

Preparación y análisis cristalográfico de un nuevo cristal multicomponente con un ácido α -hidroxicarboxílico y una piridincarboxamida

Lusbely M. Belandria¹, Asiloé J. Mora¹, Jines E. Contreras¹, Luis E. Seijas², Gerzon E. Delgado^{*1}

¹) Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²) Escuela de Ingeniería, Ciencia y Tecnología, Universidad del Rosario, Bogotá 11171, Colombia

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 21/05/2025 Revisión 1: 21/06/2025 Revisión 2: 22/07/2025 Revisión 3: 29/07/2025 Aceptado: 19/08/2025

Resumen

El cocrystal formado entre el ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético y la piridina-2-carboxamida se preparó con éxito mediante la técnica de disolución y evaporación lenta de solvente. La diferencia en los puntos de fusión y los patrones de difracción medidos, entre reactivos y producto, corroboran la formación de un nuevo compuesto. El análisis de difracción de rayos-X en polvo también confirma la homogeneidad del producto obtenido. La estructura cristalina del nuevo material se determinó mediante el análisis de difracción de rayos X de monocristal y pertenece al sistema triclinico con grupo espacial centro simétrico $P-1$. La neutralidad de ambos componentes en el cristal confirma la formación de un cocrystal. El empaquetamiento cristalino del nuevo cocrystal se estabiliza mediante la formación de heterosintones del tipo ácido-amida descritos por el grafo $R^2_2(8)$ formando anillos los cuales se juntan lateralmente con otros anillos ácido-amida formando un nuevo anillo entre 4 moléculas vecinas representadas por el grafo $R^2_4(8)$.

Palabras clave: cristal multicomponente; cocrystal; ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético; piridina-2-carboxamida; difracción de rayos-X

Abstract

Preparation and crystallographic study of a multicomponent crystal containing an α -hydroxycarboxylic acid and a pyridine carboxamide. The cocrystal formed between 2-hydroxy-2,2-diphenylacetic acid and pyridine-2-carboxamide was successfully prepared by the dissolution and slow evaporation of solvent technique. The difference in melting points and powder diffraction patterns, measured for reactants and product, corroborate the formation of a new compound. X-ray powder diffraction analysis also confirms the homogeneity of the product obtained. The crystal structure of the new material was determined by single-crystal X-ray diffraction analysis and belongs to the triclinic system with centrosymmetric space group $P-1$. The neutrality of both components in the crystal confirms the formation of a cocrystal. The crystal packing of the new cocrystal is stabilized by the formation of heterosynthons of the acid-amide type described by the graph $R^2_2(8)$ forming rings which join laterally with other acid-amide rings forming a new ring between 4 neighboring molecules represented by the graph $R^2_4(8)$.

Keywords: Multicomponent crystal; Cocrystal; 2-hydroxy-2,2-diphenylacetic acid; Piridine-2-carboxamide; X-ray diffraction

Introducción

La química supramolecular es un área multidisciplinaria enfocada en el estudio y empleo de ensamblajes moleculares, también conocidos como “supermoléculas”, unidos a través de interacciones no-covalentes, tales como puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones catión- π , etc.¹ Los cristales multicomponente, de gran relevancia en la química supramolecular, son materiales cristalinos que están formados por dos o más especies moleculares distintas. Estas especies se organizan en redes cristalinas tridimensionales bien definidas dando lugar a estructuras con propiedades particulares². Gracias al desarrollo de la química supramolecular se introduce el concepto del reconocimiento molecular para el ensamblaje predecible de los bloques de construcción en la red cristalina. Estos

conceptos se enmarcan en la llamada Ingeniería de Cristales definida como “la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y en la utilización de dicho conocimiento para el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas”³. Los elementos estructurales que realizan el reconocimiento molecular entre moléculas se llaman sintones supramoleculares que son los fragmentos moleculares que permiten la formación de la red cristalina. Los sintones supramoleculares se clasifican en dos tipos: los homosintones que se forman por la asociación de grupos funcionales iguales entre dos moléculas, o los heterosintones que están constituidos por diferentes grupos funcionales.

