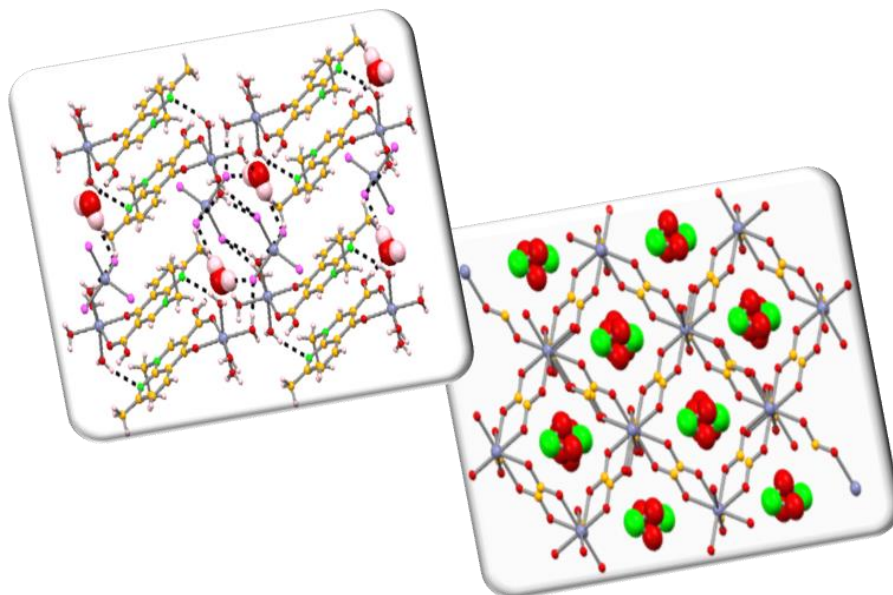




ISEL

INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA
ÁREA DEPARTAMENTAL DE ENGENHARIA QUÍMICA



Síntese e Caracterização de Redes Metal-Orgânicas de Fármacos

MARTA SOFIA PRANTO MARTINS
(Licenciada em Engenharia Química e Biológica – Ramo Química)

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de Mestre
em Engenharia Química e Biológica

Presidente:

Doutor José Augusto Paixão Coelho

Vogais:

Doutora Maria Teresa Nogueira Leal da Silva Duarte
Doutor Manuel José de Matos
Doutora Maria Paula Alves Robalo
Doutora Vânia Mafalda de Oliveira André

Julho de 2013

Às meus pais

À minha irmã

RESUMO

O desenvolvimento de novas formas de princípios farmacologicamente ativos (PFA) é um tema que tem recebido especial atenção nos últimos anos, tentando melhorar as propriedades físico-químicas e o desempenho do fármaco. A sua coordenação a metais permite não só realizar com êxito essa tarefa mas desenvolver novos materiais bio-inspirados, Redes Metalo-Orgânicas (RMOs), que podem ser utilizadas em novos métodos de transporte e libertação dos fármacos.

Após um rastreio de vários PFAs disponíveis, selecionaram-se aqueles que, numa primeira análise, se mostraram mais promissores na coordenação a diferentes metais de baixa toxicidade: a dapsona, o ácido nalidíxico e o ácido azelaico. Novos compostos e redes de coordenação foram desenvolvidos ao longo deste trabalho, através de métodos sintéticos clássicos, a síntese solvotérmica, e técnicas amigas do ambiente, a síntese mecanoquímica. Foi também efetuado um estudo de polimorfismo no ácido azelaico. Quando possível, os compostos foram caracterizados por técnicas de difração de raios-X de pó e de monocristal, calorimetria diferencial de varrimento, microscopia de placa quente e espectroscopia de infravermelho.

Os compostos obtidos com os três PFA e diferentes metais mostraram ser bastante promissores, ainda que não tenha sido possível uma total caracterização estrutural, dado que os compostos foram obtidos, maioritariamente, como pó cristalinos. Estes resultados levaram a uma nova área de estudos, a determinação de estruturas por difração de pó e NMR de estado sólido. As amostras mais promissoras e mais cristalinas resultantes destas sínteses serão levadas para o Sincrotrão em Grenoble (ESRF), com vista à recolha de dados de alta resolução. No caso do composto obtido entre a dapsona e $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ foi já possível indexar uma malha cristalina, a partir dos dados recolhidos em laboratório.

Neste trabalho foram sintetizadas várias novas formas microcristalinas com os três PFAs, e ainda monocristais de compostos de Zn com ácido nalidíxico e uma RMO com Zn e fumarato, obtida numa síntese com ácido azelaico e 4,4'-bipiridina em DMF.

O estudo de polimorfismo no ácido azelaico foi executado recorrendo a várias técnicas complementares.

Foi ainda verificado o efeito positivo da utilização de co-cristais de PFAs como possíveis reagentes de partida para o ácido nalidíxico, tendo-se verificado que os processos mecanoquímicos são, em geral, catalisados pela presença de um co-ligando.

Palavras-chave: Princípio farmacologicamente ativo, dapsona, ácido nalidíxico, ácido azelaico, difração de raios-X, mecanoquímica, solvotérmica, redes metalo-orgânicas.

ABSTRACT

The development of new forms of active pharmaceutical ingredients (API) is a topic that has received special attention in recent years, trying to improve their physicochemical properties and the performance of the drug. Coordination metals has shown to be a good technique to afford that optimization as well as to allow the development of new bio-inspired materials based on Metal Organic Frameworks (MOFs) that can lead to their use in novel materials for the transportation and release of the drug.

After a screening of several of the available APIs, we selected those that, at a first glance, are more promising in coordinating different metals of low toxicity: such as dapsons, nalidixic acid and azelaic acid. New compounds and coordination networks were developed throughout this work using classical synthetic methods, solvothermal synthesis, and environmentally friendly ones, such as mechanochemical synthesis. It was also performed a study of polymorphism in azelaic acid. Whenever possible, the compounds were characterized by X-ray powder diffraction and single crystal X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and infrared spectroscopy.

The results obtained with the three APIs and different metals have shown to be very promising although it has not been possible to completely structurally characterize them as most compounds were obtained as crystalline powders. These results led to a new field of study, the structure determination by powder diffraction and solid state NMR. Samples resulting from these syntheses, the most promising and crystalline will be taken to the Synchrotron in Grenoble (ESRF) in order to collect high-resolution powder data. In the case of the compound obtained between dapsons and $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ it was already possible to index a crystal lattice, from the data collected in the laboratory.

In this work several new microcrystalline forms with the three PFAs were synthesized, besides obtaining single crystals of Zn compounds with nalidixic acid and one MOF with Zn and fumarate, obtained in a synthesis with azelaic acid and 4,4'-bipyridine in DMF.

The study of polymorphism in azelaic acid was performed using several complementary techniques.

It was further observed for nalidixic acid a positive effect of the use of co-crystals of the APIs as possible starting materials, and it was found that mechanochemical processes might be catalyzed by the presence of a co-ligand.

Keywords: Active pharmaceutical ingredient, dapsons, nalidixic acid, azelaic acid, X-ray diffraction, mechanochemistry, solvothermal synthesis, metal organic frameworks.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho surge como o culminar de um ano de trabalho intenso no Centro de Química Estrutural do Instituto Superior Técnico. Durante este percurso, foram muitas as pessoas que contribuíram e apoiaram na realização do mesmo e às quais desejo expressar o meu maior agradecimento.

Quero começar por agradecer à Professora Teresa Duarte, na qualidade de orientadora, pela transmissão de todos os conhecimentos científicos relacionados com este projeto tão interessante, assim como por todo o esforço, dedicação e empenho que demonstrou, no sentido de enriquecer o máximo possível este trabalho. Gostaria também de realçar o apoio, amizade, simpatia e disponibilidade que demonstrou, facilitando a realização deste trabalho.

À Professora Paula Robalo, na qualidade de orientadora, por ter aceite, fora de tempo, ser minha orientadora neste trabalho e pela ajuda prestada na discussão de resultados interessantes e pouco habituais.

À Doutora Vânia André, gostaria de agradecer por todos os conhecimentos transmitidos, por toda a paciência e disponibilidade demonstrada, e pela sua amizade e companheirismo incondicional.

À Professora Fátima Minas da Piedade e ao Professor João Luís Ferreira da Silva, quero agradecer toda a disponibilidade demonstrada e todos os conselhos e sugestões manifestados ao longo do trabalho, no sentido do seu enriquecimento.

Ao Doutor Auguste Fernandes, quero agradecer todos os conhecimentos, apoio e disponibilidade na elaboração de espectros de infravermelho de vários compostos.

Não poderia deixar de fazer um agradecimento especial às minhas colegas e amigas Sílvia Quaresma e Inês Martins, que, durante este ano, partilharam comigo diariamente esta jornada e que foram uma peça fundamental na realização deste trabalho, com todo o apoio, companheirismo e espírito de equipa criado. Quero ainda agradecer a todos os colegas do Laboratório de Organometálica (Clara Gomes, Sónia Barroso, Luís Alves, Filipe Madeira, Patrícia Lopes, Tiago Cruz, Joselaine Gomes, Sara Aguiar e Cláudia Figueira) por todos os momentos de lazer, boa disposição e apoio.

A todos os amigos que fazem parte da minha vida, e em especial à Ana Filipa Fernandes, por toda a amizade, compreensão, apoio, força e distração proporcionada de modo a tornar mais brando este ano de trabalho intenso.

Ao meu namorado Luís Carlos Silva, por toda a compreensão, paciência, amizade e apoio que sempre demonstrou, estando sempre presente e ajudando sempre que possível.

Finalmente, mas por isso não menos importante, quero agradecer a toda a minha família que sempre me apoiou ao longo de todo o meu percurso académico. Em especial à minha irmã Joana por ser a melhor irmã do mundo, e por toda a amizade demonstrada ao

longo de todos estes anos. Um agradecimento enorme e muito especial aos meus pais que sempre estiveram presentes, sempre me apoiaram e incentivaram a alcançar os meus objetivos e me mostraram que com esforço e dedicação tudo se consegue.

