



El Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes a 46 años de su fundación

**José Miguel Delgado*, Asiloé J. Mora, Graciela Díaz de Delgado,
Belkis Ramírez, Gerzon E. Delgado, Jines Contreras**

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

(*) migueld@ula.ve

Recibido: 12/06/2015

Revisado: 19/10/2015

Aceptado: 12/11/2015

Resumen

En esta contribución se presenta una semblanza del Laboratorio de Cristalografía del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, dependencia fundada en 1969 por la Dra. Eldrys Rodulfo de Gil. Durante sus 46 años, el Laboratorio de Cristalografía ha desarrollado una sostenida labor académica en el campo de la docencia, la investigación y la extensión. Esta actividad se refleja en un importante número de artículos publicados en revistas especializadas, un gran número de presentaciones en congresos nacionales e internacionales, la tutoría de numerosos estudiantes en el desarrollo de sus tesis de licenciatura, maestría y doctorado, el dictado de numerosos cursos básicos y avanzados de Cristalografía, la organización de distintos eventos científicos y las labores de extensión en el análisis de materiales de interés para la población en general e instituciones del sector público y privado. Se le ha prestado particular atención a la realización de exámenes de cálculos renales y biliares para pacientes de escasos recursos económicos y al análisis de algunos medicamentos de uso masivo comercializados en el país.

Palabras claves: cristalografía ULA; docencia cristalografía; análisis; formación de personal

Abstract

In this contribution, a brief account of the Crystallography Laboratory, Chemistry Department of Universidad de Los Andes in Mérida, Venezuela, is presented. This Laboratory was founded in 1969 by Dra. Eldrys Rodulfo de Gil. For 46 years, the laboratory has carried out extensive teaching, research, and outreach activities. This activity is reflected in a large number of scientific publications, numerous presentations in national and international scientific meetings, supervision of undergraduate, master, and doctorate degree theses, teaching of numerous basic and advanced courses in Crystallography, and organization of scientific events, as well as outreach activities dealing with analysis of materials of interest to the general public and to public and private institutions. Particular attention has been paid to the analysis of kidney and gallbladder stones for low income patients and to the analysis of pharmaceuticals widely used and commercialized in the country.

Keywords: Crystallography; Teaching; Analysis; Training of personnel

Los primeros años

La contratación de la Profesora Eldrys Rodulfo de Gil, desde el primero de Agosto en 1969, como integrante del personal docente y de investigación del Centro de Ciencias, dependencia antecesora de la actual Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes (UKA), marcó el inicio de las actividades del Laboratorio de Cristalografía de la ULA. La Profesora Rodulfo de Gil había culminado exitosamente el año anterior sus estudios doctorales en la Escuela de Química de la Universidad de Winconsin, en los Estados Unidos, bajo la dirección del eminente químico inorgánico y cristalógrafo Lawrence (Larry) F. Dahl. Llega a Mérida luego de una breve estancia en la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela. Su tesis doctoral

“*Structural Studies of Some Transition-Metal Complexes by X-ray Crystallography*” se centró en la caracterización estructural de varios compuestos órgano-metálicos de hierro, cobalto y molibdeno, entre otros metales. De su tesis surgieron varios artículos científicos. Quizás los más relevantes fueron los publicados en la revista principal de la Sociedad Americana de Química^{1,2}. Desde su incorporación a la ULA, la Profesora Rodulfo de Gil mantuvo permanentemente un gran empeño por consolidar un grupo de investigación de calidad y facilidades experimentales que permitieran realizar investigaciones en el campo de la Cristalografía.

La Profesora Rodulfo de Gil participó en los más importantes congresos y reuniones científicas nacionales e

internacionales relacionadas con la Cristalografía. Fue la primera persona venezolana que participó en un congreso de la Unión Internacional de Cristalografía, el “*VIII International Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr.)*”, que se realizó en Stony Brook, New York, Estados Unidos, en Agosto de 1969. Dirigió varias tesis de grado de licenciatura y trabajos de ascenso del personal docente. Publicó numerosos trabajos en las más prestigiosas revistas de Cristalografía. Además, fue representante de la Facultad ante el CDCHT de la Universidad, formó parte de numerosas comisiones evaluadoras del CDCHT, CONICIT, la Fundación Polar, entre otras instituciones. Entre 1984 y 1987, fue Decana de la Facultad. Luego de su jubilación, a finales de 1987, fue la Presidenta-Fundadora de FUNDACITE-Mérida, Directora-Fundadora del Museo de Ciencia y Tecnología y promotora de la creación de la Academia de Mérida.

A las actividades del recién fundado laboratorio se incorporó la entonces Br. Angela Valentina Rivera Ocando, quien años más tarde pasaría a formar parte del personal docente y de investigación del laboratorio. La Br. Rivera Ocando culminó exitosamente, bajo la tutoría de la Profesora Rodulfo de Gil, su tesis de grado “*Investigación Estructural de una Modificación Monoclínica del Clorodinitrosilo de Cobalto por Métodos de Difracción de Rayos X*” en Julio de 1972, la primera tesis realizada en el Departamento de Química de la ULA. Se graduó ese mismo mes, junto a Anna Iadecola Pietrantuono, en la primera promoción de Químicos de la naciente Facultad de Ciencias. La Br. Iadecola Pietrantuono realizó su tesis de grado en el Instituto de Investigaciones Química de la Facultad de Farmacia. La Profesora Rivera Ocando culminó sus estudios doctorales en la Universidad de Cambridge, Inglaterra, bajo la tutoría del distinguido cristalógrafo George M. Sheldrick, autor de SHELX el paquete de programas cristalográfico más utilizado en el mundo desde hace varias décadas. Desde su regreso, en Septiembre de 1978, se incorporó a las actividades del grupo desarrollando una excelente carrera académica hasta su jubilación el 1 de septiembre de 1997. La Profesora Rivera fue una de las fundadoras del Postgrado Interdisciplinario en Química Aplicada (PIQA).

La Profesora Dora Gómez, quien realizara su tesis de licenciatura bajo la tutoría de las Profesoras Rodulfo de Gil y Rivera Ocando, ingresó al Laboratorio en 1980. En Inglaterra para realizar sus estudios doctorales en la Universidad de York, bajo la tutoría del Dr. John R. Helliwell, distinguido cristalógrafo inglés. Se jubiló en el 2001.