Dependiendo de si las especies formadoras de un cristal multicomponente son neutras o cargadas, se pueden obtener cocris-

tales o sales moleculares, respectivamente. Un cocrystal es un compuesto sólido monofásico cristalino y neutro formado por dos o más compuestos en proporción estequiométrica. Cuando uno de estos compuestos es un principio activo, ingrediente farmacéuticamente activo (IFA), se considera como un cocrystal farmacéutico⁴. Su estructura cristalina difiere de los compuestos de partida, lo cual permite variar las propiedades fisicoquímicas como solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, etc., de una molécula dada sin afectar sus propiedades farmacológicas. Por su parte, dado que las sales se forman sobre la base de interacciones ácido-base y enlaces iónicos, la formación de sales se aplica en compuestos IFA que presenten grupos iónicos dissociables, mientras que los cocrystals formados por un compuesto IFA y un coformador dependen de las interacciones más débiles como los enlaces de hidrógeno y/o las fuerzas de van der Waals⁵.

Sin embargo, otros criterios intervienen para que la formación sea efectiva: factores estéricos, grupos espaciales de los componentes, fuerzas repulsivas, y propiedades ácido-base de los componentes⁵. Este último criterio es importante y de manera semi-empírica se ha establecido la “regla del pK_a ” según la cual la diferencia $\Delta pK_a = pK_a$ (base protonada) – pK_a (ácido) determina la formación de especies cargadas o no. Los complejos ácido-base ionizados se observan exclusivamente para $\Delta pK_a > 4$, y los complejos ácido-base no ionizados se observan exclusivamente para $\Delta pK_a < -1$. Para los complejos ácido-base cuyos valores de ΔpK_a se encuentran entre -1 y 4 , se ha derivado una relación lineal entre la probabilidad de formación de sales y su valor de ΔpK_a ⁶.

En general, es difícil determinar el potencial de formación de un cristal multicomponente, sin embargo, se vienen realizando grandes esfuerzos con el propósito de optimizar la preparación y caracterización de nuevos materiales con propiedades mejoradas como solubilidad o biodisponibilidad, factores claves en la industria farmacéutica^{7,8}.

Diferentes estudios han demostrado que los ácidos carboxílicos y las aminas o amidas, con átomos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, poseen mayor facilidad que otros grupos funcionales para la transferencia de protones y por tanto para la formación de cristales multicomponente⁹⁻¹⁴. En general se conocen dos tipos de técnicas para la obtención de cristales multicomponente, la técnica basada en disoluciones y la técnica basada en sólidos. La técnica de disolución consiste en disolver los componentes en un solvente adecuado a una temperatura dada y la posterior evaporación lenta del solvente. La técnica basada en sólidos consiste en la molienda mecano-química de ambos componentes sin utilizar solvente¹⁵.

En este trabajo se presenta la preparación por disolución y el estudio estructural de un cristal multicomponente formado entre un ácido α -hidroxicarboxílico, el ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético, y una amida del tipo piridincarboxamida, la piridina-2-carboxamida.

El ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético, nombre común ácido

bencílico, es un compuesto orgánico aromático que se encuentra naturalmente en algunas frutas y plantas. También se produce sintéticamente mediante el conocido rearrreglo a partir del bencilo¹⁶. Su estructura cristalina indica que cristaliza en una celda ortorrómbica¹⁷, y su pK_a es de 3,05. Por su parte, la piridina-2-carboxamida, nombre común picolinamida, es un ingrediente farmacéuticamente activo API que posee una actividad biológica importante como probable fármaco en el tratamiento del cáncer¹⁸. Esta amida se presenta estructuralmente bajo dos arreglos polimórficos con simetría monoclinica^{19,20}, con un pK_a de 2,00²¹ correspondiente a la desprotonación del ácido conjugado de la piridina-2-carboxamida. Esta característica se debe a que posee dos potenciales grupos donadores de enlaces de hidrógeno, mientras que los pares de electrones libres en los átomos O del carbonilo y N del anillo piridínico actúan como aceptores de enlace de hidrógeno.