Marta Sofia Pranto Martins

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	iii
Agradecimentos	v
Índice	vii
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	xiii
Abreviaturas e Símbolos	xv
1. Introdução.....	1
1.1 Princípios Farmacologicamente Ativos (PFAs).....	3
1.2 Polimorfismo em Fármacos	5
1.3 Redes Metal-Orgânicas (RMOs) e Redes Metal-Orgânicas com Aplicações Biomédicas (BioRMOs)	8
1.3.1 Redes Metal-Orgânicas	8
1.3.2 Coordenação de Moléculas Farmacêuticas (Metalofármacos e PFAs Coordenados a Metais).....	10
1.3.3 RMOs com Aplicações Biomédicas	11
1.4 Síntese e Caracterização no Estado sólido	14
1.4.1 Métodos Solvotérmicos e de Moagem	14
1.4.2 Caracterização.....	16
1.4.2.1 Cristalografia: Difração de Raios-X	17
1.4.2.2 Fundamentos do Estado Cristalino	17
1.4.2.3 Raios-X.....	19
1.4.2.4 Leis Gerais de Difração.....	20
1.4.2.5 Difração de Raios-X de Pós.....	21
1.4.2.6 Difração de Raios-X de Monocristal	22
1.4.2.7 Outras Técnicas de Caracterização	24
Nota Prévia.....	27
2. Desenvolvimento de RMOs de Dapsona	31
2.1 Introdução	33
2.2. Parte Experimental.....	34
2.2.1 Síntese	34
2.2.2 Caracterização.....	37
2.3 Apresentação e Discussão de Resultados	37
2.3.1 Caracterização Estrutural por DRXP	38
2.4 Conclusões	44

3.	Desenvolvimento de RMOs de Ácido Nalidíxico	45
3.1	Introdução	47
3.2.	Parte Experimental.....	48
3.2.1	Síntese	48
3.2.2	Caracterização.....	56
3.3	Apresentação e Discussão de Resultados	59
3.3.1	Caracterização Estrutural por DRXP.....	59
3.3.2	Caracterização Estrutural e Térmica do Composto de Coordenação de Ácido Nalidíxico a Morfolina – Sal Molecular	72
3.3.3	Caracterização Estrutural e Térmica do Composto de Coordenação de Ácido Nalidíxico a Zinco.....	77
3.4	Conclusões	80
4.	Desenvolvimento de RMOs de Ácido Azelaico	81
4.1	Introdução	83
4.2	Parte Experimental.....	85
4.2.1	Síntese	85
4.2.2	Caracterização.....	89
4.3	Apresentação e Discussão de Resultados	90
4.3.1	Caracterização Estrutural por DRXP.....	91
4.3.2	Caracterização Estrutural por DRXMC.....	94
4.4	Conclusões	96
5.	Polimorfo do Ácido Azelaico	97
5.1	Introdução	99
5.2.	Parte Experimental.....	99
5.2.1	Síntese	99
5.2.2	Caracterização.....	100
5.3	Apresentação e Discussão de Resultados	102
5.3.1	Caracterização Estrutural por DRXP.....	102
5.3.2	Caracterização Estrutural por DRXMC.....	103
5.3.3	Caracterização Térmica	106
5.4	Conclusões	110
	Conclusões Gerais e Perspetivas Futuras	111
	Referências Bibliográficas	115
	Anexos	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Gama de possíveis formas cristalinas para um PFA: (a) PFA puro; (b) polimorfo do PFA puro; (c) e (d) hidrato/solvato do PFA; (e) sal do PFA; (f) co-cristal farmacêutico. Os sais e co-cristais podem também formar os respetivos polimorfos, hidratos e solvatos (adaptado de <i>Shan, N., 2008</i>).....	4
Figura 1.2 Exemplo representativo de polimorfismo, onde (a) e (b) consistem em diferentes arranjos estruturais demonstrados pelas diferentes formas da célula unitária (representado a preto).....	5
Figura 1.3 Fotomicrografias dos seis polimorfos de ROY 5-XIII, mostrando as diferentes cores (R = vermelho, Y = amarelo e O = laranja) e morfologias (P = placas e N = agulhas) (adaptado de <i>Yu, L., 2000</i>).....	6
Figura 1.4 (a) Estrutura do ritonavir e (b) fotografias das duas formas obtidas.....	8
Figura 1.5 Construção de uma rede metalo-orgânica (adaptado de <i>Keskin S., 2011</i>).....	9
Figura 1.6 Fragmentos da estrutura cristalina de complexos, envolvendo nitrato de prata e o antibiótico ácido 4-aminosalicílico: (a) polímero de coordenação do monohidrato 1D e (b) folha 2D do composto anidro.....	11
Figura 1.7 (a) Estrutura do CPO-27 (Mg), em que o magnésio está representado a azul e os átomos de carbonos a preto; (b) estrutura do MIL-100 (Fe) em que o ferro está representado a cor-de-laranja e os átomos de carbono a preto.....	12
Figura 1.8 Estrutura do BioMIL-1, onde é possível observar ferro octaédrico (laranja), oxigénio (vermelho), carbono (cinzento) e nitrogénio (azul).....	13
Figura 1.9 Esquema da formação de um BioRMO (BioMIL-1), construído a partir de um ligando bioativo e a sua entrega. Aqui, a molécula bioativa é o ácido nicotínico. Os átomos de ferro, oxigénio, nitrogénio e carbono estão identificados a laranja. Vermelho, cinzento e preto, respetivamente (adaptado de <i>Horcajada, P., 2011</i>).....	14
Figura 1.10 Equipamento para a realização de sínteses solvotérmicas: (a) estufa e (b) reatores.....	15
Figura 1.11 Esquema representativo do processo de síntese de dois reagentes sólidos e a estratégia para a obtenção de cristais únicos por recristalização (adaptado de <i>Braga, D., 2012</i>).....	15
Figura 1.12 (a) Almofariz de ágata e pilão e (b) moinho de bolas com reatores.....	16
Figura 1.13 Célula unitária tridimensional.....	18
Figura 1.14 Esquema de montagem experimental relativa à técnica de difração de raios-X. ...	19
Figura 1.15 Condições para a difração de Bragg numa família de planos espaçados de uma distância d	21
Figura 1.16 (a) Exemplo de equipamento de difração de raios-X de pós; (b) exemplo de porta-amostras.....	22
Figura 1.17 Fluxograma dos passos envolvidos na determinação de estruturas cristalinas por DRXMC (adaptado de <i>Clegg, W., 1998</i>).....	23
Figura 1.18 (a) Exemplo de equipamento de difração de raios-X de Monocristal; (b) exemplo de <i>loop</i> com monocristal.....	24
Figura 1.19 Exemplo de equipamento de calorimetria diferencial de varrimento.....	25
Figura 1.20 Exemplo de equipamento de análise termogravimétrica.....	26
Figura 1.21 Exemplo de equipamento de microscopia de placa quente.....	26
Figura 2.1 Estrutura da Dapsona.....	33
Figura 2.2 Esquema resumo das sínteses efetuadas com dapsona: ocorrência de reação (verde) e não ocorrência de reação (vermelho).....	37
Figura 2.3 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>DAP 1</i> e (b) <i>DAP 2</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $ZnCl_2$	38
Figura 2.4 Composto obtido para as sínteses <i>DAP 1</i> e <i>DAP 2</i>	38

Figura 2.5 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>DAP 8</i> e (b) <i>DAP 9</i> , comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	40
Figura 2.6 Compostos obtidos para as sínteses <i>DAP 8</i> e <i>DAP 9</i> : (a) produto final após a moagem e (b) produto final depois da exposição ao ar.	40
Figura 2.7 Padrão de difração de pós obtido, depois de exposição ao ar, para (a) <i>DAP 8</i> e (b) <i>DAP 9</i> , comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	40
Figura 2.8 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>DAP 10</i> , comparado com (b) <i>DAP 8</i> e com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	41
Figura 2.9 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>DAP 12</i> , (b) <i>DAP 13</i> e (c) <i>DAP 14</i> , comparados com o difractograma teórico simulado para (d) dapsona.	42
Figura 2.10 Composto obtido para a síntese <i>DAP 12</i> .	42
Figura 2.11 Padrão de difração de pós obtido para <i>DAP 16</i> ao fim de (a) 20 minutos de moagem e (b) 50 minutos moagem, comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$.	43
Figura 2.12 Padrão de difração de pós obtido para <i>DAP 17</i> ao fim de (a) 20 minutos e (b) 50 minutos de moagem, comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	43
Figura 2.13 Comparação dos padrões de difração de pós obtidos para (a) <i>DAP 16</i> e (b) <i>DAP 17</i> .	43
Figura 3.1 Estrutura do Ácido Nalidíxico	47
Figura 3.2 Esquema resumo das sínteses efetuadas com ácido nalidíxico: ocorrência de reação (verde) e não ocorrência de reação (vermelho).	59
Figura 3.3 Sal molecular obtido por síntese mecanoquímica (moinho de bolas), através da coordenação de ácido nalidíxico a morfolina.	60
Figura 3.4 Padrão de difração de pós obtido para <i>SAL 1</i> , com um tempo de moagem de (a) 5 minutos e (b) 15 minutos, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) sal molecular e (d) ácido nalidíxico.	60
Figura 3.5 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>NALIDX 1</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) ácido nalidíxico e (c) $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.	61
Figura 3.6 Padrão de difração de pós obtido para <i>NALIDX 2</i> com um tempo de moagem de (a) 30 minutos, (b) 15 minutos e (c) 10 minutos, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (d) ácido nalidíxico e (e) $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.	61
Figura 3.7 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>NALIDX 1</i> , (b) <i>NALIDX 2</i> e (c) <i>NALIDX 3</i> .	62
Figura 3.8 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>NALIDX 4</i> , (b) <i>NALIDX 5</i> e (c) <i>NALIDX 10</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (e) ácido nalidíxico e (f) $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.	63
Figura 3.9 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>NALIDX 12</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) ácido nalidíxico e (c) $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	64
Figura 3.10 Padrão de difração de pós obtido para a reação de ácido nalidíxico e (a) $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (<i>NALIDX 12</i>) ou (b) $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (<i>NALIDX 1</i>), em comparação com o difractograma teórico simulado para (c) ácido nalidíxico.	64
Figura 3.11 Padrão de difração de pós obtido para a reação (a) <i>NALIDX 12</i> e (b) <i>NALIDX 14</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) ácido nalidíxico e (d) $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	65
Figura 3.12 Composto final obtido para a síntese <i>NALIDX 15</i> .	66
Figura 3.13 Padrão de difração de pós obtido para as reações (a) <i>NALIDX 15</i> , (b) <i>SAL 1</i> , (c) <i>NALIDX 14</i> e (d) <i>NALIDX 12</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (e) ácido nalidíxico e (f) $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	66
Figura 3.14 Padrão de difração de pós obtido para as reações (a) <i>NALIDX 39</i> e (b) <i>NALIDX 40</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) ácido nalidíxico e (d) ZnCl_2 .	68