También formó parte del Laboratorio como miembro del personal docente y de investigación, durante un breve período, el profesor Duilio Cascio. El Profesor Cascio, egresado de la Universidad Simón Bolívar, estuvo como Instructor en 1980. Viajó a los Estados Unidos a realizar estudios doctorales, en donde permanece desde entonces.

Durante varios años ha sido el responsable de las facilidades de difracción de rayos X del Instituto UCLA-DOE en la Universidad de California, Los Angeles.

Como integrantes del personal técnico, durante esta primera etapa, estuvieron los técnicos graduados Oswaldo Trejo y Luis Ceballos. El Señor Trejo, de grata recordación, lamentablemente falleció en el 11 de Julio de 2006.

Los años recientes

Desde el inicio del Laboratorio, la Profesora Eldrys Rodulfo de Gil definió el marco conceptual en el que se ha venido desarrollando la actividad de investigación en el Laboratorio de Cristalografía: “*El análisis mediante técnicas de difracción de rayos X de agregados cristalinos de diversa naturaleza química e identificación de las fases presentes en dichos agregados*” y “*La caracterización estructural por métodos de difracción de rayos X de diversos materiales cristalinos y estudio de su comportamiento en el estado sólido y de las relaciones estructura-propiedad en esos materiales*”. Desde entonces, los integrantes del laboratorio han ampliado el rango de aplicaciones de las técnicas de difracción de rayos X para incorporar diversos y novedosos sólidos cristalinos cuya naturaleza se extiende desde los materiales inorgánicos superconductores hasta compuestos netamente orgánicos como los principios farmacéuticamente activos, aunque siempre en el marco conceptual antes señalado.

En la actualidad, en el laboratorio desarrollan actividades de investigación relacionadas con tesis de pregrado y de postgrado cerca de veinte estudiantes bajo la asesoría de cinco profesores, una profesora a nivel de instructor de reciente ingreso, un asistente de investigación y un joven investigador a través del Programa “*Plan de Formación de Generación de Relevo*” (Plan II). A continuación se presenta una breve descripción del personal adscrito actualmente al laboratorio.

El Profesor Miguel Delgado Q. ingresó al Laboratorio en 1981, un año después de haber culminado sus estudios de licenciatura con honores (*Cum Laude*) en el Departamento de Química de la ULA. Cursó estudios en el Departamento de Ciencia e Ingeniería de Materiales del Instituto Tecnológico de Massachusetts, en los Estados Unidos, en donde obtiene su doctorado en 1988, bajo la tutoría del Profesor Bernhardt J. Wuensch. Formó parte de la Comisión fundadora de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA). Ha sido distinguido como *ICDD Fellow*. Desde 2001 es integrante del Comité Editorial de la revista *Powder Diffraction* que edita la *Cambridge University Press*. Ha participado y coordinado diversas comisiones de trabajo del *International Centre for Diffraction Data*, en representación de Latinoamérica, llegando a ocupar recientemente un puesto en la Junta de Directores de dicho centro.

La Profesora Asiloé J. Mora, luego de culminar sus estudios en el Departamento de Química, ingresa al Laboratorio en

1985. Realiza estudios doctorales en la Universidad de Keele, Inglaterra, bajo la tutoría del Dr. Andrew N. Fitch, que culmina en 1996. Antes de su viaje de estudio había realizado una Especialidad en Técnicas de Difracción de Rayos X. En el desarrollo de su tesis doctoral hace uso de la radiación de sincrotrón y de la difracción en muestras policristalinas para resolver interesantes problemas estructurales. A raíz de esta experiencia, desde entonces, mantiene colaboraciones científicas con investigadores del *ESRF (European Synchrotron Radiation Facility)* de Grenoble, Francia. En dicha institución realizó una estancia postdoctoral entre 2001 y 2002. Actualmente coordina la Comisión Curricular del Departamento, es Coordinadora de área del Postgrado Interdisciplinario en Química Aplicada (PIQA) y por varios años ha ejercido como miembro del Directorio del CDCHTA como Representante del Consejo Universitario.

La Profesora Graciela Díaz de Delgado realiza estudios de postgrado en el Departamento de Química de *Brandeis University* bajo la tutoría del Profesor Bruce M. Foxman, obteniendo la Maestría en 1985 y el Doctorado en 1988. Ingresó al Laboratorio en Enero de 1989. Ha sido coordinadora del PIQA y de la División de Postgrado de la Facultad de Ciencias. Fue integrante de la Comisión fundadora de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA). Ha sido distinguida como *ICDD Fellow*. Tanto en la *ACA* como en el *ICDD*, ha integrado y coordinado diversos comités técnicos asesores. Es integrante del Comité Editorial de la revista *Journal of Chemical Crystallography*, de la Editorial Springer, y de la revista *Avances en Química* del Departamento de Química. Ha sido, en varias oportunidades, representante de Venezuela ante la Asamblea General de la *IUCr*.

La Profesora Belkis Marina Ramírez Valero ingresa al laboratorio través del programa “Plan de Formación de Generación de Relevo” (Plan II) en 1988, bajo la tutoría de la Profesora Valentina Rivera. Realiza sus estudios doctorales en la Mención Estudio de Materiales del PIQA bajo la tutoría de la Profesora Graciela Díaz de Delgado, culminándolos en 1998. En los últimos años, la Profesora Ramírez ha sido la Coordinadora del Laboratorio de Cristalografía.

El Profesor Gerzon E. Delgado Arciniegas ingresa también al laboratorio como becario del Plan II, en 1991, luego de haber realizado su tesis de grado bajo la tutoría de la Profesora Valentina Rivera Ocando. Culmina sus estudios de maestría en la Mención Estudio de Materiales del PIQA en 1994 bajo la tutoría del Profesor Miguel Delgado, quien también fue su tutor del Plan II. Ha sido integrante de varios comités de evaluaciones de organismos como el CDCHTA-ULA y de diversas revistas especializadas. Es integrante del Comité Editorial de la revista *Avances en Química* del Departamento de Química.

