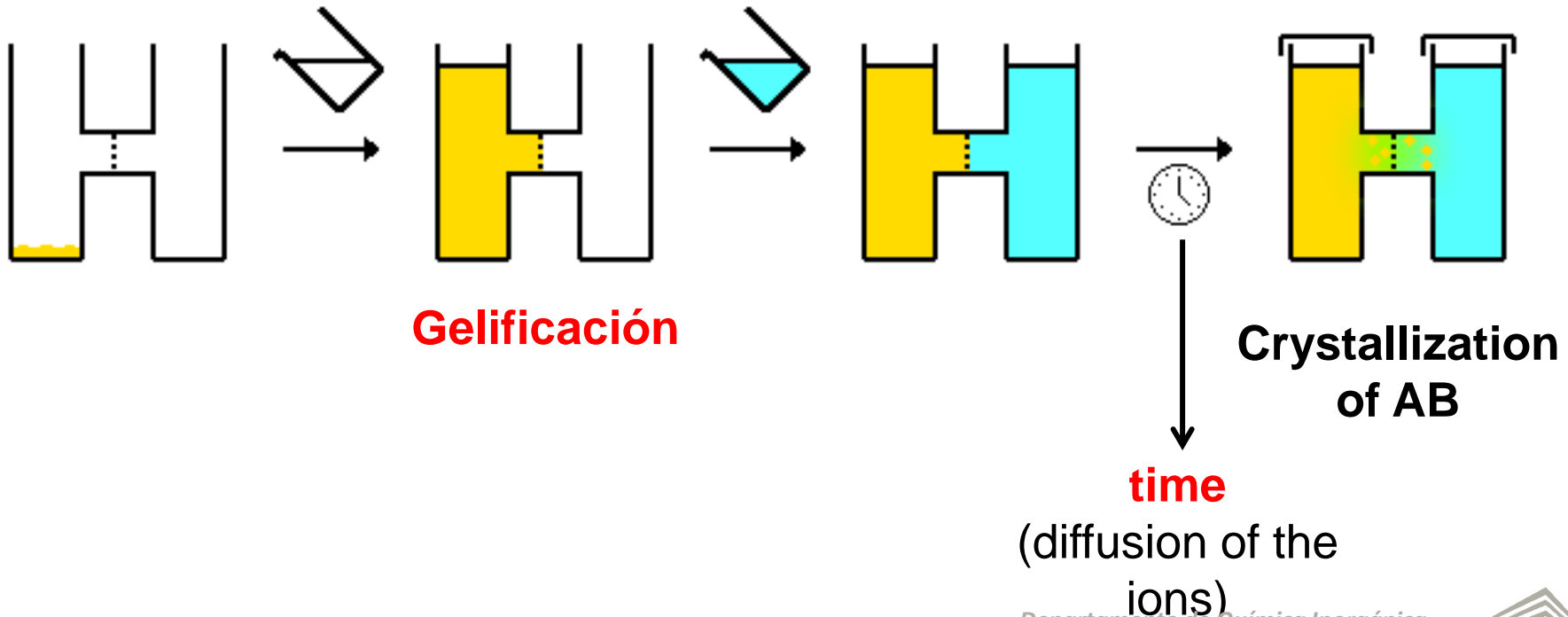
# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 4. Cristalización en gel

- Example

Gel in a solvent  
which AB is insoluble

AB in solution



# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## • Example

## 4. Cristalización en Gel

**GEL**  
( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ )  
+  
**TARTARIC ACID**

**CUPPER CHLORIDE**  
( $\text{CuCl}_2$ )

Diffusion of the  $\text{CuCl}_2$  in the gel + interaction  $\text{Cu}^{2+}$  - tartrate

**GEL + TARTARIC ACID**

**COPPER TARTRATE CRYSTALS**

0,25 M

$\left[ \text{O}^- \text{C}(=\text{O}) \text{CH}(\text{OH}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(=\text{O}) \text{O}^- \right] \text{Cu}^{2+} \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Departamento de Química Inorgánica,  
Analítica y Química Física

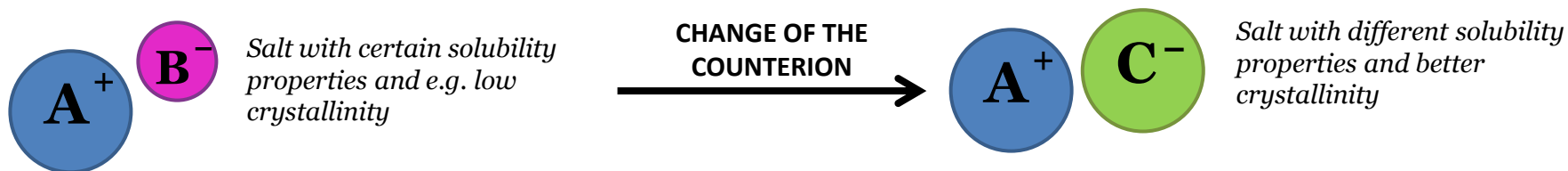
EXACTAS UNBA

# ■ TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 5. “Modificación Química”

### ✓ Strategy for inorganic compounds typically

- Change of the counterion in order to change solubility and crystallinity.