Figura 3.15 Padrão de difração de pós obtido para a reação <i>NALIDX 42</i> (a) após sair do moinho de bolas, (b) após 24 horas de exposição ao ar e (c) após 36 horas de exposição ao ar, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (d) ácido nalidíxico e (e) $ZnCl_2$	69
Figura 3.16 Padrão de difração de pós obtido para a reação <i>NALIDX 43</i> , quando sujeita a uma humidade de (a) 75%, (b) 50 % (humidade do laboratório – <i>NALIDX 42</i>) e (c) 10%, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (d) ácido nalidíxico e (e) $ZnCl_2$.	70
Figura 3.17 Padrão de difração de pós obtido para as reações (a) <i>NALIDX 45</i> , (b) sal molecular e (c) <i>NALIDX 42</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (d) ácido nalidíxico e (e) $ZnCl_2$	70
Figura 3.18 (a) Líquido transparente resultante da síntese <i>NALIDX 47</i> ; (b) Aglomerado cristalino da síntese <i>NALIDX 47</i>	71
Figura 3.19 Padrão de difração de pós obtido para as reações (a) <i>NALIDX 59</i> e (b) <i>NALIDX 60</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) ácido nalidíxico e (c) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$	72
Figura 3.20 Composição da unidade assimétrica (<i>SAL 1</i>), apresentando uma molécula de ácido nalidíxico, uma molécula de morfolina e duas moléculas de água: (amarelo) carbono, (vermelho) oxigénio, (verde) azoto e (branco) hidrogénio.	72
Figura 3.21 Empacotamento cristalino do sal molecular hidratado ácido nalidíxico:morfolina, visto ao longo de <i>b</i> , evidenciando as interações existentes que permitem a formação dos sintões $R54(10)$, $R12(6)$ e $R42(8)$	74
Figura 3.22 Padrão de difração de pós obtido para o sal molecular ácido nalidíxico:morfolina através (a) de MAS num moinho de bolas, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) sal molecular e (c) ácido nalidíxico.	75
Figura 3.23 Espectro de IV do sal molecular hidratado ácido nalidíxico:morfolina, com a respetiva atribuição das bandas típicas dos grupos funcionais presentes em cada molécula. .	76
Figura 3.24 CDV e ATG para o sal molecular ácido nalidíxico:morfolina.	76
Figura 3.25 Composição da unidade assimétrica, apresentando um composto de coordenação entre o ácido nalidíxico e o zinco, uma molécula de $ZnCl_4$ e uma molécula de água: (amarelo) carbono, (vermelho) oxigénio, (verde) azoto, (branco) hidrogénio, (azul) zinco e (rosa) cloro.....	77
Figura 3.26 Empacotamento cristalino do complexo ácido nalidíxico:Zn, visto ao longo de <i>b</i> ..	78
Figura 3.27 Padrão de difração de pós obtido para o complexo ácido nalidíxico:Zn através (a) de síntese por solução, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) complexo ácido nalidíxico:Zn, (c) ácido nalidíxico e (d) $ZnCl_2$	79
Figura 3.28 Espectro de IV do complexo ácido nalidíxico:Zn, com a respetiva atribuição das bandas típicas dos grupos funcionais presentes no complexo.....	79
Figura 4.1 Estrutura do Ácido Azelaico.	83
Figura 4.2 Esquema resumo das sínteses efetuadas com ácido azelaico: ocorrência de reação (verde) e não ocorrência de reação (vermelho).	91
Figura 4.3 Padrão de difração de pós obtido para <i>AZELAC 1</i> (a) por MP e (b) por MAS, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) ácido azelaico e (d) $CuCl_2$	92
Figura 4.4 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>AZELAC 4</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) ácido azelaico e (c) $CuCl_2$	92
Figura 4.5 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>AZELAC 3</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) ácido azelaico, (c) $CuCl_2$ e (d) 4,4'-bipiridina.	93
Figura 4.6 Padrão de difração de pós obtido para <i>AZELAC 24</i> (a) por MP e (b) por MAS, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) ácido azelaico e (c) $ZnCl_2$	94
Figura 4.7 Padrão de difração de pós obtido para (a) <i>AZELAC 29</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) <i>AZELAC 29</i> , (c) ácido azelaico, (d) 4,4'-bipiridina e (e) $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	95
Figura 4.8 Diagrama de empacotamento do polímero <i>AZELAC 29</i> : (azul) zinco, (amarelo) carbono, (vermelho) oxigénio, (verde) azoto.	95

Figura 5.1 Padrão de difração de pós obtido para <i>POLI AZELAC 1</i> (a) por MAS manual e (b) por solução, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para o ácido azelaico (c) forma β e (d) forma α	102
Figura 5.2 Padrão de difração de pós obtidos por recristalização para (a) <i>POLI AZELAC 2</i> , (b) <i>POLI AZELAC 3</i> e (c) <i>POLI AZELAC 4</i> , em comparação com os difractogramas teóricos simulados para o ácido azelaico (d) forma β e (e) forma α	103
Figura 5.3 Padrão de difração de pós obtidos para <i>POLI AZELAC 5</i> com (a) arrefecimento lento e (b) arrefecimento rápido, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para o ácido azelaico (c) forma β e (d) forma α	103
Figura 5.4 Diferentes morfologias dos cristais de (a) forma γ (α) e (b) forma β	104
Figura 5.5 (a) Representação do empacotamento cristalino da forma γ (α) do ácido azelaico, ao longo de b , evidenciando as interações estabelecidas entre as moléculas de ácido azelaico formando sintões R22(8). Representação dos planos onde estão inseridos (b) sintões consecutivos na mesma cadeia e (c) sintões das cadeias adjacentes.	104
Figura 5.6 (a) Representação do empacotamento cristalino da forma β do ácido azelaico, ao longo de b . Representação dos planos onde estão inseridos (b) sintões consecutivos na mesma cadeia e (c) sintões das cadeias adjacentes.....	105
Figura 5.7 CDV para a forma γ (α) do ácido azelaico, com uma velocidade de aquecimento de 5 °C.min ⁻¹ : (azul) primeiro ciclo de aquecimento, (rosa) segundo ciclo de aquecimento e (verde) ciclo de arrefecimento.....	106
Figura 5.8 (a) CDV para a forma β do ácido azelaico, com uma velocidade de aquecimento de.....	107
Figura 5.9 Imagens de MPQ obtidas a diferentes temperaturas do cristal da forma γ (α) de ácido azelaico a (a) 25,0 °C, (b) 106, 9 °C – início do ponto de fusão, e (c) 107,5 °C – ponto de fusão.....	107
Figura 5.10 Padrão de difração de pós obtido para ácido azelaico forma β a diferentes temperaturas: (a) 30 °C, (b) 50 °C, (c) 60 °C, (d) 70 °C, (e) 90 °C, (f) 95 °C, e, após o aquecimento, (g) 70 °C, (h) 50 °C e (i) 30 °C, em comparação com o difractograma teórico simulado para (j) forma β do ácido azelaico.	108
Figura 5.11 Superfícies de Hirshfeld para as formas polimórficas α , β e γ (α) do ácido azelaico.	108

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1 Sistemas cristalinos.....	18
Tabela 2.1 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a zinco.	35
Tabela 2.2 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de dapsona a cobalto.....	35
Tabela 2.3 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de dapsona a cobre.	35
Tabela 2.4 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a níquel. ...	36
Tabela 2.5 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a ferro.	36
Tabela 2.6 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a magnésio.	36
Tabela 2.7 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de dapsona a cálcio.	37
Tabela 3.1 Tabela resumo da síntese efetuada na obtenção do sal molecular ácido nalidíxico:morfolina.....	48
Tabela 3.2 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação do ácido nalidíxico a manganês.....	50
Tabela 3.3 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a magnésio.	51
Tabela 3.4 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a cálcio.	52
Tabela 3.5 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a ferro.	53
Tabela 3.6 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a zinco.	54
Tabela 3.7 Tabela resumos das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a cobre.....	55
Tabela 3.8 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a bismuto.	56
Tabela 3.9 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese <i>SAL 1</i>	57
Tabela 3.10 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese <i>NALIDX 47</i>	58
Tabela 3.11 Distâncias das ligações de hidrogénio e ângulos para o sal molecular hidratado ácido nalidíxico:morfolina.	75
Tabela 4.1 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a cobre.....	86
Tabela 4.2 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a zinco.	87
Tabela 4.3 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de ácido azelaico a níquel.....	88
Tabela 4.4 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de ácido azelaico a ferro..	89
Tabela 4.5 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a cobalto.	89
Tabela 4.6 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese <i>AZELAC 29</i>	90
Tabela 5.1 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a obtenção do polimorfo do ácido azelaico.	100
Tabela 5.2 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese <i>POLI AZELAC 5</i> (forma γ).....	101
Tabela 5.3 Geometrias das ligações de hidrogénio para a forma cristalina γ (α), para as diferentes temperaturas de recolha.....	105
Tabela 5.4 Resultados obtidos através de simulação de Dinâmica Molecular (DM), modelo <i>b</i>	109

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

PFA	Princípio Farmacologicamente Ativo
FDA	Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (<i>Food and Drug Administration</i>)
RMO	Rede Metalo-Orgânicas
BioRMO	Rede Metalo-Orgânica com Aplicação Biomédica
UCP	Unidade de Construção Primária
CPO	Polímero de Coordenação de Oslo
MIL	Material do Instituto Lavoisier
MP	Mistura Pura
MAS	Moagem Assistida por Solvente
DRX	Difração de raios-X
DRXP	Difração de raios-X de Pós
DRXP-VT	Difração de raios-X de Pós com Variação de Temperatura
DRXMC	Difração de raios-X de Monocristal
IV	Espectroscopia de Infravermelho
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
CDV	Calorimetria Diferencial de Varrimento
ATG	Análise Termogravimétrica
MPQ	Microscopia de Placa Quente
THF	Tetrahidrofurano
DMF	Dimetilformamida
EtOH	Etanol
bpdch₂	Ácido 2,2'-bipiridina-5,5'-dicarboxílico
ESRF	<i>European Synchrotron Radiation Facility</i>
a, b, c	Comprimentos axiais da célula unitária
α, β, γ	Ângulos interaxiais entre <i>b</i> e <i>c</i> , <i>a</i> e <i>c</i> e <i>a</i> e <i>b</i> , respetivamente
λ	Comprimento de onda
<i>n</i>	Número inteiro (ordem do padrão de difração, $n=1, 2, 3, \dots$)
<i>d</i>	Distância entre os planos no cristal
θ	Ângulo complementar ao ângulo de incidência

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 Princípios Farmacologicamente Ativos (PFAs)

A procura de novas formas cristalinas é um dos tópicos mais atuais e dos mais desafiantes da química do estado sólido, com importante impacto nas características físico-químicas, desempenho, produção, *marketing* e proteção da propriedade intelectual de materiais moleculares em várias áreas científicas, com especial ênfase no desenvolvimento de princípios farmacologicamente ativos (PFAs).¹⁻³ Um PFA é definido pela Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (FDA – *Food and Drug Administration*) como “qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser usada no fabrico de um medicamento e que, quando utilizado na produção de um medicamento, torna-se um ingrediente ativo, em relação ao medicamento. Tais substâncias destinam-se a fornecer uma atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças ou para afetar a estrutura e função do corpo.”

Em termos de valor intrínseco, os princípios farmacologicamente ativos estão entre os materiais mais valiosos do planeta.