La más reciente incorporación a la planta profesoral del Laboratorio ha sido la Profesora Lusbelly María Belandría

Vivas, quien culminó sus estudios de Maestría bajo la tutoría de la Profesora Asiloé J. Mora, trabajando en la tesis titulada: “*Estudio cristalográfico y patrones de enlace de hidrógeno en co-cristales de ácidos carboxílicos y aminoácidos sintéticos*”, de la cual se han publicado varios artículos. Su plan de formación para los próximos dos años está a cargo de la Profesora Asiloé J. Mora.

El M. Sc. Jines Contreras se incorporó al laboratorio para realizar su tesis de grado de la licenciatura bajo la tutoría de la Profesora Graciela de Delgado, que culminó en 2001. Luego se desempeña como Asistente de Investigación durante varios años en el marco del Proyecto NM-18 Laboratorio Nacional de Rayos X del CONICIT. Finaliza en 2006 sus estudios de Maestría en la Mención Estudio de Materiales del PIQA bajo la tutoría del Profesor Miguel Delgado. Se ha desempeñado como Profesor contratado para el dictado de materias de la licenciatura en Química. Actualmente se desempeña como Asistente de Investigación, formando parte del personal estable del laboratorio.

A comienzos de 2014 se incorporó al grupo, como Becario del Plan II, el Dr. Robert A. Toro. Recientemente culminó sus estudios doctorales en la Mención Estudio de Materiales del PIQA, bajo la tutoría de los Profesores Miguel Delgado y Graciela Díaz de Delgado.

Los miembros del laboratorio pertenecen a varias asociaciones científicas como AsoVAC, Sociedad Venezolana de Química, *American Chemical Society (ACS)*, *American Crystallographic Association (ACA)*, *Materials Research Society (MRS)*, entre otras.

La aprobación de un importante proyecto por parte del CONICIT, en el marco del Programa de Nuevos Materiales, en los años 90, permitió valiosas adquisiciones instrumentales como la del difractómetro de rayos X para muestras policristalinas Siemens D-5005 y la modernización del difractómetro Nicolet/Siemens P4/F, entre otros equipos. Igualmente, este financiamiento permitió la contratación, durante varios años, de la Lic. Oleida Fehr de Ramírez y del Lic. Jines Contreras, quienes desarrollaron una excelente labor de apoyo administrativo y técnico en el Laboratorio. Con el respaldo institucional de CONICIT, sobre la base de este proyecto, se estableció el Laboratorio Nacional de Difracción de Rayos X (LNDRX) que tiene como nodo central al Laboratorio de Cristalografía de la ULA. Los otros nodos del LNDRX son el Laboratorio de Rayos X del IVIC y el Laboratorio de Rayos X de UNEXPO-Puerto Ordaz. En este contexto se expandió a otros ámbitos el apoyo a grupos de investigación de instituciones públicas y privadas que ha venido brindando el laboratorio desde sus inicios.

Actividad académica

Como producto de la sostenida actividad de formación e investigación realizada en el laboratorio, en los últimos diez

años, se han publicado más de cien artículos en revistas especializadas de reconocido prestigio. Más de 20 tesis de licenciatura han realizado su trabajo especial de grado y más de 10 estudiantes de postgrado han culminado sus tesis de Maestría y Doctorado bajo la asesoría de algunos de los integrantes del laboratorio.

Entre los egresados que se encuentran en destacadas posiciones académicas están el Dr. José Antonio Henao, quien es Profesor Titular Laureado en el Departamento de Química de la Universidad Industrial de Santander (UIS) en Bucaramanga, Colombia. El Dr. Henao es el Director del moderno Laboratorio de Rayos X con que cuenta dicha universidad. Entre otros egresados está el Dr. Rafael Guevara, Profesor Titular de UNEXPO-Puerto Ordaz, el Dr. Alexander Briceño, investigador Asociado del IVIC y Director del Laboratorio de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales, encargado del Laboratorio de Rayos X de dicho instituto, la M. Sc. Teresa González, investigadora responsable del difractor de cristal único del IVIC, la Dra. Rosario Ávila Godoy, Profesora Titular del Departamento de Física, el Dr. Edward Ávila, investigador en el Centro de Química del IVIC, la Dra. Julia Bruno-Colmenárez, investigadora del IVIC-Zulia, el M. Sc. Luis Eduardo Seijas, Profesor Asistente adscrito al Laboratorio de Procesos Dinámicos en Química y la M. Sc. Lusbely María Belandria Vivas, ahora Profesora Instructora de nuestro Laboratorio.

Uno de los aspectos académicos que ha tenido una permanente atención ha sido la organización y dictado de cursos básicos y avanzados sobre técnicas de caracterización estructural de materiales. De igual manera, se han organizado congresos nacionales e internacionales sobre temas relacionados con la Cristalografía. Entre los numerosos cursos y eventos realizados en Mérida cabe mencionar la “*I Escuela Latinoamericana de Cristalografía*”, realizada del 2 al 8 de Septiembre de 1990, como curso satélite del “*XI Congreso Iberoamericano de Cristalografía*” que tuvo lugar entre el 9 y el 14 del mismo mes, en el Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes. Tanto a la Escuela como al Congreso asistieron cristalógrafos de reconocido prestigio internacional. Entre ellos estuvo el Dr. Herbert Hauptman, Premio Nobel de Química de 1985. El Dr. Hauptman regresó a Mérida, junto a otros invitados especiales, para participar como Instructor en los “*Cursos Avanzados de Difractometría de Cristal Único*”, que se realizaron entre el 21 de Noviembre y el 2 de Diciembre de 1994. La figura 1 es una fotografía de los asistentes a este curso. A propósito del “*XVIII International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State, (ICCOSS-XVIII)*”, que se realizó en Mérida del 8 al 13 Julio de 2007, durante la semana anterior se organizó una importante escuela satélite: “*School on Materials Applications of the Organic Solid State*” (ver figura 2).



Fig. 1: Instructores y participantes en la I Escuela Latinoamericana de Cristalografía realizada del 2 al 8 de Septiembre de 1990, organizada por el Laboratorio de Cristalografía de la ULA.