La regla de pK_a para la formación de un cristal multicomponente entre estos dos compuestos indica que el $\Delta pK_a = 2,00 - 3,05 = -1,05$ lo cual corresponde con la formación de una especie neutra, un cocrystal.

Una búsqueda en la base de datos CDS (ConQuest, versión 6.00, abril 2025)^{22,23} indica que el cristal multicomponente formado con estos dos componentes no se encuentra reportado por lo que se trata de un cocrystal novedoso desde el punto de vista estructural.

Parte experimental

Se mezclaron cantidades equimolares de ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético $C_{14}H_{12}O_3$ (0,228 g, Aldrich 98 %) con piridina-2-carboxamida $C_6H_6N_2O$ (0,122 g, Aldrich 98 %) disueltas en 5 ml de una solución de metanol-agua 1:1 (figura 1). La mezcla se colocó en un sistema de reflujo durante dos horas a una temperatura de 50 °C. Se obtuvieron cristales incoloros del producto, de tamaño adecuado para experimentos de difracción de rayos X, mediante la evaporación lenta del solvente después de un periodo aproximado de dos meses a temperatura ambiente.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Electrothermal modelo 9100. Los datos de difracción de rayos X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro Siemens D5005 utilizando radiación de $CuK\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Los datos se colectaron en un rango de $5-55^\circ$ en 2θ con pasos de 0.02° y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó cuarzo como estándar externo. Los datos de difracción de rayos X de cristal único para el producto se midieron en un difractómetro Bruker D8 Venture con radiación de $MoK\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

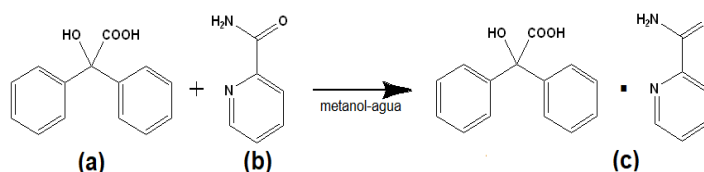


Fig. 1: Diagrama de la preparación del cocrystal (c) a partir del ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético (a) y la piridina-2-carboxamida (b).

Resultados y discusión

Los puntos de fusión medidos en el fusiómetro para los reactivos y productos fueron: **(a)** 150-152 °C, **(b)** 109-110 °C, **(c)** 90-92 °C. Estas diferencias predicen la formación de un nuevo compuesto.

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (PXRD)

Se midieron los patrones de difracción de rayos-X del ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético **(a)**, la piridina-2-carboxamida **(b)**, y del producto formado **(c)**. En la figura 2 se muestran los difractogramas comparados, en donde se puede observar como la diferencia entre los patrones de polvo comprueba la formación de un nuevo compuesto. Además, en el patrón del producto **(c)** no se observa presencia de los reactivos, lo que revela la formación de una fase única. El indexado del patrón del producto, utilizando el programa Dicvol²⁴, indica que este compuesto cristaliza en una celda triclínica. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción de cristal único (tabla 1) lo cual es un indicativo de la homogeneidad del producto cristalizado.

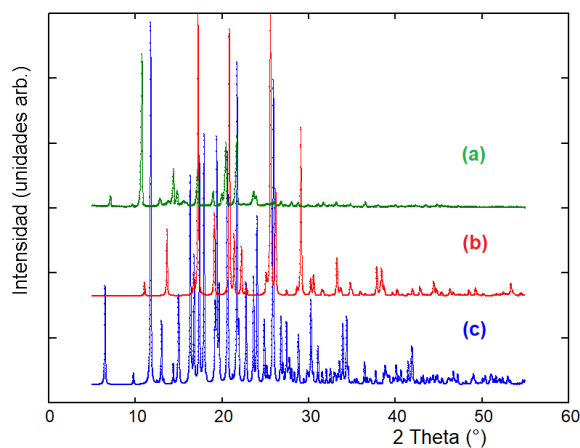


Fig. 2: Difractogramas de polvo del ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético **(a)**, la piridina-2-carboxamida **(b)**, y el producto **(c)**.