A forma de doseamento de um medicamento é composta, tradicionalmente, por dois constituintes: o PFA, que corresponde ao fármaco propriamente dito, e um excipiente (ou mistura de excipientes), que corresponde à matriz do comprimido, ou a solução em que o PFA está suspenso, ou outro material que seja farmacologicamente inerte.⁴

Os PFAs são frequentemente desenvolvidos, comercializados e administrados ao paciente no estado sólido, como parte de uma forma sólida de doseamento (comprimidos, cápsulas, entre outros), uma vez que fornecem uma forma de armazenamento de um medicamento conveniente, compacta e, geralmente, estável. Deste modo, compreender e controlar a química de estado sólido dos PFAs torna-se um aspeto de relevo em todo o processo de desenvolvimento de fármacos.^{5, 6}

Os sólidos farmacêuticos podem ser classificados como sólidos cristalinos, os quais possuem arranjos regulares das moléculas que se repetem em três dimensões, ou sólidos amorfos, que carecem de ordem de longo alcance. Estas diferenças na periodicidade de longo alcance das moléculas resultam numa diferença substancial das propriedades físicas e químicas dos cristais e dos sólidos amorfos. A forma sólida preferencial é, geralmente, a forma cristalina termodinamicamente estável do composto, devido à sua relativa facilidade de isolamento, à separação de impurezas inerentes ao processo de cristalização e à estabilidade físico-química dependente do empacotamento cristalino. Sabendo que a solubilidade, a velocidade de dissolução e a solubilidade intrínseca dos PFAs são variáveis e podem influenciar fortemente a biodisponibilidade, é da maior importância encontrar novas formas que superem problemas relacionados com estas propriedades.^{4, 5, 7, 8}

Desta forma, estão a ser investigadas a possível preparação de novas formas sólidas alternativas, como, por exemplo, sais, uma estratégia comum para melhorar a biodisponibilidade.⁵

Os PFAs podem existir numa variedade de diferentes formas sólidas, incluindo polimorfos,⁹⁻¹¹ solvatos,^{12, 13} hidratos,¹⁴ sais,¹² co-cristais^{11, 15, 16} e sólidos amorfos (Figura 1.1). Cada forma apresenta propriedades físico-químicas únicas que podem influenciar profundamente a pureza no fabrico, a estabilidade térmica, a higroscopia, a morfologia, a solubilidade e outras características de desempenho do fármaco, e logo a sua biodisponibilidade. É também importante notar que as propriedades desejadas podem variar de acordo com cada um dos modos de administração (via oral, pulmonar, parentérica, transdérmica, entre outras), de tal modo que a forma sólida pode ser diferente para cada forma de doseamento otimizada. A diversidade destas formas farmacêuticas no estado sólido baseia-se numa enorme variedade de interações não covalentes, que permitem o controlo de estabilidade química, dissolução, solubilidade e, em alguns casos, da biodisponibilidade do PFA. Posto isto, a escolha e *design* de formas farmacêuticas sólidas são muito importantes para o desenvolvimento, com sucesso, de fármacos.^{5-7, 17}

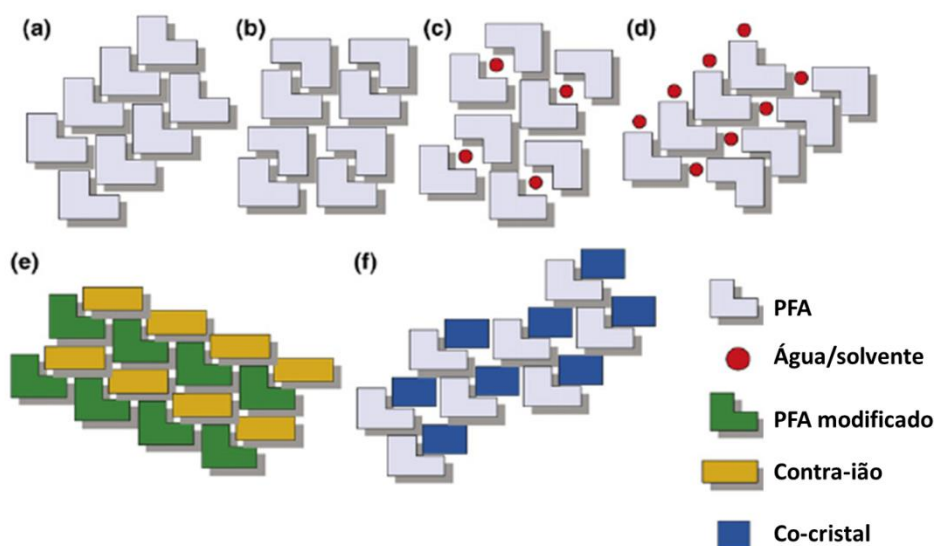


Figura 1.1 Gama de possíveis formas cristalinas para um PFA: **(a)** PFA puro; **(b)** polimorfo do PFA puro; **(c)** e **(d)** hidrato/solvato do PFA; **(e)** sal do PFA; **(f)** co-cristal farmacêutico. Os sais e co-cristais podem também formar os respetivos polimorfos, hidratos e solvatos (adaptado de *Shan, N., 2008*).⁸

O arranjo das moléculas no cristal determina as suas propriedades físicas e, em certos casos, as suas propriedades químicas, podendo estas afetar o desempenho dos fármacos sólidos.⁷

Os PFAs representam um desafio particularmente importante para a engenharia de cristais, por serem inerentemente predispostos para a auto-organização, em função da presença de um ou mais grupos supramoleculares exo-funcionais. Contudo, o empacotamento cristalino do PFA tende a ser ainda menos previsível do que a de outros compostos orgânicos, visto que, muitas vezes, têm múltiplos caminhos para a auto-organização e, portanto, encontram-se predispostos a apresentar polimorfos.¹³

1.2 Polimorfismo em Fármacos

Polimorfismo (do grego: *poly* = muitas, *morph* = forma) especifica a diversidade de formas existentes na Natureza. De acordo com o *Oxford English Dictionary*, o termo foi utilizado, pela primeira vez, em 1656, estando relacionado com a moda. Em cristalografia, o termo terá começado a ser utilizado, entre 1822 e 1823, por Mitscherlich, que reconheceu diferentes estruturas cristalinas do mesmo composto numa série de sais de fosfato e de arsénio.¹⁸ Em 1965, McCrone apresentou uma definição para polimorfismo, que tem vindo a ser aplicada em Química do estado sólido: “uma fase sólida cristalina de um dado composto resultante da possibilidade de existirem, pelo menos, dois arranjos diferentes de moléculas desse composto no estado sólido”.^{4, 18, 19} Na Figura 1.2 encontra-se representado um esquema representativo de polimorfismo.



Figura 1.2 Exemplo representativo de polimorfismo, onde **(a)** e **(b)** consistem em diferentes arranjos estruturais demonstrados pelas diferentes formas da célula unitária (representado a preto).²⁰

A definição de McCrone é, particularmente apropriada no contexto de fármacos, visto que os PFAs contêm um elevado número de grupos funcionais, os quais promovem múltiplos modos de auto-organização e aumentam a possibilidade de rearranjo supramolecular. Estas características, em conjunto com a flexibilidade conformacional, são as forças motrizes primárias para a existência de polimorfismo em sólidos. Esta é a razão fundamental pela qual se encontra há muito documentado que os PFAs podem existir em várias formas polimórficas, solvatadas e/ou hidratadas.^{4, 19}

Para moléculas flexíveis, McCrone definiu também a noção de polimorfos conformacionais,^{4, 19} em que a molécula pode adotar diferentes conformações em diferentes estruturas cristalinas.

Alguns aspetos adicionais da definição de polimorfismo são também de salientar, visto o polimorfismo envolver diferentes estados de matéria com propriedades potencialmente diferentes. Os debates sobre as definições deste fenómeno têm-se centrado, alternativamente, nas diferenças termodinâmicas, estruturais ou noutras propriedades físicas.¹⁸

Por outro lado, a definição de McCrone foi simplificada, em 1969, por Rosenstein e Lamy: “quando a substância pode existir em mais do que um estado cristalino, diz-se que apresenta polimorfismo”. Tal definição simplificada foi, aparentemente, adotada por vários autores, tendo gerado diversas confusões entre o conceito de rede cristalina e de estrutura cristalina.¹⁸

Surgiram, de igual modo, debates sobre as semelhanças e diferenças entre os termos alotropia e polimorfismo.²¹ Alotropia foi, originalmente, introduzido, em 1844, por Berzelius,²²

para descrever a existência de diferentes estruturas cristalinas de elementos (exemplo são as formas alotrópicas de carbono, diamante, grafite, fulereno), por oposição à existência de diferentes estruturas cristalinas de compostos. Findlay,²³ em 1951, opôs-se à utilização destes dois termos por considerar serem essencialmente o mesmo fenómeno, e propôs que se abandonasse o termo polimorfismo e se adotasse o termo alotropismo, para descrever o fenómeno em geral. Embora a linguagem da química esteja em constante desenvolvimento, a definição de McCrone tem resistido ao teste do tempo e é aquela que é mais reconhecida e utilizada em diversas áreas científicas, pelo que será a seguida neste trabalho.¹⁸

Importância Comercial e Industrial do Polimorfismo

O polimorfismo desempenha um importante papel em várias aplicações industriais e comerciais, devido à variação nas propriedades associadas às diferenças de estrutura. Se dois polimorfos exibem as mesmas propriedades desejadas para uma determinada especificação de um determinado produto, então não será necessário ter nenhuma preocupação sobre qual dos polimorfos (ou mistura de polimorfos) está a ser utilizado. Mas, pelo contrário, existem situações em que o resultado é diferente, consoante o polimorfo utilizado.¹⁸ É o caso, por exemplo, do composto ROY 5-XII, que apresenta seis polimorfos, todos eles obtidos a temperatura ambiente, sendo facilmente distinguidos pelas suas cores e morfologias, como se pode verificar na Figura 1.3.²⁴

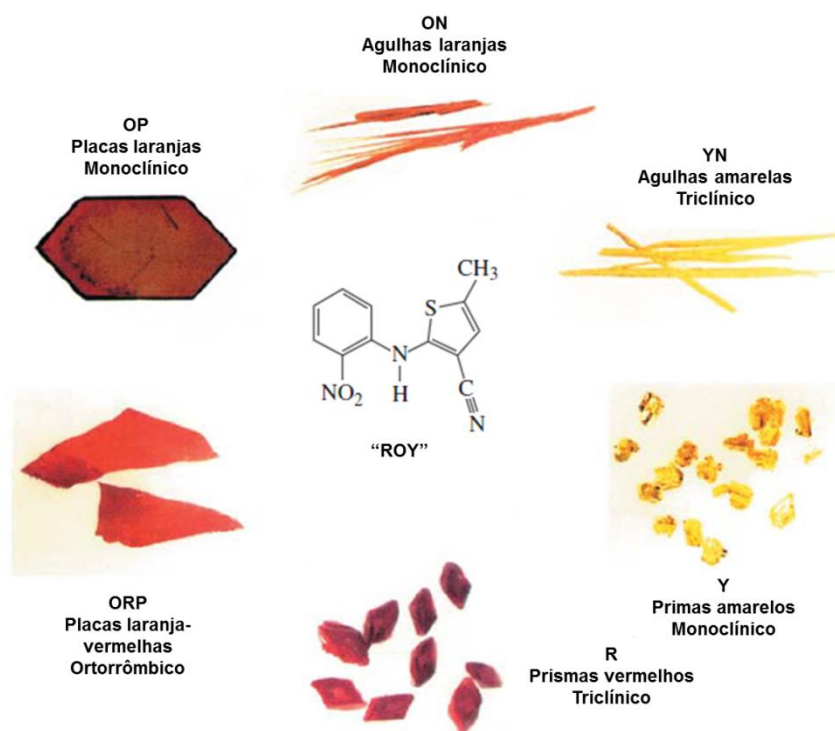


Figura 1.3 Fotomicrografias dos seis polimorfos de ROY 5-XIII, mostrando as diferentes cores (R = vermelho, Y = amarelo e O = laranja) e morfologias (P = placas e N = agulhas) (adaptado de Yu, L., 2000).²⁴

