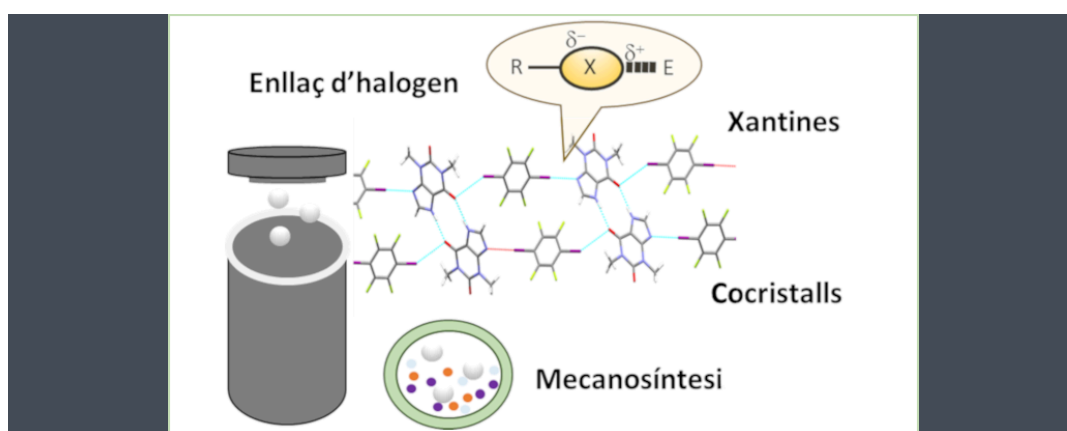


26/03/2025

Obtenció de cocristalls amb enllaç d'halogen a partir de metilxantines



Les interaccions no covalents són enllaços molt presents en sistemes biològics i principis actius farmacèutics. L'enginyeria de cristalls utilitza aquestes interaccions com una eina important per a modificar les propietats físicoquímiques dels compostos. Personal investigador de l'ICMAB-CSIC ha preparat cocristalls amb enllaç d'halogen a partir de metilxantines mitjançant la síntesi sostenible per mecanoquímica.

Les interaccions no covalents, com l'enllaç d'hidrogen, són sovint les responsables de l'estructura tridimensional dels compostos moleculars en estat sòlid. L'enllaç d'halogen, definit com una interacció entre una regió electrofílica (anomenada σ -hole), associada a un àtom d'halogen en una entitat molecular, i una regió nucleofílica en una altra, o la mateixa, entitat molecular, es caracteritza també per ser una interacció altament direccional i lineal, com l'enllaç d'hidrogen. Aquest tipus d'interacció també es troba present en alguns sistemes biològics, com per exemple en les interaccions proteïna-ligand i en hormones tiroïdals. D'altra banda, hi ha molts principis actius farmacèutics que contenen àtoms halogenats en la seva estructura i que, per tant, poden presentar aquest tipus d'enllaços.

L'enginyeria de cristalls utilitza les interaccions no covalents com una eina important per a modificar les propietats físicoquímiques dels compostos. Els cocristalls, un tipus de material supramolecular, són compostos multicomponents on dues o més molècules neutres

s'enllacen mitjançant aquest tipus d'interaccions donant lloc a un nou material cristal·lí en proporció estequiomètrica.

La mecanoquímica, tot i ser una tècnica molt antiga, és un mètode senzill, ràpid i sostenible, en línia amb els Objectius de Desenvolupament Sostenible de les Nacions Unides. Avui en dia està prenent molta força en diferents àrees de recerca com són la síntesi orgànica, la preparació de catalitzadors, els “*quantum dots*” o l'enginyeria de cristalls, gràcies als avantatges que presenta respecte als mètodes tradicionals en solució.

Tenint en compte l'exposat, en aquest treball, el grup de Cristal·lografia i el Laboratori de Materials Inorgànics i Catàlisi de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC) en col·laboració amb d'altres investigadors (vegeu referència) hem estudiat la formació de cocristalls a partir de metilxantines i del coformer 1,4-diiodotetrafluorobenzè connectats per enllaços d'halogen. Les xantines seleccionades han estat la cafeïna, la teobromina i la teofil·lina, que són ben conegudes per formar part, entre d'altres, del cafè, el té o la xocolata.

Així hem aconseguit preparar quatre nous cocristalls per mètodes mecanoquímics. Els compostos han estat caracteritzats mitjançant difracció de raigs X en pols i de monocristall, anàlisi tèrmica (TGA-DSC) i espectroscòpies d'IR i d'UV, a més d'observar la seva luminescència. Sorprenentment, s'ha fet palès que les metilxantines de partida presenten luminescència en estat sòlid amb elevats rendiments quàntics. Finalment, a partir de càlculs teòrics TD-DFT, s'ha estudiat la disminució de la luminescència observada en els cocristalls respecte a les xantines de partida com a conseqüència de la incorporació del coformer halogenat.

En resum, en aquesta contribució descrivim nous cocristalls d'alcaloides de la família de les metilxantines mitjançant un procés de *grinding* i interaccions d'enllaç d'halogen. L'estudi de la seva luminescència ha permès identificar nous fluoròfors en estat sòlid i com la transformació dels cocristalls en les molècules de partida pot donar lloc a una activació de la luminescència de tipus *off-on*.

Mónica Benito; Rosario Núñez; Elies Molins

Grup de Cristal·lografia i Laboratori de Materials Inorgànics i Catàlisi (LMI)

Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

Esfera UAB

mbenito@icmab.es; rosario@icmab.es; elies.molins@icmab.es

Referències

Mónica Benito, Rosario Núñez, Sohini Sinha, Claudio Roscini, Yoan Hidalgo-Rosa, Eduardo Schott, Ximena Zarate, Elies Molins. **Methylxanthines for halogen bonded cocrystals with 1,4-diiodotetrafluorobenzene: green synthesis, structure, photophysics and DFT studies.** *CrystEngComm*, 2024, 26, 3672–3686.