Difracción de rayos X en monocristal (SCXRD)

Los marcos de difracción se integraron utilizando el software APEX-III y se corrigieron por efectos de absorción y polarización con SADABS. La estructura cristalina y molecular del producto **(c)** se determinó utilizando métodos directos con el programa Shelxs²⁵ y se refinó mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa utilizando el programa Shelxl²⁶. Los átomos de hidrógeno unidos a los oxígenos del ácido y a los nitrógenos de la amida se ubicaron en el mapa de diferencias de Fourier. Los demás átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y tratados usando un modelo rígido con distancias C-H 0,96-0,98 Å y $U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}(C)$. Los datos cristalográficos aquí reportados se depositaron en la base de datos CDS (2364604)²¹. En la tabla 1 se muestran los datos cristalográficos comparativos entre los reactivos y el producto. La información sobre el ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético¹⁷ y la piridina-2-carboxamida¹⁹ se tomaron de la literatura reportada.

Discusión de la estructura molecular del cocrystal

El producto, con fórmula $C_{20}H_{18}N_2O_4$, cristaliza en el sistema triclínico con grupo espacial *P*-1 (2). La unidad asimétrica está constituida por una molécula del ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético y una molécula de piridina-2-carboxamida en una relación 1:1 (figura 3c). Se confirma la formación de un cocrystal debido a que ambos componentes se encuentran en forma neutra al no observarse transferencia protónica. Además, se confirma la formación de un nuevo compuesto dado que los reactivos y producto cristalizan con diferentes simetrías, ortorrómbica, monoclinica, triclínica, y diferentes grupos espaciales, *Pna*2₁, *P*2₁/*n*, *P*-1, respectivamente. También se destacan diferentes empaquetamientos cristalinos en cada una de las estructuras como puede observarse en la figura 3 donde se muestran la unidad asimétrica y empaquetamiento de ambos reactivos **(a, b)** y el cocrystal **(c)**. Las figuras se generaron utilizando el programa Diamond v2.0²⁷.

Tabla 1. Datos cristalográficos del ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético **(a)**, la piridina-2-carboxamida **(b)**, y el cocrystal **(c)**.

	(a) ¹⁷	(b) ¹⁹	(c) (*)
Código CSD	KEYYUJ	PICAMD06	(*) este trabajo
Formula química	C ₁₄ H ₁₂ O ₂	C ₆ H ₆ N ₂ O	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄
Peso fórmula	228,24	122,13	350,36
Sistema cristalino	ortorrómbico	monoclínico	triclínico
Grupo espacial	<i>Pna</i> 2 ₁ (33)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (14)	<i>P</i> -1 (2)
a (Å)	11,2776(11)	5,2074(1)	7,2547(4)
b (Å)	8,6554(9)	7,1004(1)	9,1957(5)
c (Å)	24,418(2)	16,2531(3)	13,7397(7)
α (°)	-	-	88,487(2)
β (°)	-	100,260(1)	81,682(2)
γ (°)	-	-	78,869(2)
V (Å ³)	2383,5(4)	596,41(2)	889,90(8)
Z (Z')	8 (2)	4 (1)	2 (1)
Pcalc (g/cm ³)	1,272	1,372	1,308
S	1,00	1,06	1,02
R(F ²) [I > 2σ(I)]	0,0698	0,0389	0,0425
wR(F ²) [I > 2σ(I)]	0,1621	0,1119	0,1014