Fig. 2: Instructores y participantes en la Escuela sobre Aplicaciones del Estado Sólido Orgánico. Escuela satélite de la *International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XVIII)*, realizada en Mérida del 4 al 7 de Julio de 2007.

Por invitación del laboratorio, en el marco de la celebración del Año Internacional de la Química (2011), vino a Mérida el Dr. Roal Hoffmann, Premio Nobel de Química de 1981. Entre otros de los numerosos científicos invitados para participar en los diversos eventos académicos organizados por el laboratorio están: Prof. Alejandro Ayala (Brasil), Dra. Michela Brunelli (Francia), Dr. William Duax (EUA, ex-Presidente de la IUCr), Dr. Andy Fitch (Francia), Prof. Bruce M. Foxman (EUA), Prof. Miguel García Garibay (EUA), Dr. Juan Manuel García Ruíz (España), Prof. Mark Hollingsworth (EUA), Dr. Xavier Isern (EUA), Dr. Ron Jenkins (EUA), Dr. Jim Kaduk (EUA), Dr. Fernando La Hoz (España), Dr. Matteo Leoni (Italia), Prof. Erwin Parthé (Suiza), Dr. David Rendle (Inglaterra), Dr. Juan Rodríguez Carvajal (España), Dr. Robert L. Snyder (EUA), Prof. Mark Turnbull (EUA), Prof. Jesús Valdés (México), Dr. Gavin Vaughan (Francia), Dr. Angel Vegas Molina (España), Prof. Georg Will (Alemania) y Prof. Bernhardt J. Wuensch (EUA).

Entre las principales líneas de investigación que se han venido desarrollando en el laboratorio se encuentran las siguientes:

Estudio de materiales semiconductores

En colaboración con varios grupos de investigación del Departamento de Física de la Facultad de Ciencias se ha caracterizado un importante número de materiales semiconductores, algunos de ellos con potenciales aplicaciones tecnológicas. Con particular interés se han estudiado los

semiconductores del tipo adamantano, aquellos derivados de la estructura cúbica o hexagonal del diamante. En estas caracterizaciones se han utilizado tanto técnicas de cristal único como de muestras policristalinas. De los numerosos trabajos reportados por varios investigadores del laboratorio se pueden mencionar la caracterización estructural realizada al $\text{Fe}_2\text{GeSe}_4^3$ y al $\text{Cd}_4\text{GeSe}_6^4$, dos semiconductores preparados en el Centro de Semiconductores de la Universidad. Esta caracterización, realizada por José Antonio Henao en su Tesis de Doctorado, produjo los primeros reportes de refinamiento estructural de semiconductores realizados en nuestro laboratorio usando el Método de Rietveld.

La determinación estructural por técnicas de cristal único de los semiconductores Cu_2GeS_3 y Cu_2SnS_3 , sintetizados en el Laboratorio de Magnetismo de Sólidos (también del Departamento de Física), dilucidó la importante interrogante planteada por el eminente Profesor Erwin Parthé, lamentablemente fallecido en 2006, sobre la estructura de los semiconductores del tipo I_2IVVI_3 basada en el empaquetamiento cúbico de los aniones. En lugar de la estructura ortorrómbica con grupo espacial $\text{Imm}2$ (No. 44), reportada por el Profesor Parthé para el Cu_2GeSe_3 , se encontró, para los materiales antes señalados, una estructura monoclinica con grupo espacial Cc (No. 9)⁵. Para regocijo del propio Profesor Parthé, en la estructura monoclinica encontrada se observa la correlación entre los valores de las distintas distancias de enlace catión-anión predichas por la Teoría de Enlace Valencia y se resuelven las inconsistencias presentes en la

estructura ortorrómbica reportada por él veinte años atrás para este tipo de semiconductores. Este trabajo fue realizado por Leticia Mogollón de Chalbaud, en su Tesis de Maestría.

Estudio de las interacciones intermoleculares tipo enlaces de hidrógeno como fuerzas directrices en arreglos supra-moleculares cristalinos

Durante los últimos 75 años, se han reportado las estructuras cristalinas de los 20 aminoácidos naturales directamente codificados en las proteínas. El interés en estas pequeñas moléculas biológicas fundamentales para la vida se ha mantenido a lo largo de todos estos años, porque constituyen la unidad básica a partir de la cual se construyen sistemas biológicos de gran complejidad. La fuerza motora que define la estructura cristalina de los aminoácidos es, sin duda alguna, la red de enlaces de hidrógeno que el aminoácido puede construir a través de su cuádruple capacidad aceptora de hidrógeno asociada a su grupo carboxilato y su variada capacidad donadora de hidrógeno de su grupo amino, siendo éste primario, secundario o terciario. Por otra parte, dependiendo de la naturaleza química de sus cadenas laterales, pueden existir numerosas interacciones van der Waals que pueden propiciar la formación de estructuras polimórficas del mismo aminoácido. Otro aspecto interesante en estos sistemas biológicos es el ser la vitrina a través de la cual se pueden estudiar los efectos cooperativos de carácter no-aditivo asociados a estas redes de enlaces de hidrógeno, permitiendo modelarlos adecuadamente utilizando métodos mecano-cuánticos. Estos efectos de naturaleza electrónica, en los que existe deslocalización de carga a largo alcance, son de gran interés para entender procesos biológicos, como lo es el plegamiento de las proteínas y la biocatálisis, así como promover en nuevos materiales el despliegue de propiedades fisicoquímicas con posible aplicación tecnológica en cristales líquidos, dispositivos electrónicos de naturaleza orgánica y materiales inteligentes. Además, entender a profundidad la naturaleza de las interacciones intermoleculares, en particular los enlaces de hidrógeno, y la construcción de una librería de datos, acoplado esto a la siempre continua mejora en la calidad de las herramientas experimentales o teóricas utilizadas, podría eventualmente permitir la predicción de estructuras cristalinas. En ese contexto, en el Laboratorio de Cristalografía se han estudiado aminoácidos naturales⁶ y sintéticos⁷⁻⁹, y otras moléculas biológicas derivadas de los aminoácidos, tales como los N-carbamoylos^{10,11}, hidantoinas^{12,13} y tiohidantoinas^{14,15}. En estos estudios, se utilizó una combinación de técnicas: difractométricas (mono-cristal y policristal), espectroscópicas (RMN e IR), análisis térmico (DSC y TGA) y cálculos teóricos (*ab-initio* y semiempíricos). Hemos visto que con frecuencia se observa que el agua se incorpora en las estructuras de los aminoácidos formando hidratos. El agua incorporada suministra donadores o aceptores de hidrógeno adicionales que cumplen el papel de estabilizadores. Es así que estudiamos los “pseudo