- Counterions of similar volumen/size, usually give place to better crystals.



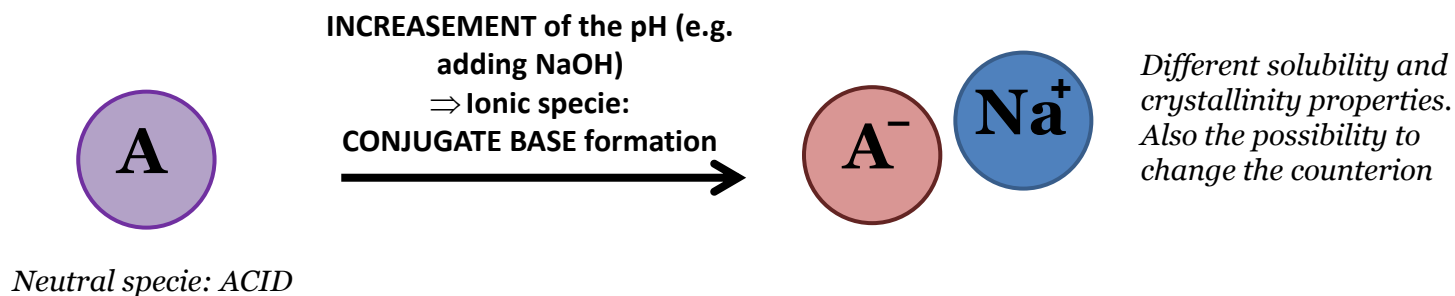
- Tip: use counterions of rigid geometries such as, triflate,  $BPh_4^-$ ,  $Me_4N^+$ ,  $(Ph_3P)_2N^+$ ,  $Ph_4P^+$
- Be sure that the counterions do not react with the sample.

# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 5. “Modificación Química”

✓ Strategy neutral compounds that are ionizable

- The ionic species could have better supramolecular properties than the neutral, e.g. stronger intermolecular interactions



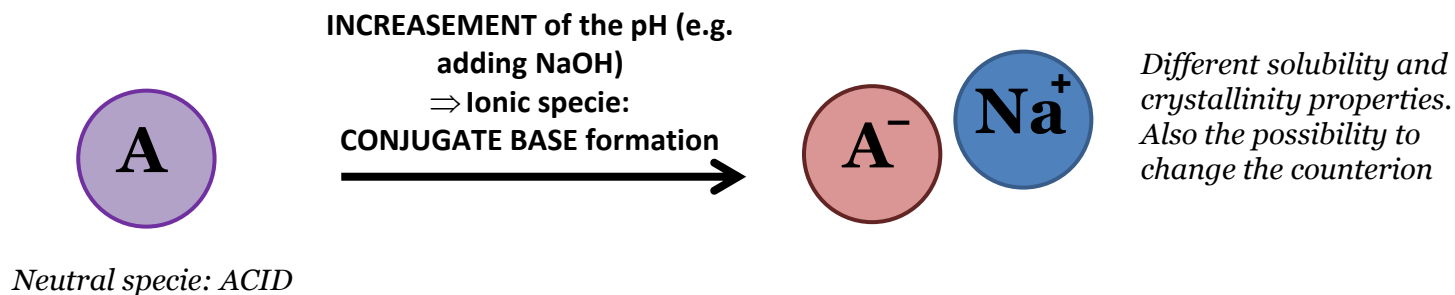
- Although the resultant system is not the same as the starting material, it could be the only way to get a crystal
- Once you have the ionic species, it is possible to change the counterion as it was illustrated in the previous slide.

# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 5. “Modificación Química”

✓ Strategy neutral compounds that are ionizable

- The ionic species could have better supramolecular properties than the neutral, e.g. stronger intermolecular interactions

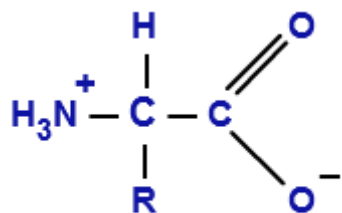


- Although the resultant system is not the same as the starting material, it could be the only way to get a crystal
- Once you have the ionic species, it is possible to change the counterion as it was illustrated in the previous slide.

# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 5. “Modificación Química”

- Example:

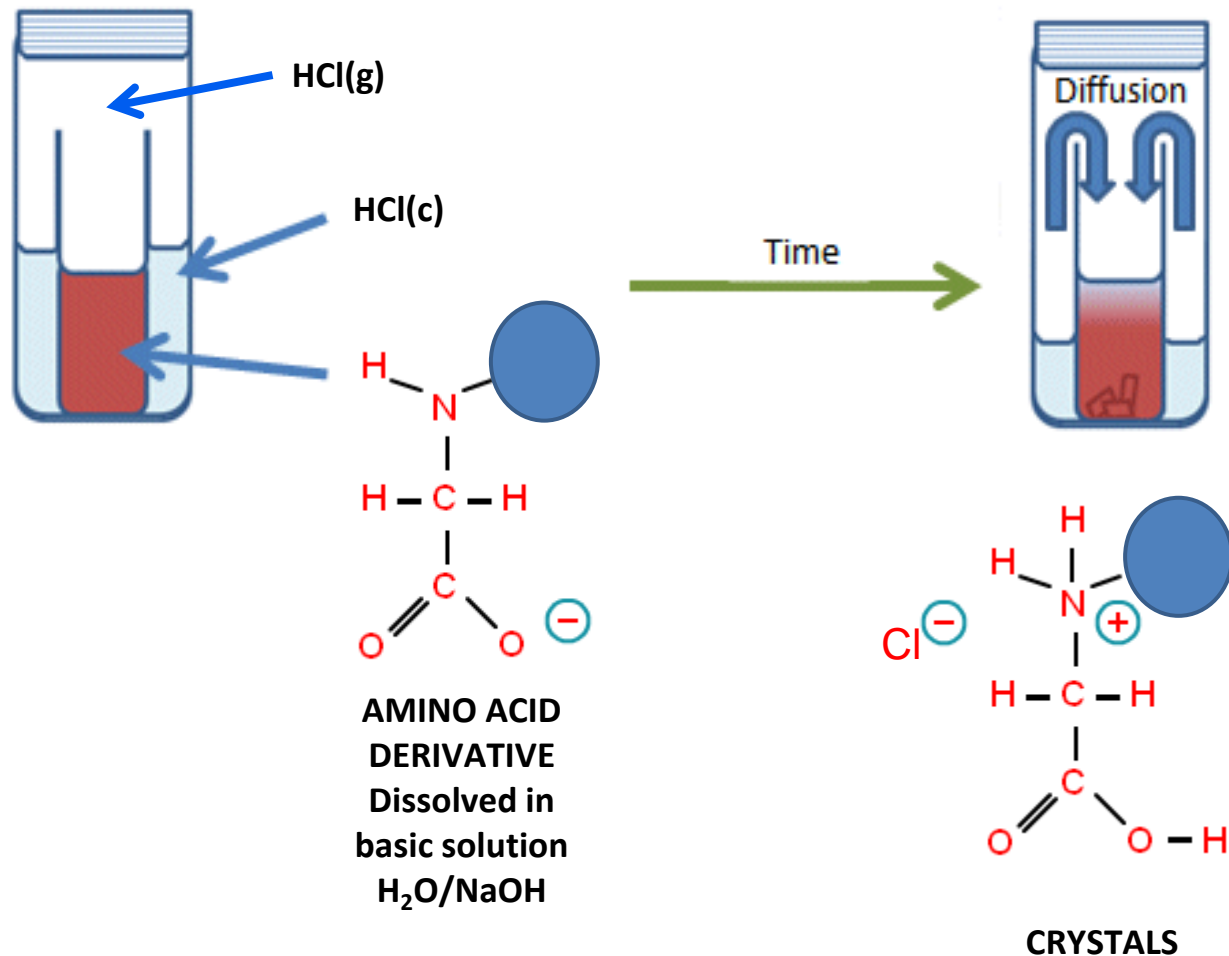


Zwitterion

**SOLID FORM**

AMINO ACID / AMINO ACID  
DERIVATIVE  
as zwitterion

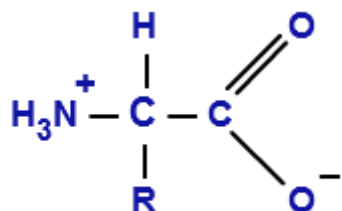
A-B properties



# TÉCNICAS DE CRECIMIENTO CRISTALINO

## 5. "Modificación Química"

- Example:

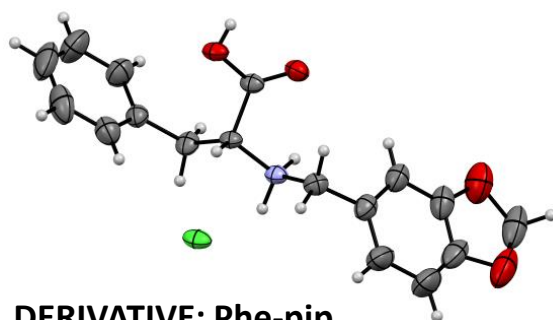
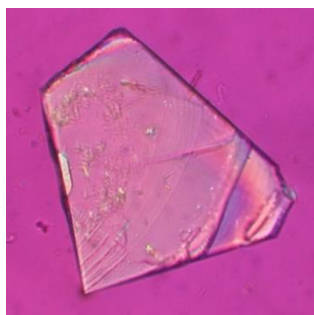


Zwitterion

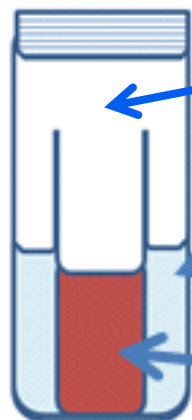
**SOLID FORM**

AMINO ACID / AMINO ACID  
DERIVATIVE  
as zwitterion

A-B properties

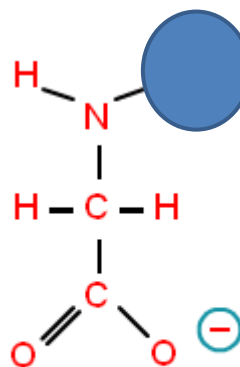


DERIVATIVE: Phe-pip

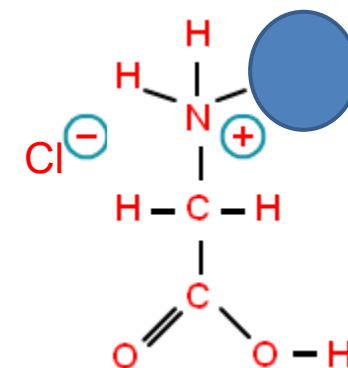
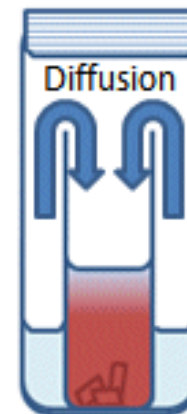
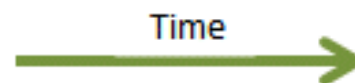


HCl(g)

HCl(c)



AMINO ACID  
DERIVATIVE  
Dissolved in  
basic solution  
H<sub>2</sub>O/NaOH



CRYSTALS



# ■ CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

## ●● SOBRE EL COMPUESTO A CRISTALIZAR ●●

- Purificar el compuesto a cristalizar antes del EXPERIMENTO de cristalización.
- Conocer las propiedades físicas, como, por ejemplo, estabilidad térmica y solubilidad.
- Desarrollar un perfil de solubilidad del compuesto de interés.
- Utilizar material limpio
- Estudiar diferentes condiciones de cristalización en paralelo.
- Utilizar suficiente material (no utilizar poca masa)

# ■ CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

## ●● CON RESPECTO A SU ACTUACIÓN ●●

- El crecimiento de cristales es un arte difícil, impredecible, lleva mucho tiempo y no tiene garantía de éxito.
- Las mejores condiciones de cristalización no se conocen de antemano. Por eso, es importante probar diferentes técnicas y variables.
- La calidad y precisión de los resultados obtenidos a partir del estudio de los cristales (estructura cristalina) depende directamente de la calidad de los cristales.
- Por lo tanto, considere las estrategias de crecimiento de cristales (experimentos de cristalización), como proyectos de investigación en sí mismos.
- ¡Para tener éxito se necesita tiempo, esfuerzo y mucha paciencia!

## ■ REFERENCIAS

<http://web.mit.edu/x-ray/cystallize.html>

<http://www.iucr.org/education/teaching-resources/crystal-growing>

<https://www2.chemistry.msu.edu/Facilities/Crystallography/downloads/xtalgrow.pdf>

<http://xray.chem.ualberta.ca/xray/GrowXtal.html>

Juan Manuel García-Ruiz *J. Chem. Ed.* 76. **1999**, 499-501

*Journal of Crystal Growth*, Volumes 3–4, 1968, Pages 377-383)

### **Advanced readings**

<https://str.llnl.gov/str/DeYoreo.html>

*Zeolites and Catalysis, Synthesis, Reactions and Applications*. Vol. 1.

Edited edited by Jiri Cejka, Avelino Corma, Stacey Zones. 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Cap5. Nucleation

### **Protein crystal growth**

Dessau M.A., Modis Y. (2011). Protein Crystallization for X-ray Crystallography., JoVE. 47.

<http://www.jove.com/details.php?id=2285>, doi: 10.3791/2285