En la tabla 2, generada con el programa Platon²⁸, se muestran los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno y otras interacciones no covalentes en la estructura cristalina del cocrystal **(c)**. En la figura 3c se puede observar la formación de dímeros a través de interacciones del tipo N-H...O y O-H...O, entre una molécula de ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético y una de piridina-2-carboxamida, los cuales promueven la formación de heterosintones ácido-amida descritos por el grafo R²₂(8), según la teoría de grafos de Etter *et al.*²⁹ Este patrón de enlace es común en estructuras orgánicas y contribuye a la robustez del ensamblaje molecular. Estos heterosintones se enlazan mediante una segunda interacción complementaria formada nuevamente por enlace de hidrógeno del tipo N-H...O y O-H...N,

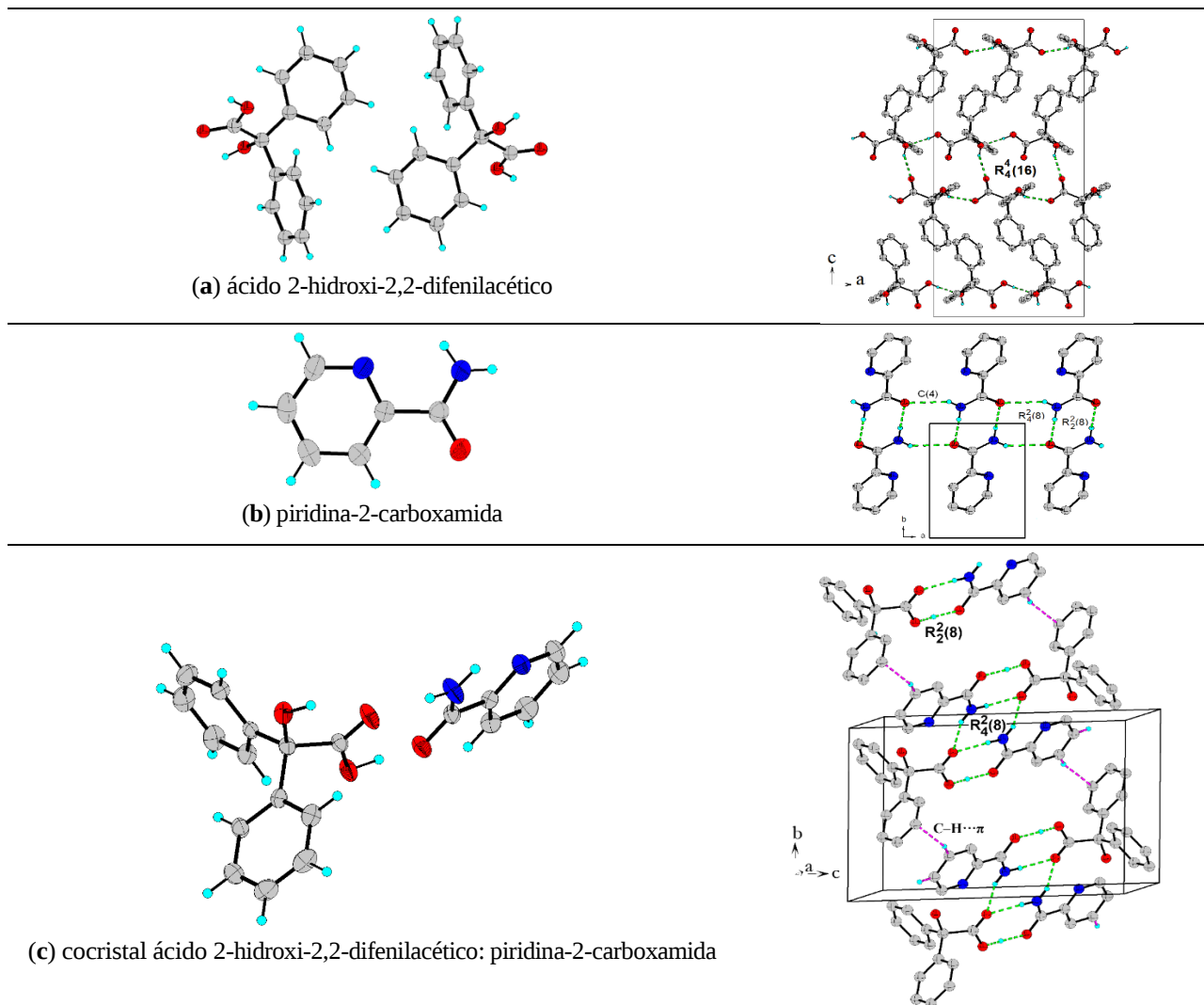


Fig. 3: Unidades asimétricas de cada una de las estructuras tanto de reactivos (a) y (b) como del cocrystal (c), junto con los empaquetamientos cristalinos formados por enlaces de hidrógeno. Los elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 30%. Los átomos de carbono se muestran de color gris, los átomos de oxígeno de color rojo y los de nitrógeno de color azul. Los átomos de hidrógeno, en color azul claro, se muestran como esferas con radio arbitrario. En los empaquetamientos se muestran solo los protones que forman enlaces de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno se muestran como líneas fragmentadas de color verde. Los enlaces $C-H\cdots\pi$ se muestran como líneas fragmentadas de color violeta.

entre dos moléculas de cada entidad, las cuales se describen por el grafo $R_4^2(8)$. Este arreglo indica que las capas de moléculas ensamblaje molecular. Estos heterosintones se enlazan mediante una segunda interacción complementaria formada nuevamente por enlace de hidrógeno del tipo $N-H\cdots O$ y $O-H\cdots N$, entre dos moléculas de cada entidad, las cuales se describen por el grafo $R_2^2(8)$. Este arreglo indica que las capas de moléculas se alinean a lo largo del