Tal como referenciado por Bavin, em 1989,²⁵ a descoberta, acidental ou não, de polimorfos é encarada como uma oportunidade e não como um problema. O autor refere-se à possibilidade de um aumento no número de registo de patentes, que mantém uma enorme competitividade no conhecimento e formulação de “novos” PFAs que podem levar ao desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos.¹⁸

A importância do polimorfismo na cristalização de compostos orgânicos é amplamente reconhecida no seio das comunidades industrial e académica, em particular, no sector farmacêutico. Neste sector, dois polimorfos do mesmo composto podem apresentar diferentes propriedades, tais como solubilidade, pontos de fusão, densidade, dureza ou cor, e podem ter diferentes propriedades que possam afetar e interferir com a capacidade de processamento e desempenho dos fármacos.²⁶

Ocorrência e Importância do Polimorfismo em Fármacos

A crescente consciencialização da importância da existência de polimorfismo é mais evidente no domínio da Química Farmacêutica. O desenvolvimento de um novo medicamento, partindo de um PFA promissor até chegar a um produto comercializado, é um processo demorado e dispendioso, com uma probabilidade de sucesso estimada de 1 em 10 000. As rigorosas exigências no controlo de qualidade e as implicações das propriedades intelectuais da indústria farmacêutica levam a investigações aprofundadas e intensivas da formação e das propriedades de substâncias sólidas destinadas ao uso em formulações farmacêuticas, tanto princípios ativos como excipientes. Estes esforços estendem-se, muitas vezes, por longos períodos de tempo e com diversas variáveis experimentais e ambientais (mudanças de temperatura, pressão e humidade relativa do ar durante os processos de secagem, granulação, moagem, compressão e armazenamento), podendo-se criar condições que levam ao aparecimento de formas polimórficas.^{18, 26}

A importância do polimorfismo na indústria farmacêutica terá adquirido maior visibilidade com o fármaco ritonavir. Comercialmente vendido como norvir, é utilizado como inibidor da protease responsável pelo vírus da imunodeficiência humana que, uma vez manifestado, causa a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Visto este composto não ser biodisponível a partir do estado sólido, as duas formulações disponíveis (cápsulas líquidas e semi-sólidas orais) continham ritonavir em soluções básicas de etanol/água. Apenas uma forma cristalina de ritonavir foi identificada durante o desenvolvimento do composto (forma I).²⁷ Após cerca de dois anos no mercado, muitos lotes do produto final começaram a falhar o teste de dissolução e um novo polimorfo termodinamicamente mais estável (forma II) começou a precipitar do produto semi-sólido formulado. Este provou ter menor solubilidade com uma biodisponibilidade muito reduzida, pelo que o fármaco foi retirado do mercado até que uma nova formulação de cápsula de gel (ou seja, uma “solução”) pudesse ser desenvolvida (Figura 1.4).^{18, 28}

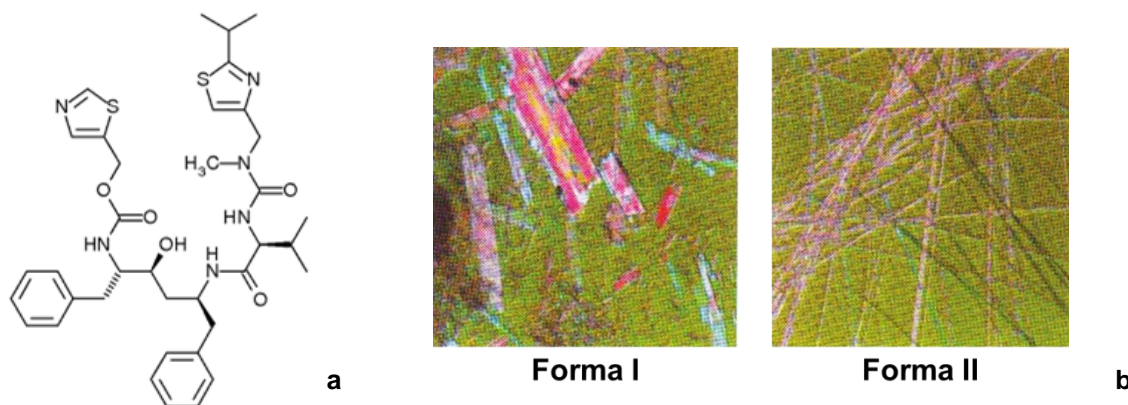


Figura 1.4 (a) Estrutura do ritonavir e (b) fotografias das duas formas obtidas.²⁸

As propriedades de dissolução e a solubilidade são, frequentemente, fatores cruciais para a escolha da forma cristalina no processo de formulação de um medicamento. De um modo geral, estes dois fatores desempenham um papel importante na determinação da biodisponibilidade da substância, podendo apresentar implicações para a administração de dosagens corretas. A absorção fisiológica de uma forma de dosagem sólida envolve, geralmente, a dissolução do sólido no estômago e a taxa e extensão de dissolução que é, muitas vezes, um passo determinante no processo de absorção global. Uma vez que diferentes formas cristalinas podem exibir diferentes cinéticas de dissolução, estas propriedades são, habitualmente, estudadas em grande detalhe por qualquer outra substância ativa, polimórfica ou não, e claramente a caracterização das substâncias polimórficas é ainda mais crítica.^{18, 26}

1.3 Redes Metal-Orgânicas (RMOs) e Redes Metal-Orgânicas com Aplicações Biomédicas (BioRMOs)

1.3.1 Redes Metal-Orgânicas

As redes metal-orgânicas (RMOs), conhecidas também como polímeros de coordenação, redes de coordenação porosas ou materiais híbridos (orgânicos-inorgânicos), são compostos cristalinos de coordenação, nos quais os centros metálicos, constituídos por átomos metálicos ou por aglomerados de metais, estão ligados por via de moléculas orgânicas (ligandos), que possuem dois ou mais grupos funcionais com capacidade de coordenar, promovendo a formação de compostos poliméricos altamente organizados, constituindo, normalmente, redes multidimensionais (Figura 1.5).²⁹⁻³²

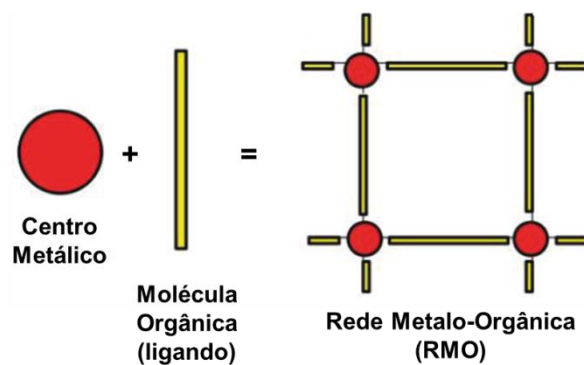


Figura 1.5 Construção de uma rede metalo-orgânica (adaptado de Keskin S., 2011).³³

Estes compostos apresentam uma elevada porosidade (até 90% de volume livre), baixas densidades ($0.2 - 1 \text{ g/cm}^3$) e elevadas áreas de superfície ($500 - 4500 \text{ m}^2/\text{g}$), que, dada a enorme variabilidade dos componentes orgânicos e inorgânicos das suas estruturas, fazem das RMOs uma área de interesse para potenciais e diversas aplicações, tais como em meios de armazenamento de gases (hidrogénio e metano) na área da energia, e em absorventes de alta capacidade, de modo a atender às diversas necessidades de separação.^{30, 33-40}

Desde a sua descoberta, em 1989, por Robson,⁴¹ esta área da química tem experimentado um crescimento quase sem precedentes, como evidenciado não só pelo grande número de trabalhos publicados, mas também pelo alcance cada vez maior da investigação que está a ser feita,³⁴ sendo que, atualmente, estes compostos se apresentam como uma das áreas de pesquisa mais ativas, tanto na química como na ciência dos materiais nanoporosos.^{30, 33} A pesquisa está cada vez mais focada na conceção de materiais funcionais para a indústria, onde das diversas aplicações promissoras, o uso destes materiais em processos de separação e de armazenamento de gás^{38, 42-45} são as aplicações mais conhecidas e estudadas. No entanto, muitas outras aplicações são hoje em dia encontradas, tais como o seu uso em catálise heterogénea,^{46, 47} reações de polimerização,^{48, 49} materiais luminescentes,⁵⁰ materiais com propriedades magnéticas,⁵¹ materiais para ótica não linear⁵² e, mais recentemente, aplicações biomédicas e farmacológicas, como entrega, armazenamento e libertação controlada de fármacos,⁵³⁻⁵⁶ imagiologia^{33, 57-59} e em sistemas que congregam terapia e diagnóstico no mesmo material (agentes teranósticos).³²

A combinação única dos dois componentes de uma RMO, o ião ou aglomerado metálico e o ligando orgânico, na mesma rede híbrida cristalina, proporciona possibilidades ilimitadas. A soma das propriedades físicas dos componentes inorgânicos e orgânicos e a possível reprodução sinérgica entre os dois proporciona a formação de compostos com propriedades e características de elevado interesse para uma RMO.^{34, 37, 60}

As sínteses de RMOs iniciam-se sempre com a seleção dos dois principais componentes (unidades de construção primárias, UCPs): os centros metálicos e as moléculas orgânicas usadas como espaçadores. Assim, a funcionalidade pode surgir tanto a partir das UCPs individuais como a partir da natureza e tipo de interações entre elas.²⁹

A pesquisa sobre RMOs tem-se baseado quase que inteiramente nas UCPs orgânicas comercialmente disponíveis. A sua disponibilidade é uma vantagem para a preparação rápida e pouco dispendiosa de RMOs. No entanto, alguns grupos têm-se dedicado à concepção e síntese de ligandos orgânicos específicos, utilizando técnicas de síntese *in situ* não convencionais e sínteses orgânicas convencionais. No primeiro caso, os ligandos precursores são modificados *in situ* com o objetivo de obter UCPs que são, subsequentemente, coordenadas aos centros metálicos. Este processo pode envolver a hidroxilação, descarboxilação, alquilação e hidrólise, entre outras. Na síntese convencional, as UCPs orgânicas são preparadas, passo a passo, a partir de precursores orgânicos e os compostos resultantes são, posteriormente, utilizados na auto-organização de RMOs. Uma outra técnica de preparação cada vez mais utilizada é a modificação química, *à posteriori*, dos ligandos já existentes numa rede construída anteriormente.^{29, 61}

1.3.2 Coordenação de Moléculas Farmacêuticas (Metalofármacos e PFAs Coordenados a Metais)

A família dos complexos de coordenação de moléculas farmacêuticas é, até ao momento, a que tem recebido menor atenção e encontra-se, por isso, menos desenvolvida. Este tipo de complexos pode ser dividido em dois grupos: (1) os metalofármacos, em que o ligando é uma molécula inativa, i.e., quando o componente biológico ativo é o ião metálico e (2) os PFAs coordenados a metais, em que o PFA é o ligando, i.e., o ião metálico desempenha o papel de transportador para a molécula do PFA.⁶²