polimorfos” o hidratos de la L-prolina y la DL-prolina, y sus formas deshidratadas, utilizando datos de difracción en muestras policristalinas⁶. En contrario, también se realizaron estudios *in situ* de la deshidratación a temperatura controlada de hidratos de aminoácidos, y utilizando difracción de rayos-X en muestras policristalinas se observaron los cambios estructurales que sufre el aminoácido al perder las moléculas de agua, con la consecuente modificación de la red de enlaces de hidrógeno⁹. En el experimento con el ácido 4-piperidínico se percibió como la progresión a través de los dos cambios de fase que sufre el aminoácido antes de fundirse y descomponerse están acompañados por la ruptura y formación concertada de enlaces de hidrógeno, siempre buscando cumplir con una *pseudo* regla de coordinación que implicaría que la máxima capacidad aceptora de hidrógeno del grupo carboxilato y la máxima capacidad donadora de hidrógeno del grupo amino busca siempre satisfacerse simultáneamente para lograr la estabilidad de la fase, inclusive a elevadas temperaturas.

Hoy en día hay una demanda creciente en buscar desarrollar síntesis que sean eficientes y limpias al ambiente. En nuestro Laboratorio se realizó la total conversión, libre de solvente y en el estado sólido, de N-carbamoyl-L-prolina a hidantoin-L-prolina mediante una reacción térmica vía sustitución nucleofílica intra-molecular. Las estructuras cristalinas, antes y después de la reacción, se estudiaron utilizando difracción de rayos-X en muestras policristalinas con radiación sincrotrónica¹⁶. En la librería de datos sobre estructuras supramoleculares construida con nuestros estudios, observamos la recurrencia de ciertos motivos. Esto llevó a investigar¹⁷ la estabilidad de estos motivos después de introducir moléculas adicionales capaces de formar enlaces de hidrógeno y de modificar la red de enlaces de hidrógeno alrededor del aminoácido. Estos experimentos implicaron el uso combinado de técnicas de difracción acopladas a dispositivos para controlar la temperatura. Estos estudios implicaron la preparación de cristales multicomponente del ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico con agua y ácido oxálico. Apoyados fuertemente en el modelaje mecano-cuántico de los motivos supramoleculares observados, con niveles de cálculo DFT/B3LYP/6-31G** y PM6-D2H, se pudo concluir que la recurrencia de los motivos supramoleculares identificados: dímeros y cintas, se debe a la extraordinaria estabilidad energéticamente favorecida de estos motivos. Esto implica que las fuerzas motrices que conducen a la formación del cristal se inician con el reconocimiento molecular de pares de aminoácidos unidos por dobles enlaces de hidrógeno del tipo cabeza cola, y que conforman el dímero. Otros cristales multicomponente estudiados recientemente son el ciclobutanocarboxilato de ácido isonipecótico¹⁸ y el oxalato de ácido nipecótico¹⁹.

Resolución de estructuras a partir de datos de difracción en muestras policristalinas

La manera clásica para determinar la estructura cristalina sigue siendo hoy en día la difracción de cristal único. Este método requiere de un cristal con el tamaño aproximado de 100 μm . Sin embargo, ocurre con frecuencia que no se puedan crecer cristales de ese tamaño, ya sea porque una vez sintetizados no son solubles en ningún solvente y no pueden ser recristalizados, o porque provienen de procesos de deshidratación o desolvatación, o porque son fases metaestables. En tales casos, la estructura cristalina puede determinarse, siempre con un mayor grado de dificultad, a partir de datos de difracción en muestras policristalinas cuyos tamaños de cristal están en el rango de 0,1-0,5 μm . En estos momentos, los métodos para resolver las estructuras con datos de difracción en muestras policristalinas son diversos y cada vez más exitosos, aunque aún limitados a estructuras con un número de átomos menor a 60. En nuestro laboratorio hemos abordado esta metodología de trabajo estudiando compuestos orgánicos con cierto grado de complejidad, pero con la enorme ventaja de disponer de datos de elevada calidad tomados con difractómetros de alta resolución con radiación sincrotrónica. Entre las estructuras estudiadas están la de dos prolignandos nitrosulfurados de gran complejidad^{20,21}, así como también la estructura de tres (*S*)-4-alcoxicarbonil-2-azetidionas que contienen cadenas alquílicas largas con 10, 12 y 16 átomos de carbono²². La determinación estructural de estos compuestos requiere de un trabajo acucioso del investigador y el uso de herramientas computacionales modernas como son las búsquedas de fragmentos en el espacio directo, entre otras.

Síntesis Diels-Alder de ácidos y diácidos carboxílicos. Preparación de derivados metálicos

En esta línea de trabajo se ha preparado una gran variedad de nuevos materiales mono- y bi-cíclicos, que han sido caracterizados estructuralmente. El resultado de estos estudios, mayoritariamente realizados como parte de tesis de pregrado, ha sido presentado en congresos nacionales e internacionales y en algunas publicaciones científicas²³⁻²⁵.

Fundamentados en las particularidades de las síntesis Diels-Alder, donde los grupos sustituyentes en los reactantes conservan una relación definida en el producto, se ha logrado obtener de manera fácil y reproducible algunos aductos cíclicos y biciclos, en conformación *endo* y *exo*. Posteriormente, estos aductos se hidrolizan para formar el ácido o diácido respectivo y, a partir de ellos, se han preparado derivados metálicos, que conforman polímeros de coordinación que pudieran tener algún comportamiento químico y físico particular.

En la preparación de derivados metálicos de ácidos carboxílicos se han encontrado interesantes vías de reacción no esperadas, como en el caso de la descomposición del ácido maleámico en solución acuosa. Un estudio cinético de la hidrólisis del ácido maleámico utilizando técnicas de

resonancia Magnética Nuclear (Espectrómetro Bruker Avance-DRX 400 del Departamento de Química) demostró que el ácido maleámico no se hidroliza a ácido maleico sino que produce maleato de amonio en un proceso auto-catalizado. Esta reacción ocurre tanto en medio ácido como en medio básico.