plano bc . Además, la presencia de anillos bencénicos del ácido y el anillo heterocíclico de la amina tienen influencia en el apilamiento favoreciendo la formación de interacciones intermoleculares del tipo $C-H\cdots\pi$ y $\pi\cdots\pi$ ³⁰⁻³³. En la figura 3c se observa también una interacción del tipo $C-H\cdots\pi$ que conecta el anillo piridínico con el anillo aromático C3-C8 a través del carbono C5 formando una interacción borde a cara, la cual se refiere a una disposición espacial donde el borde de un anillo aromático está orientado hacia la cara de otro

anillo. Estas interacciones débiles contribuyen a la agregación supramolecular de la estructura cristalina manteniendo el apilamiento de las moléculas.

Tabla 2. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura del cocrystal (c).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
O1-H1...O4	1,01(3)	1,56(2)	2,558(2)	169(2)	-
N1-H1A...O2	0,93(2)	1,97(2)	2,880(2)	167(2)	-
N1-H1B...O2 ⁽ⁱ⁾	0,85(2)	2,11(2)	2,851(2)	146(2)	-x, 2-y, 1-z
O3-H3...N2 ⁽ⁱ⁾	0,85(2)	2,42(2)	3,094(2)	137(2)	-x, 2-y, 1-z
X-H...π	H...π	X...π	X-H...π	Simetría	
C18-H18...Cg1	2,83	3,610(2)	142	1-x, 1-y, 1-z	

Cg1 se refiere al centro de gravedad del anillo aromático del ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético (C3-C8)

Como comparación con los componentes puros, el ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético (**a**) cristaliza con 2 moléculas en la unidad asimétrica (figura 3a) y el empaquetamiento se caracteriza por la presencia de enlaces del tipo $O-H\cdots O$ los cuales permiten formar macrociclos, entre 4 moléculas del ácido, descritos por el grafo $R^4_4(16)$. Por su parte, en el empaquetamiento cristalino de la piridina-2-carboxamida (**b**) (figura 3b) se observa la presencia de enlaces de hidrógeno del tipo $N-H\cdots O$, los cuales promueven la formación de homosintones amida-amida descritos por los grafos $R^2_2(8)$ y $R^2_4(8)$, junto con la formación de cadenas del tipo C(4) las cuales generan cintas planas de moléculas unidimensionales que se extienden en la dirección [100]¹⁹.