O uso mais óbvio de sólidos porosos para aplicações biológicas consiste no uso desses mesmos poros com o objetivo de encapsular uma molécula ativa e entregá-la através de difusão ou degradação. A libertação da molécula é conseguida pela dessorção em meio fisiológico, através de uma troca com a fase aquosa, e está dependente da taxa de difusão, das interações fármaco-matriz e da cinética de degradação dessa matriz. Além da entrega da biomolécula, as RMOs são suscetíveis de se degradarem no fluido corporal, seguido pela libertação não apenas do metal, mas também do ligando, frequentemente exógeno, suscitando preocupações de toxicidade adicionais. Se as RMOs baseadas em ligandos endógenos e metais representam uma alternativa aceitável, só muito poucos deles são realmente porosos.^{32, 40, 41}

Uma abordagem alternativa consiste no acoplamento direto da molécula ativa a um metal, sendo que este também pode ser ativo, por forma a construir uma RMO na qual o ligando é a molécula ativa. Neste caso, não existe a necessidade de grandes dimensões de poros e a libertação da molécula do fármaco é alcançada apenas através da degradação do sólido, sem quaisquer efeitos secundários resultantes da libertação de um ligando não ativo. Até agora, sintetizar RMOs com PFAs e metais de baixa toxicidade representa um método fácil para adequar a cinética de dissolução do PFA na solução, o que resulta em condições de

administração melhoradas. A modificação de ligandos e do seu caráter hidrofóbico também pode levar a uma racionalização da dissolução do complexo de PFA-metal.^{32, 40, 41}

Exemplos bastante conhecidos de metalofármacos são os complexos de platina, utilizados no tratamento do cancro, tais como cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina,⁶³ e o salicilato de bismuto monobásico, comercializado como Pepto-Bismol.⁶⁴

A coordenação de PFAs a metais tem demonstrado ser, ao longo dos últimos anos, uma alternativa bastante promissora para a obtenção de novas formas de PFAs cristalinos. Potenciais modelos de PFAs coordenados a metais foram propostos por Moulton e colaboradores que conseguiram melhorar a lipofilicidade de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), coordenando-os a complexos de cobre (II).^{65, 66}

Também Braga e colaboradores desenvolveram complexos de níquel com a piracetama, considerada como um nootrópico (classe de compostos que supostamente aumentam o desempenho cognitivo no ser humano), e ainda complexos de prata com o antibiótico ácido 4-aminosalicílico (Figura 1.6).^{62, 67} A síntese deste último é particularmente interessante, visto combinar um PFA com ação bactericida com um agente antimicrobiano, a (Ag^+), ilustrando a sinergia que a coordenação química pode oferecer no desenvolvimento de novos PFAs cristalinos.⁶⁷

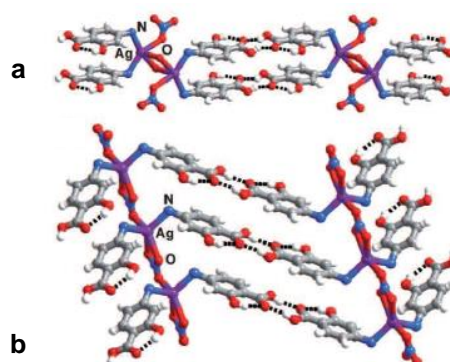


Figura 1.6 Fragmentos da estrutura cristalina de complexos, envolvendo nitrato de prata e o antibiótico ácido 4-aminosalicílico: **(a)** polímero de coordenação do monohidrato 1D e **(b)** folha 2D do composto anidro.^{62, 67}

1.3.3 RMOs com Aplicações Biomédicas

Um dos desafios mais importantes na investigação de fármacos é a sua eficiente entrega no organismo usando nanotransportadores não tóxicos com determinados requisitos: (1) controlar a libertação e evitar o "efeito de rebentamento" (*burst effect*), (2) controlar a degradação da matriz, (3) ser detetável através de várias técnicas de imagem, (4) aprisionar eficientemente os fármacos. Em adição a estes requisitos, a toxicidade e a biocompatibilidade são os outros dois critérios importantes relativos ao material considerado como um novo

potencial portador do fármaco. As vias de administração podem ser classificadas em sistemas orgânicos e sistemas inorgânicos. Apesar dos sistemas orgânicos terem a vantagem de proporcionar biocompatibilidade e a capacidade de absorção de muitos fármacos, um mecanismo de libertação controlada está normalmente ausente. Em sistemas inorgânicos, a entrega dos fármacos adsorvidos é feita de uma forma mais controlada, devido à sua rede porosa e ordenada; no entanto, eles transportam uma menor quantidade do fármaco. Deste modo, é necessário explorar melhores vias para conseguir, desta forma, resolver as limitações das atuais técnicas.³³

Recentemente começou a ser explorado o uso de RMOs para aplicações biomédicas, dadas as suas estruturas altamente porosas, onde estes podem ser utilizados como nanoencapsuladores e agentes de libertação controlada dos fármacos.^{32, 40} A administração de compostos terapêuticos requer, muitas vezes, a utilização de sistemas de entrega para assegurar os níveis adequados de droga em locais ativos, aumentando assim a eficiência do fármaco e minimizando, se possível, a sua toxicidade. Uma outra vantagem é a possibilidade de aumentar a sua meia-vida, protegendo o fármaco da sua excessivamente rápida biodegradação.³²

O primeiro grupo de RMOs considerados como potenciais sistemas de libertação de fármacos são os Polímeros de Coordenação de Oslo (CPO – *Coordination Oslo Polymer*),⁶⁸ CPO – 26 (Mg) e CPO – 27 (Mg) (Figura 1.7a), construídos através de polímeros de coordenação de nitrato de magnésio com o ácido 2,5-di-hidroxi-tereftálico, e a família dos Materiais do Instituto Lavoisier (MIL – *Materials of Institut Lavoisier*),⁶⁹ que são sintetizados a partir de centros metálicos trivalentes e espaçadores derivados do ácido carboxílico, tornando-se numa família bastante promissora de RMOs no que se refere à entrega de fármacos, devido às grandes dimensões dos seus poros (25 - 34 Å) e às suas extraordinárias áreas de superfície (3100 - 5900 m²/g).³³ Horcajada e colaboradores sintetizaram o MIL-100 com ácido trimésico (Figura 1.7b) e o MIL-101 com ácido tereftálico, para a entrega do ibuprofeno, incluído como hóspede na rede. Ambos exibem uma elevada capacidade de armazenamento do fármaco e uma controlada e completa libertação do fármaco entre 3 e 6 dias, em condições fisiológicas.^{53,}

69

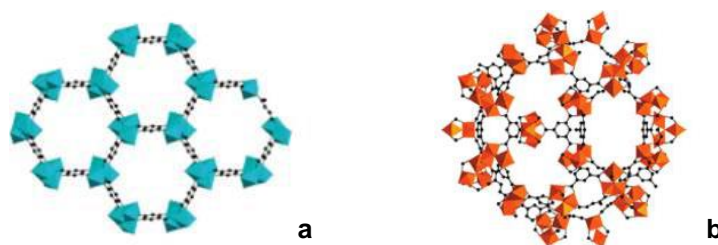


Figura 1.7 (a) Estrutura do CPO-27 (Mg), em que o magnésio está representado a azul e os átomos de carbonos a preto; **(b)** estrutura do MIL-100 (Fe) em que o ferro está representado a cor-de-laranja e os átomos de carbono a preto.⁴¹

A síntese e caracterização das primeiras RMOs terapeuticamente ativas produzidas através do acoplamento direto da biomolécula com um metal não tóxico foram realizadas e reportadas por Serre e colaboradores do Instituto Lavoisier, em 2010.⁴⁰ A estrutura desta bioRMO (BioMIL-1) é baseada em ferro não tóxico e ácido nicotínico (ácido piridina-3-carboxílico, também designada por niacina ou vitamina B3). O ácido nicotínico é um ácido endógeno que está indicado para a redução do colesterol total, LDL-colesterol e níveis de triglicéridos, e que promove o aumento dos níveis de HDL-colesterol.^{40, 41}

A estrutura do BioMIL-1 compreende uma estrutura tridimensional construída a partir de unidades triméricas de $\text{Fe}_3\text{N}_3\text{O}_{13}$ ligadas entre si por moléculas de ácido nicotínico. A unidade de construção do trímero (três octaedros de ferro partilhados por $\mu_3\text{-O}$) é remanescente do precursor acetato de ferro (III), com uma troca de aniões de acetato por nicotinas. Cada trímero de ferro é coordenado a um grupo acetato, oito ligandos nicotinato, onde cinco deles estão ligados ao trímero por via do carboxilato terminal e os três outros através do azoto. Dois dos cinco ligandos de nicotinato estão ligados ao trímero apenas através do carboxilato terminal, deixando o azoto terminal livre (Figura 1.8).⁴⁰

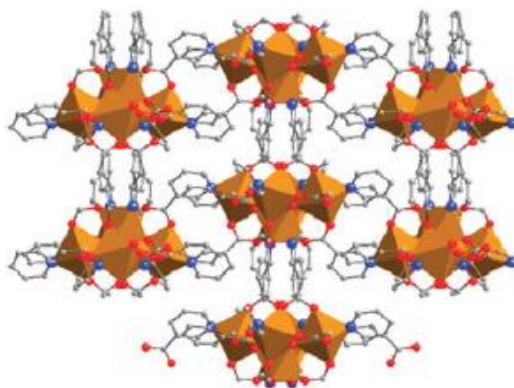


Figura 1.8 Estrutura do BioMIL-1, onde é possível observar ferro octaédrico (laranja), oxigênio (vermelho), carbono (cinzento) e nitrogênio (azul).⁴⁰

A estabilidade hidrotérmica de uma RMO reflete a natureza do metal (estado de oxidação, número de coordenação, etc.) e a natureza da ligação do ligando ao metal (M-S, M-N ou M-O).⁴⁰ É possível também constatar que 80% dos PFAs possuem um ou vários grupos funcionais (carboxilatos, fosfatos, amins ou heterociclos, entre outros) que podem ser considerados para a construção de uma RMO bioativa com propriedades de degradação controladas.⁴¹

O BioMIL-1 apresenta um teor de 75% em peso de substância altamente ativa, que se degrada rapidamente sob condições fisiológicas, de modo a conseguir a libertação da biomolécula dentro de algumas horas (Figura 1.9).⁴⁰

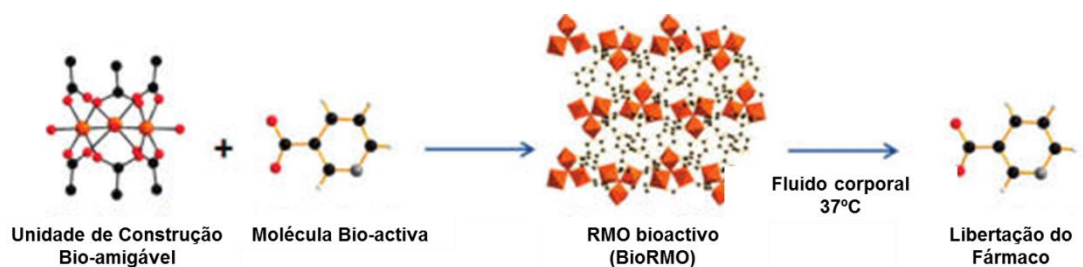


Figura 1.9 Esquema da formação de um BioRMO (BioMIL-1), construído a partir de um ligando bioativo e a sua entrega. Aqui, a molécula bioativa é o ácido nicotínico. Os átomos de ferro, oxigénio, nitrogénio e carbono estão identificados a laranja, Vermelho, cinzento e preto, respetivamente (adaptado de Horcajada, P., 2011).⁴⁰