En las estructuras cristalinas de los sólidos antes mencionados se evidencia la presencia de interacciones propias de la química supramolecular (enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals, etc.). En dichos materiales se han observado *shintones* supramoleculares que caracterizan a las diversas familias de materiales y permiten explicar la estabilidad de los compuestos sintetizados.

Estudio de la reactividad en el estado sólido de ácidos carboxílicos insaturados y sus derivados metálicos

A partir de 1990 se ha llevado a cabo en el laboratorio el estudio de la reactividad en el estado sólido de compuestos orgánicos insaturados, en particular ácidos mono y policarboxílicos²⁶. Dada la versatilidad del grupo carboxilato es además posible obtener una gran variedad de complejos metálicos. Utilizando radiación UV-vis, rayos- γ , o por calentamiento, se puede inducir la reactividad en el estado sólido de compuestos insaturados para producir nuevos compuestos imposibles o difíciles de preparar por vías de solución dada la alta selectividad y estereo-especificidad con la que ocurren estas reacciones^{27,28}. Tanto los ácidos como los complejos metálicos reaccionan en el estado sólido de acuerdo a principios topoquímicos, establecidos por G.M.J. Schmidt y colaboradores en los años 1960. De acuerdo a estos principios, la reactividad de estos compuestos depende más de las distancias y orientaciones relativas de los grupos potencialmente reactivos, en este caso enlaces dobles o triples, que de la reactividad intrínseca de los compuestos^{29,30}. La utilización de derivados metálicos es particularmente ventajosa ya que proporciona diferentes ambientes estructurales para los mismos centros orgánicos potencialmente reactivos. El átomo metálico, además de elevar la temperatura de fusión de los carboxilatos, absorbe más eficientemente la radiación gamma. Al disipar esta energía a través de enlaces potencialmente reactivos, puede producir un incremento significativo de la reactividad de la entidad orgánica. Los carboxilatos metálicos se preparan, generalmente, en solución acuosa a temperatura ambiente³¹. Recientemente, se han utilizado métodos de alta presión y temperatura (métodos hidro- y solvo-térmicos) los cuales conducen a estructuras completamente diferentes a las obtenidas a temperatura ambiente³². Estos materiales, en muchos casos, presentan estructuras híbridas metal-orgánicas abiertas, comúnmente conocidas como MOFs^{33,34}. Por su naturaleza micro- y mesoporosa estos compuestos pudieran tener aplicaciones como catalizadores, tamices moleculares, almacenadores de gases, entre otras. En esta línea de investigación se aplican principios fundamentales de reconocimiento molecular y

ensamblaje supramolecular, que constituyen lo que se ha denominado “ingeniería de cristales”.

Caracterización de principios farmacéuticamente activos (APIs) y de formulaciones farmacéuticas

La experiencia acumulada en la utilización de técnicas de cristal único y muestras policristalinas ha permitido estudiar, desde hace algunos años, principios farmacéuticamente activos (API, por sus siglas en inglés) sólidos, presentes en pastillas, comprimidos, grageas, etc., de uso masivo en Venezuela tanto como formulaciones de marca como genéricas. Una gran parte de los APIs son sólidos orgánicos cristalinos que por cristalización en distintos solventes pueden conformarse en distintos arreglos estructurales (polimorfos) o producir materiales con diferentes grados de hidratación o solvatación. Adicionalmente, por efectos de temperatura, presión y humedad, entre otros factores, se puede inducir la formación de diferentes polimorfos, solvatos o producir materiales amorfos. Las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de los API dependen tanto de la naturaleza química del compuesto como del ordenamiento de las moléculas que definen la estructura de los API en el estado sólido. En el laboratorio se ha venido realizando la caracterización mediante técnicas espectroscópicas y de resonancia (FT-IR, RMN), métodos térmicos (TGA-DSC) y de difracción de rayos X, de varios principios activos y excipientes. Entre estos estudios se pueden señalar los realizados en clenbuterol³⁵, clotrimazol y fluconazol³⁶, y tiocolchicósido³⁷.

Colaboraciones con otros laboratorios de la ULA y de otras instituciones y labores de extensión y servicio

Como parte de la colaboración que se mantiene con otros grupos de investigación, se ha apoyado al Laboratorio de Productos Naturales del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias y del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia en la caracterización de compuestos extraídos de plantas de la región Andina, comúnmente utilizadas por la población. De estos estudios, se han publicado varios trabajos en diversas revistas especializadas³⁸⁻⁴². De igual manera, se han estudiados minerales de la región Andina, en conjunto con investigadores de la Escuela de Ingeniería Geológica de la Facultad de Ingeniería de la ULA⁴³⁻⁴⁵.

En el contexto de las labores de extensión y servicio hacia la comunidad nacional que lleva adelante el laboratorio se realizan análisis de cálculos renales y de vesícula de pacientes de centros de salud públicos y privados. Se le ha prestado particular atención a la realización de exámenes de cálculos renales y biliares para pacientes de escasos recursos económicos. El resultado obtenido es utilizado por los médicos para definir el tratamiento apropiado. Otro aspecto al cual se le ha dedicado mucho interés ha sido el análisis de algunos medicamentos de uso masivo comercializados en el

país, así como de productos supuestamente naturales y homeopáticos expendidos libremente en el país. Por ejemplo, el análisis de los productos comercializados bajo los nombres de ReumArtrit Simplex, ReumArtrit Plus y Flexdol permitieron identificar la presencia de principios activos que no se corresponden con los señalados por el fabricante de dichos productos. En estos análisis se encontró prednisolona y diclofenaco sódico, compuestos de origen sintético que deben ser usados bajo estricta vigilancia médica⁴⁶.