En la estructura del cocrystal (**c**) se puede observar como la presencia de ambos componentes ácido y amida en un mismo cristal alteran la disposición de la estructura de los reactivos puros introduciendo una estructura más compleja y probablemente modificando propiedades como la solubilidad, estabilidad térmica, y las propiedades mecánicas del cristal. En este trabajo se demuestra como una propiedad física como la temperatura de fusión cambia con la formación del nuevo cocrystal, lo que permite resaltar la importancia de los enlaces de hidrógeno en la química supramolecular.

Conclusiones

El cocrystal formado con ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético y piridina-2-carboxamida se logró preparar mediante la técnica de disolución en una mezcla de solventes. La diferencia entre los puntos de fusión y los difractogramas de polvo entre reactivos y producto confirmó la formación de un nuevo compuesto. La estructura cristalina del nuevo cocrystal se determinó por difracción de rayos X de cristal único. El mismo cristaliza con simetría triclinica, grupo espacial *P*-1, con una molécula de cada componente en la unidad asimétrica. Ambas moléculas se empaquetan mediante interacciones tipo enlaces de hidrógeno $N-H\cdots O$, $O-H\cdots O$, y enlaces débiles $C-H\cdots \pi$ formando una estructura supramolecular muy estable a través de heterosintones ácido-amida representados por los grafos $R^2_2(8)$, y $R^2_4(8)$.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHTA-ULA.

Referencias

1. JM Lehn. Supramolecular Chemistry. *Science*, **260**, 1762-1763 (1993).
2. CB. Aakeröy, KR Seddon. The hydrogen bond and crystal engineering. *Chem. Soc. Rev.*, **22**, 397-407 (1993).
3. GR Desiraju. Supramolecular synthons in crystal engineering - A new organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 2311-2327 (1995).
4. Ö Almarsson, MJ Zaworotko. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? *Chem Commun.* 1889-1896 (2004).
5. N Shan, J Zaworotko. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Disc. Today*, **13(9)**, 440-446 (2008).
6. AJ Cruz-Cabeza. Acid-base crystalline complexes and the pKa rule. *CrystEngComm*, **14**, 6362-6365 (2012).
7. DP Kale, SS Zode, AK Bansal. Challenges in translational development of pharmaceutical cocrystals. *J. Pharm. Sci.*, **106(2)**, 457-470 (2017).
8. ML Cheney, DR Weyna, N Shan, M Hanna, L Wojtas, MJ Zaworotko. Coformer selection in pharmaceutical cocrystal development: a case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.*, **100(6)**, 2172-2181 (2011).
9. LM Belandria, AJ Mora, GE Delgado, A Briceño. 4-carboxypiperidinium 1-carboxycyclobutane-1-carboxylate. *Acta Cryst.*, **C68**, o88-o91 (2012).
10. AJ Mora, LM Belandria, EE Ávila, LE Seijas, GE Delgado, A Miró, R Almeida, M Brunelli, AN Fitch. Investigating the stability of double head to tail dimers and ribbons in multicomponent crystals of cis-4-aminocyclohexane carboxylic acid with water and oxalic acids. *Cryst. Growth Des.*, **13**, 1849-1860 (2013).
11. GE Delgado, KN Varela, AJ Mora, J Bruno-Colmenárez, R Atencio. Synthesis, thermal studies, spectroscopy characterization and crystal structure of nicotinamidium oxamate. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **609(1)**, 218-227 (2015).
12. AJ Mora, LM Belandria, GE Delgado, LE Seijas, A Lunar, R Almeida. Non-covalent interactions in the multicomponent crystal of 1-aminocyclopentane carboxylic acid, oxalic acid and water: A crystallographic and theoretical approach. *Acta Cryst.*, **B73(10)**, 968-980 (2017).
13. C Alvarez-Lorenzo, A. Castiñeiras, A Frontera, I. García-Santos, JM González-Pérez *et al.*, Recurrent motifs in pharmaceutical cocrystals involving glycolic acid: X-ray characterization, Hirshfeld surface analysis and DFT calculations. *CrystEngComm*, **22**, 6674-6689 (2020).
14. A Castiñeiras, I García-Santos, R Torres-Iglesias. Multicomponent crystalline solid forms of pyridinecarboxamides and DL-2-hydroxy-2-phenylacetic acid. *Chem. Proc.*, **8**, 22 (6 pag) (2022).
15. SL Morissette, Ö Almarsson, M Peterson, R Remenar, M Read, A Lemmo. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, cocrystals and solvates of pharmaceutical solids. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 275-300 (2004).
16. AJ Burke, CS Marques. Mechanistic and synthetic aspects of the benzylic acid and ester rearrangements. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **4(4)**, 310-316 (2007).
17. Y Qiu, K Wang, Y Liu, H Deng, F Sun, Y Cai. Synthesis, characterization and 1D helical chain crystal structure of $[Cu(DBA)_2(1,10\text{-phen})]_n$ and $[Cd(DBA)_2(1,10\text{-phen})_2]$ (DBA = benzylic acid). *Inorg. Chim. Acta*, **360(6)**, 1819-1824 (2007).
18. AM Godin, WC Ferreira, LTS Rocha, JT Seniuk, ALL Paiva, LA Merlo *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of nicotinamide and its isomers in different experimental models. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **99(4)**, 782-788 (2011).