É frequentemente afirmado que a falta de estabilidade dificulta potenciais utilizações. No entanto, para aplicações médicas, uma certa instabilidade química no composto torna-se uma propriedade desejada, de modo a evitar a acumulação endógena. Enquanto a RMO permanecer intacta o tempo suficiente para completar a sua função, ela pode-se degradar *in situ* e os produtos dessa degradação serão tratados pelos próprios sistemas do organismo. Estudos recentes sobre a estabilidade deste tipo de estruturas mostram que estes sólidos não se dissolvem simplesmente, mas podem persistir ao longo de dias, semanas ou mesmo mais tempo em ambientes biológicos. Dependendo da estrutura cristalina, da composição, do tamanho das partículas e da formulação, a degradação da RMO pode ser modulada num prazo de alguns dias a várias semanas (até ao máximo de três semanas), sob condições fisiológicas simuladas. Para além disso, experiências preliminares *in vivo* indicam que RMOs de carboxilato de ferro são biodegradáveis, com a reciclagem de ferro e relativa facilidade de libertação do ligando.^{32, 33}

1.4 Síntese e Caracterização no Estado sólido

1.4.1 Métodos Solvotérmicos e de Moagem

Recentemente tem-se testemunhado um notável crescimento no interesse em sínteses na ausência de solvente ou que requerem quantidades mínimas. Estas reações sem a presença de solvente têm sido aplicadas com sucesso na síntese de RMOs, em redes de coordenação e, até mesmo, na descoberta de novos polimorfos.⁶²

As sínteses realizadas através de solução acarretam custos adicionais relativos ao solvente utilizado e ao seu impacto ambiental. Este problema constata-se, normalmente, na síntese de RMOs porosas, que são tradicionalmente efetuadas por procedimentos solvotérmicos. Esta técnica é baseada em reações químicas com grandes quantidades de solventes orgânicos de elevados pontos de ebulição nas quais os reagentes são expostos a elevadas temperaturas e pressões por diversos dias ou semanas (Figura 1.10). Uma alternativa

aos métodos de solução, bem mais rápida, operacional e a temperatura ambiente tem sido explorada, de modo a contornar algumas limitações das sínteses de solução.⁷⁰

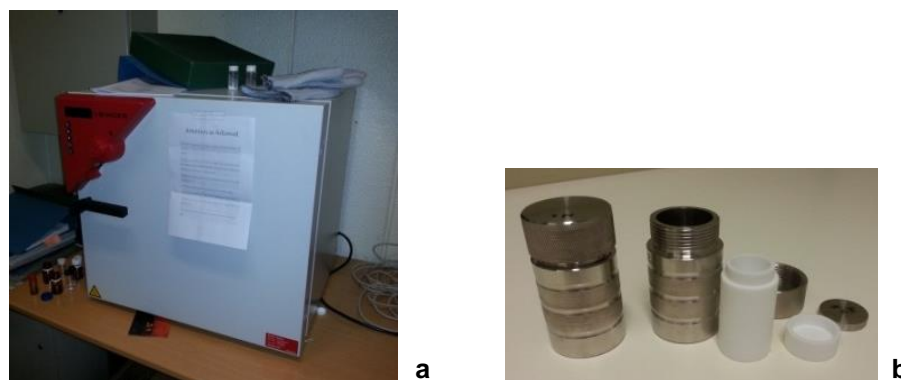


Figura 1.10 Equipamento para a realização de sínteses solvotérmicas: (a) estufa e (b) reatores.

A síntese mecanoquímica corresponde à reatividade química conseguida por força mecânica, moendo, por exemplo, os reagentes sólidos em conjunto (Figura 1.11).

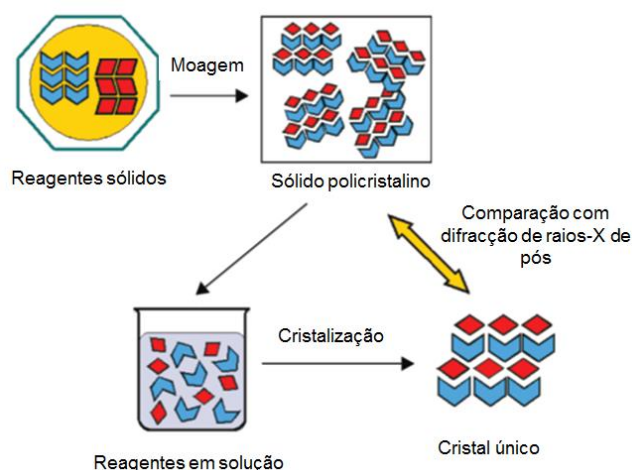


Figura 1.11 Esquema representativo do processo de síntese de dois reagentes sólidos e a estratégia para a obtenção de cristais únicos por recristalização (adaptado de Braga, D., 2012).⁷¹

Considerando que as experiências mecanoquímicas podem ser realizadas manualmente, recorrendo ao uso de um almofariz e um pilão (Figura 1.12a), ou através de moinhos de bolas (Figura 1.12b) o qual é muito mais eficiente, permitindo delimitar, controlar e monitorizar as condições da reação (tempo e temperatura) e assegurar a sua reprodutibilidade, permitindo a otimização dos processos de síntese sistemática ou de rastreio.^{62, 70-74}

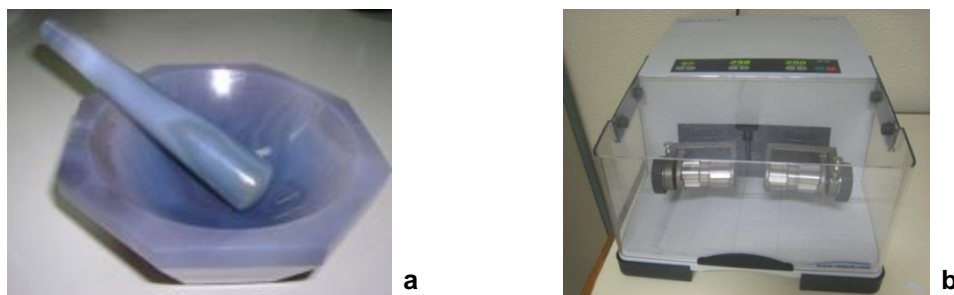


Figura 1.12 (a) Almofariz de ágata e pilão e **(b)** moinho de bolas com reatores.

O método mais simples da mecanoquímica é o método de moagem pura (MP), onde não são utilizados quaisquer tipos de solventes, e a reação ocorre apenas por moagem de dois ou mais sólidos cristalinos diretamente numa mistura física. Esta técnica de síntese sem solvente evita dificuldades relacionadas com solubilidade e impactos ambientais que as técnicas de solução apresentam, para além de representar um baixo custo em equipamentos utilizados.⁷⁰

Para além da moagem sem solvente, uma abordagem mais versátil é a moagem assistida por solvente (MAS, também conhecida por moagem por gota de solvente), onde se utiliza quantidades catalíticas de uma fase líquida, com o objetivo de acelerar as reações mecanoquímicas. Na moagem assistida por solvente, a fase líquida confere mobilidade aos componentes reativos e pode induzir reatividade em sistemas que são inativos na MP, bem como pode orientar a reação no sentido da formação de um determinado produto. A quantidade de fase líquida na MAS é sempre suficientemente pequena para evitar os efeitos de solubilidades relativas dos reagentes e produtos. A pequena quantidade de líquido presente na reação torna a reatividade por MAS distinta da síntese mecanoquímica pura ou das sínteses em solução.^{62, 70} Em comparação com a MP, a MAS proporciona elevados rendimentos quantitativos de produtos altamente cristalinos e permite um rápido rastreio de novas formas cristalinas independentemente da solubilidade dos materiais de partida. Existe ainda outra técnica de moagem, designada por moagem assistida por sais ou líquidos iónicos, que consiste na adição de quantidades catalíticas de um sal inorgânico, promovendo as reações mecanoquímicas.⁶²

A mecanoquímica é, deste modo, uma técnica de síntese verde, que se tem tornado numa poderosa ferramenta para a construção de ligações de metal-ligando, onde a adição de uma fase líquida melhora a síntese de materiais metalo-orgânicos.⁷⁰

1.4.2 Caracterização

Uma identificação e caracterização exatas dos compostos são tão importantes como a sua síntese. As caracterizações estruturais e térmicas são essenciais para a avaliação do sucesso no desenvolvimento de novas formas, neste caso de RMOs, compostos de coordenação e polimorfos. Isto só pode ser conseguido através da combinação de diferentes

técnicas. Para produtos cristalinos no estado sólido, a difração de raios-X (DRX) é a técnica mais valiosa na caracterização estrutural dos novos compostos, sendo esta a técnica predominante utilizada neste trabalho. Outras técnicas complementares podem ser utilizadas, tais como, microscopia, espectroscopia de infravermelho (IV), calorimetria diferencial de varrimento (CDV), análise termogravimétrica (ATG) e microscopia de placa quente (MPQ), as quais serão descritas de seguida.