Referencias

1. LF Dahl, E Rodulfo de Gil, RB Feltham. Solid State Structure of Dinitrosyliron Iodide and Dinitrosylcobalt Iodide: The Stereochemical consequences of strong Metal-Metal interactions in ligand-bridged complexes. **J. Amer. Chem. Soc.**, **91**, 1953-1964 (1969).
2. E Rodulfo de Gil, LF Dahl. The Molecular Structure of a Molybdenum (π -CH₂-SCH₃) Complex: Mo (π -CH₂-SCH₃)(CO)₂(π -C₅H₅). **J. Amer. Chem. Soc.**, **91**, 3751-3756 (1969).
3. JA Henao, JM Delgado, M Quintero. X-Ray Powder Diffraction Data and Structural Study of Fe₂GeSe₄. **Powder Diffract.**, **13**, 196-201 (1998).
4. JA Henao, JM Delgado, M Quintero. X-Ray Powder Diffraction Data and Structural Study of Cd₄GeSe₆. **Powder Diffract.**, **13**, 202-209 (1998).
5. L Mogollón de Chalbaud, G Díaz de Delgado, JM Delgado, AE Mora, V Sagredo. Synthesis and Single-Crystal Structural Study of Cu₂GeS₃. **Mater. Res. Bull.**, **32**, 1371-1376 (1997).
6. LE Seijas, GE Delgado, AJ Mora, AN Fitch, M Brunelli. On the crystal structures and hydrogen bond patterns in proline pseudo-polymorphs. **Powder Diffract.**, **25**, 235-240 (2010).
7. GE Delgado, AJ Mora, A. Bahsas. Zwitterionic 4-piperidine-carboxylic acid monohydrate. **Acta Cryst.**, **C57**, 965-967 (2001).
8. AJ Mora, GE Delgado, BM Ramírez, L Rincón, R Almeida, J Cuervo, A Bahsas. The role of H-bonding in the structure of the isonipecotic acid monohydrate. **J. Mol. Struct.**, **615**, 201-208 (2002).
9. AJ Mora, EE Avila, GE Delgado, AN Fitch, M Brunelli. Temperature effects on the hydrogen bond patterns in 4-piperidinecarboxylic acid. **Acta Cryst.**, **B61**, 96-102 (2005).
10. LE Seijas, GE Delgado, AJ Mora, A Bahsas, A Briceño. (2S)-1-carbamoylpyrrolidine-2-carboxylic acid. **Acta Cryst.**, **C63**, o303-o305 (2007).
11. GE Delgado, LE Seijas, AJ Mora, T Gonzalez, A Briceño. Synthesis, crystal structure and hydrogen-bonding patterns in (RS)-1-carbamoyl pyrrolidine-2-carboxylic acid. **J. Chem. Cryst.**, **42**, 388-393 (2012).
12. GE Delgado, LE Seijas, AJ Mora. Synthesis and crystal structure determination of hydantoin-L-proline. **J. Chem. Cryst.**, **42**, 968-971 (2012).
13. GE Delgado, AJ Mora, JE Contreras, J Bruno-Colmenárez, R.