-
19. GE Delgado, AJ Mora, M Guillen, JW Ramírez, JE Contreras. Crystal structure determination and hydrogen-bonding patterns in 2-pyridinecarboxamide. **Cryst. Struct. Theory Appl.**, **1(3)**, 30 (2012)
 20. AOL Evora, RAE Castro, TMR Maria, MTS Rosado, MR Silva, J Canothilo *et al.* Resolved structures of two picolinamide polymorphs. Investigation of the dimorphic system behaviour under conditions relevant to co-crystal synthesis. **CrystEngComm.**, **14**, 8649-8657 (2012).
 21. https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB6713827_EN.htm. 20/06/2025.
 22. CR Groom, IJ Bruno, MP Lightfoot, SC Ward. The Cambridge structural database. **Acta Cryst.**, **B72**, 171-179 (2016).
 23. JJ Bruno, JC Cole, PR Edgington, M Kessler, CF Macrae, P McCabe, J Pearson, R Taylor, New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures, **Acta Cryst.**, **B58**, 389-397 (2002).
 24. A Boulton, D Löser. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
 25. GM Sheldrick, A short history of SHELX. **Acta Cryst.**, **A64(1)**, 112-122 (2008).
 26. GM Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Cryst.**, **C71(1)**, 3-8 (2015).
 27. K Brandenburg. Diamond version 2.0. Crystal Impact GbR, Bonn, Alemania (1998).
 28. AL Spek. Single-crystal structure validation with the program PLATON. **J. Appl. Cryst.**, **36**, 7-13 (2003).
 29. MC Etter, JC MacDonald, J Bernstein, Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Cryst.**, **B46(2)**, 256-262 (1990).
 30. CA Hunter, KR Lawson, J Perkins, CJ Urch, Aromatic interactions, **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**, **2**, 651-669 (2001).
 31. LS Rojas, B Ramírez, AJ Mora, GE Delgado, G. Díaz de Delgado. Redetermination of potassium benzylate, **Acta Cryst.**, **E59**, m647-m651 (2003).
 32. AJ Mora, AN Fitch, B Ramírez, GE Delgado, M Brunelli, J Wright. Structure of lithium benzilate hemihydrate solved by simulated annealing and difference Fourier synthesis from powder data, **Acta Cryst.**, **B59**, 378-383 (2003).
 33. SM Kumar, P Muthuraja, M Dhandapani. Physico-chemical characterization and computational studies of a new organic adduct 3-amino-2-chloropyridine: benzoic acid, crystal for third order harmonic generation. **J. Mol. Struct.**, **1203**, 127415 (2020).
-