- Atencio. Synthesis, crystal and molecular structure, and hydrogen-bonding patterns in hydantoin-L-aspartic acid. **Av. Quím.**, **8**, 59-63 (2013).
14. LE Seijas, R Almeida, AJ Mora, GE Delgado. Cooperative effects on the formation of supramolecular synthons of thiohydantoin derivatives. **J. Comp. Meth. Sci. Eng.**, **14**, 5-16 (2014).
 15. GE Delgado, LE Seijas, AJ Mora, R Almeida, T González. Crystal structure of 2-thiohydantoin-L-isoleucine synthesized under solvent-free conditions. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, **607**, 192-199 (2015).
 16. LE Seijas, AJ Mora, GE Delgado, M Brunelli, AN Fitch. Study of the conversion of N-carbamoyl-L-proline to hydantoin-L-proline using powder synchrotron X-ray diffraction. **Powder Diffract.**, **25**, 342-348 (2010).
 17. AJ Mora, LM Blandria, 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-aminecyclohexanecarboxylic acid with water and oxalic acids. **Cryst. Growth Design**, **13**, 1849-1860 (2013).
 18. LM Blandria, AJ Mora, GE Delgado, A Briceño. 4-carboxypiperidinium 1-carboxycyclobutane-1-carboxylate. **Acta Cryst.**, **C68**, o88-o91 (2012).
 19. LM Blandria, AJ Mora, T González, GE Delgado. Hydrogen bond patterns in 3-carboxypiperidinium semi-oxalate monohydrate. **Av. Quím.**, **8**, 3-7 (2013).
 20. EE Avila, AJ Mora, GE Delgado, RR Contreras, AN Fitch, M Brunelli. Molecular and crystalline structure of cycloheptanespiro-3'(4'H)-6',7',8',9'-tetrahydrocyclohexa [b] [1,4] thiazole-2'(5'H)-thione from powder synchrotron X-ray diffraction data. **Acta Cryst.**, **B64**, 217-222 (2008).
 21. EE Ávila, AJ Mora, GE Delgado, RR Contreras, L Rincón, AN Fitch, M Brunelli. Structure and conformational analysis of a bidentate pro-ligand, C₂H₃N₂S₂, from powder synchrotron diffraction data and solid-state DFTB calculations. **Acta Cryst.**, **B65**, 639-646 (2009).
 22. LE Seijas, AJ Mora, GE Delgado, F Lopéz-Carrasquero, ME Báez, M Brunelli, AN Fitch. Molecular and crystalline structures of three (S)-4-alkoxycarbonyl-2-azetidiones containing long alkyl side chains from synchrotron X-ray powder diffraction data. **Acta Cryst.**, **B65**, 724-730 (2009).
 23. B Ramírez, G Díaz de Delgado, WO Velásquez, G Perdomo. 5,6-Dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1,3-isobenzofurandione(I) and 7-oxabicyclo [2.2.1]-hept-5-ene-2,3-exo-dicarboxylic anhydride(II). **Z. Kristallogr.**, **213**, 197-198 (1998).
 24. G Díaz de Delgado, B Ramírez, W Velásquez, P Rodríguez. A new polymorph of 9,10-dihydroanthracene-9,10- α,β -succinic acid anhydride. **Acta Cryst.**, **E58**, o501-o503 (2002).
 25. A Miró Vera, W Velásquez, A Briceño, A Bahsas. BM Ramírez, G Díaz de Delgado. Synthesis and Crystal Structure of Dimethyl-7-oxabicyclo [2.2.1]-hept-5-ene-*exo,exo*-2,3-dicarboxylate. **J. Chem. Crystallogr.**, **37**, 543-548 (2007).
 26. L León, M Pink, JA Kaduk, JM Delgado, G Díaz de Delgado. Thermal Analysis, Quantum Chemical Calculations, and Structural Characterization by Single Crystal Synchrotron Radiation of a Monoclinic Polymorph of Citraconic acid. **J. Chem. Crystallogr.**, **40(2)**, 104-109 (2010).
 27. GC Díaz de Delgado, KA Wheeler, BB Snider, BM Foxman. Stereospecificity-ray-induced Trimerization of Crystalline Sodium trans-2-Butenoate. **Angewandte Chemie, Int. Ed. English**, **30(4)**, 420-422 (1991).
 28. A Briceño, G Díaz de Delgado, B Ramírez, W Velásquez, A Bahsas. Crystal chemistry and thermal behavior of metal salts and complexes of unsaturated dicarboxylic acids: aquabis (hydrogen itaconato) barium(II). **J. Chem. Crystallogr.**, **29(7)**, 785-791 (1999).
 29. A Briceño, Y Hill, T González, G Díaz de Delgado. Combining hydrogen bonding and metal coordination for controlling topochemical [2+2] cycloaddition from multi-component assemblies. **Dalton Trans.**, 1602-1610 (2009).
 30. A Briceño, D Leal, G Ortega, G Díaz de Delgado, E Ocando, L Ceballos. Self-assembly, concomitant photochemical processes, and improvement of the yield of [2+2] photo-reactions from supramolecular arrays via mechanochemical assistance. **Crys. Eng. Comm.**, **15(15)**, 2795-2799 (2013).
 31. LS Rojas, B Ramírez, AJ Mora, GE Delgado, G Díaz de Delgado. Redetermination of potassium benzilate. **Acta Cryst.**, **E59**, m647-m651 (2003).
 32. JE Contreras, JM Delgado, G Díaz de Delgado. *cis-trans* Isomerization under hydrothermal conditions. Synthesis and structure of calcium and barium 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylates. **J. Mol. Struct.**, **890**, 309-316 (2008).
 33. BA Adair, G Díaz de Delgado, JM Delgado, AK Cheetham. Synthesis and Characterization of an Open-Framework Antimony (III) Phosphate: [(SbO)₂(SbF)₂(PO₄)₃]{1.5[H₃N(CH₂)₂NH₃]}. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, **39(4)**, 745-747 (2000).
 34. DS Kim, PM Forster, G Díaz de Delgado, S-E Park, AK Cheetham. Metal-oxygen-metal arrays in lamellar hybrid materials: Cobalt and manganese 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylates. **Dalton Trans.**, 3365-3369 (2004).
 35. R Toro, J Bruno-Colmenárez, G Díaz de Delgado, JM Delgado. The structural characterization of a new form of clenbuterol, a well-known decongestant and broncho dilator also used as a performance-enhancing drug". **Powder Diffract.**, **28**, 63-67 (2013).
 36. A Dugarte, J Contreras, G Díaz de Delgado, JM Delgado, JL Pinto, JA Henao. X-ray powder diffraction data of the antifungal agents Clotrimazole and Fluconazole. **Powder Diffract.**, **29**, 289-294 (2014).
 37. R Toro, J Contreras, G Díaz de Delgado, JM Delgado, JL Pinto, JA Henao. Three new structural forms of thiocolchicoside, a muscle relaxant, as shown by X-ray powder diffraction. **Powder Diffract.**, **29**, 62-68 (2014).
 38. G Díaz de Delgado, B Ramírez V., JM Delgado, C Rosquete. The crystal structure of eudesma-4(15),7(11)-dien-8 α ,12-olide:

- A sesquiterpene lactone from *Trattinickia rhoifolia* Willd. **J. Chem. Crystallogr.**, **25**, 371-374 (1995).
39. J Bruno-Colmenárez, A Usubillaga, N Khouri G Díaz de Delgado. Cubebin, a lignan isolated from *Aristolochia odoratissima* L. **Acta Cryst.**, **E63**, o2046-o2047 (2007).
40. J Bruno-Colmenárez, JM Amaro-Luis, I Ramírez, P Delgado-Méndez, G Díaz de Delgado. Absolute Configuration of Two Eudesmane Derivatives from *Verbesina turbacensis* H.B.K. **J. Chem. Crystallogr.**, **40**, 110-115 (2010).
41. A Buitrago Díaz, J Rojas Vera, V Cote, J Bruno-Colmenárez, G Díaz de Delgado. NMR elucidation and crystal structure analysis of 1-hydroxy-3,6-dimethoxy-8-methyl-9h-xanthen-9-one (lichexanthone) isolated from *Vismia baccifera* (Guttiferae). **Bol. Latinoam. Caribe Plant.Med.Aromat.**, **9**, 470-474 (2010).
42. J Bruno-Colmenárez, G Díaz de Delgado, A Peña, L Alarcón, A Usubillaga, P Delgado-Méndez. Structure of ent-15 α -hydroxykaur-16-en-19-oic acid. **Av. Quím.**, **6**, 16-20 (2011).
43. JA Henao, G Díaz de Delgado, JM Delgado, FJ Castrillo, O Odreman. Single-Crystal Structure Refinement of Enargite, [Cu₃AsS₄]. **Mater. Res. Bull.**, **29**, 1121-1127 (1994).
44. JR Marcano, AE Mora, O Odreman, JM Delgado. Single-Crystal Structural Study of a Natural (Zn, Mn) Ferrite. **Mater. Res. Bull.**, **31**, 1587-1592 (1996).
45. JR Marcano, A Mora, O Odreman, JM Delgado. Caracterización de Minerales del yacimiento de Las Tapias. **Universidad, Ciencia y Tecnología**, **1**, 34-38 (1997).
46. JM Delgado, G Díaz de Delgado, J Contreras. Informe Técnico presentado a la Dirección de Contraloría Sanitaria del Ministerio del Poder Popular para la Salud. Mérida (2013).