1.4.2.1 Cristalografia: Difração de Raios-X

De modo a interpretar e correlacionar as propriedades químico-físicas dos materiais é essencial a sua caracterização estrutural. O termo “estrutura” apresenta diversos significados, sendo que, no contexto deste trabalho, estrutura refere-se às posições relativas dos átomos ou iões que constituem a substância em estudo e, conseqüentemente, a sua descrição geométrica em termos de comprimentos e ângulos de ligação, ângulos de torção, distâncias de não-ligação e outras medidas de interesse.⁷⁵

Muitos dos métodos experimentais utilizados para testar as estruturas de um material baseiam-se em espectroscopias, como a absorção ou emissão de radiação. No entanto, os métodos de DRX são os únicos capazes de fornecer uma informação mais detalhada da estrutura, permitindo calcular distâncias interatómicas, ângulos de ligação e outras características relevantes da geometria molecular. O resultado é uma representação em três dimensões do conteúdo do cristal ao nível atômico, estabelecendo uma fórmula estrutural e um detalhe geométrico.⁷⁶

A determinação de estruturas cristalinas pode ser aplicada na determinação de novos compostos sintetizados, desde moléculas mais pequenas e sais simples a polímeros sintéticos e naturais e a macromoléculas biológicas, tais como proteínas, e até mesmo vírus.⁷⁷

1.4.2.2 Fundamentos do Estado Cristalino

Um material sólido cristalino é definido como “um cristal ideal no qual as unidades estruturais, designadas por células unitárias, se repetem regular e indefinidamente no espaço a três dimensões, de modo a formar uma estrutura altamente ordenada”.^{7, 77} Esta repetição de uma unidade estrutural por translação, de forma a gerar um cristal tridimensional, é um tipo de simetria que ocorre em todos os sólidos cristalinos, para além de existirem alguns elementos de simetria.⁷⁷

A rede é definida como um arranjo periódico regular de pontos no espaço e é, por definição, uma abstração puramente matemática. A nomenclatura refere-se ao facto de uma grelha tridimensional de linhas poder ser usada para ligar os pontos de rede. É importante notar que os pontos de uma estrutura podem ser ligados de várias maneiras para formar um

número infinito de diferentes estruturas de rede. A estrutura cristalina é formada somente quando a unidade fundamental está ligada de forma idêntica para cada ponto de rede e estendida ao longo de cada eixo cristalino através da repetição de translação.⁷⁸

A unidade básica estrutural, célula unitária que contém uma ou mais moléculas, é definida por três vetores e três ângulos. Convencionalmente, os vetores translacionais são designados por a , b e c , e os ângulos por α , β e γ , definidos de tal forma que α é formado pelos eixos b e c , isto é, α é o ângulo oposto ao vetor a (Figura 1.13).^{77,78}

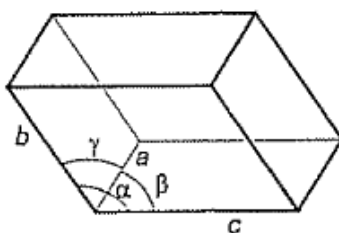


Figura 1.13 Célula unitária tridimensional.⁷⁷

As operações de simetria translacional relacionam as células unitárias entre si, sendo que estas contêm os átomos e moléculas necessários para gerar o cristal. A unidade assimétrica da estrutura corresponde à menor unidade de volume da célula unitária, onde as operações de simetria, rotação, reflexão e inversão que definem o grupo espacial nessa unidade assimétrica, permitem gerar a estrutura cristalina completa. Esta unidade pode ser constituída por uma ou mais moléculas, ou uma fração de uma molécula, que por si só possui simetria.⁷⁷

Na ausência de qualquer simetria por rotação ou reflexão na célula unitária, os três eixos apresentam diferentes comprimentos e os três ângulos são diferentes entre si e diferentes de 90° . A simetria por rotação ou reflexão impõe restrições e valores especiais nos parâmetros de malha da célula unitária. Bravais deduziu que existem 14 redes cristalinas, denominadas, posteriormente, por redes de Bravais, que são agrupadas em seis sistemas de cristalização, onde cada sistema é caracterizado por relações únicas existentes entre os eixos do cristal e os ângulos entre estes (Tabela 1.1).^{77,78}

Tabela 1.1 Sistemas cristalinos.^{77,78}

Sistema Cristalino	Restrições na Célula Unitária
Triclínico	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta \neq 90^\circ$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Romboédrico	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma (\neq 90^\circ)$
Hexagonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$
Cúbico	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

Num cristal, os elementos simétricos não passam todos através de um ponto, embora sejam, normalmente, combinados no espaço de acordo com a simetria de translação da estrutura. Existem exatamente 230 combinações possíveis dos elementos de simetria no estado sólido, as quais correspondem aos 230 grupos espaciais que existem em cristalografia. Estes grupos espaciais, e as suas propriedades de simetria, estão listados nas Tabelas Internacionais de Cristalografia (*International Tables of Crystallography*).⁷⁷

1.4.2.3 Raios-X

Os raios-X foram descobertos pelo físico alemão William Roentgen, em 1895, tendo um impacto enorme em todo o mundo, em virtude das suas extraordinárias propriedades.⁷⁹ A radiação X, cujo comprimento de onda (λ) está compreendido na região de 0,1 – 10 Å, torna-os propícios para sondar a estrutura do material ao nível de distâncias interatômicas na rede cristalina, dada a sua semelhança.⁸⁰

Esta circunstância torna os raios-X adequados à exploração de estruturas cristalinas por análise das figuras de difração que são produzidas iluminando um cristal com este tipo de radiação (Figura 1.14).⁸¹

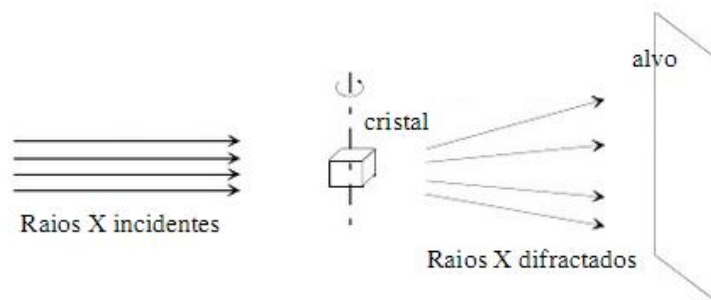


Figura 1.14 Esquema de montagem experimental relativa à técnica de difração de raios-X.⁸¹

Um dos mecanismos mais eficientes para a produção de raios-X é a desaceleração rápida de partículas carregadas a alta velocidade. Uma gama extensa de frequências resultantes manifesta-se quando um feixe de elétrons com energia elevada é projetado contra um alvo de molibdénio (Mo), por exemplo. As colisões com os núcleos de Mo produzem deflexões no feixe de elétrons que, por sua vez, radiam fótons de raios-X. Se durante o "bombardeamento" de elétrons, os átomos do alvo forem ionizados por remoção dos elétrons mais interiores ao núcleo, o átomo emitirá raios-X quando retornar ao seu estado fundamental.⁷⁹

Os instrumentos de DRX permitem obter um padrão de pontos de malha de variadas intensidades, consoante a qualidade do cristal em estudo. Este padrão apresenta três propriedades de interesse, correspondentes a três propriedades da estrutura cristalina. Em primeiro lugar, o padrão da amostra apresenta uma geometria particular, uma vez que os

pontos de malha se encontram em posições não aleatórias. Esta geometria do padrão está relacionada com a geometria da célula unitária da estrutura cristalina, fornecendo informação sobre a distância de repetição entre elas. Em segundo lugar, o padrão apresenta uma simetria, não só no arranjo regular dos pontos de malha, mas também nas intensidades dos mesmos, estando a simetria do padrão intimamente relacionada com a simetria da célula unitária da estrutura cristalina, ou seja, com o sistema do cristal e o seu grupo espacial. Por último, os pontos de malha do padrão apresentam intensidades com uma ampla variação, sendo que é possível encontrar pontos com maior ou menor intensidade, chegando alguns a serem demasiado fracos para serem vistos (as suas posições são deduzidas a partir da matriz regular). Estas intensidades asseguram toda a informação disponível sobre as posições dos átomos na célula unitária da estrutura do cristal, uma vez que são as posições atômicas relativas que, através da combinação das suas interações individuais com os raios-X, geram diferentes amplitudes para diferentes direções de dispersão.

Todas estas informações permitem a determinação estrutural baseada nas leis da difração.⁷⁷

1.4.2.4 Leis Gerais de Difração

O estudo das propriedades físicas do estado sólido começou, essencialmente, em 1912, quando Laue e colaboradores publicaram um artigo sobre a difração de raios-X. Laue desenvolveu uma teoria fundamental para a difração de raios-X através de um arranjo periódico de átomos, enquanto Friedrich e Knipping relataram as primeiras observações experimentais de difração de raios-X através de cristais.⁷⁸ O conceito de rede recíproca é bastante importante na difração de raios-X, dado que torna a descrição do fenómeno de difração mais versátil. A formulação de Von Laue utiliza o formalismo da rede recíproca, empregando-o para descrever o fenómeno de difração em planos de rede cristalina.⁸⁰

W. L. Bragg relatou, em 1913, as primeiras determinações de estruturas cristalinas,⁷⁸ demonstrando que a distância angular da radiação dispersa pode ser interpretada considerando que os raios difratados têm comportamento semelhante ao que teriam se fossem refletidos por planos que passam através de pontos da rede cristalina. Essa reflexão é análoga à reflexão da luz por um espelho, para o qual o ângulo de incidência da radiação é igual ao ângulo de reflexão. Para raios refletidos por dois planos adjacentes, Bragg propôs a seguinte equação (Equação 1-1), designada por equação de Bragg, universalmente usada com base na geometria de difração de raios-X:⁷⁷

$$n\lambda = 2d \sin\theta$$

Equação 1-1

Onde, n representa um número inteiro (ordem do padrão de difração, $n = 1, 2, 3, \dots$), λ é o comprimento de onda do feixe incidente, d é a distância entre os planos no cristal e θ é o ângulo de incidência do feixe de radiação X.⁷⁸

A Figura 1.15 representa a condição de Bragg.

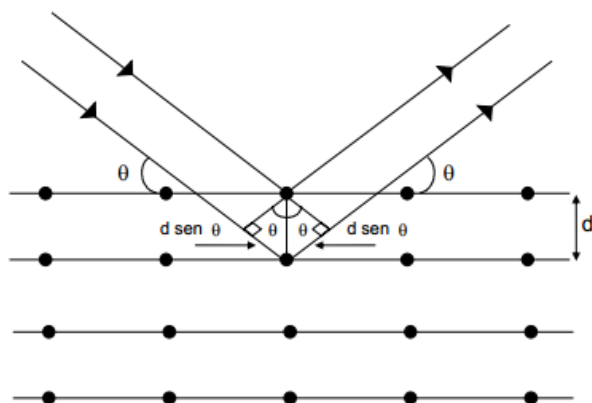


Figura 1.15 Condições para a difração de Bragg numa família de planos espaçados de uma distância d .⁸⁰

1.4.2.5 Difração de Raios-X de Pós

A difração de raios-X de pós (DRXP) é uma das técnicas mais utilizadas na identificação e caracterização de fases cristalinas através dos seus padrões de difração, uma vez que produz uma impressão digital de uma fase. Esta técnica é também muito importante na caracterização de polimorfos, dado que os diferentes padrões obtidos identificam cada polimorfo, sendo que uma boa resolução do difractograma permite a análise quantitativa das misturas. O volume da célula pode ser comparada a outras formas cristalinas e essa informação pode ser usada para inferir a presença de moléculas de solvente na malha ou mudanças de densidade entre os compostos. Em casos excepcionais, a DRXP de alta qualidade pode ser empregue para obter estruturas cristalinas completas. Os dados a partir de fontes de sincrotrão estão a começar a ser usados rotineiramente por empresas farmacêuticas como o único meio para determinar a estrutura de novos componentes de fármacos.¹⁷

Embora a resolução de estruturas cristalinas proporcione uma maior compreensão dos compostos, algumas vezes é difícil obter um cristal único de tamanho e pureza suficientes para difração de raios-X de monocristal (DRXMC), de tal modo que apenas em pó, que é, na verdade, uma forma policristalina, que estes compostos estão disponíveis. Na realidade, a maioria das substâncias farmacêuticas são obtidas na forma de pó microcristalino, a partir do qual é, em muitos casos, extremamente difícil obter cristais adequados a DRXMC. Deste modo, se a amostra está disponível em forma de pó e apresenta uma elevada pureza, então a solução da estrutura cristalina pode ser obtida através do padrão de DRXP (Figura 1.16).^{7, 78}

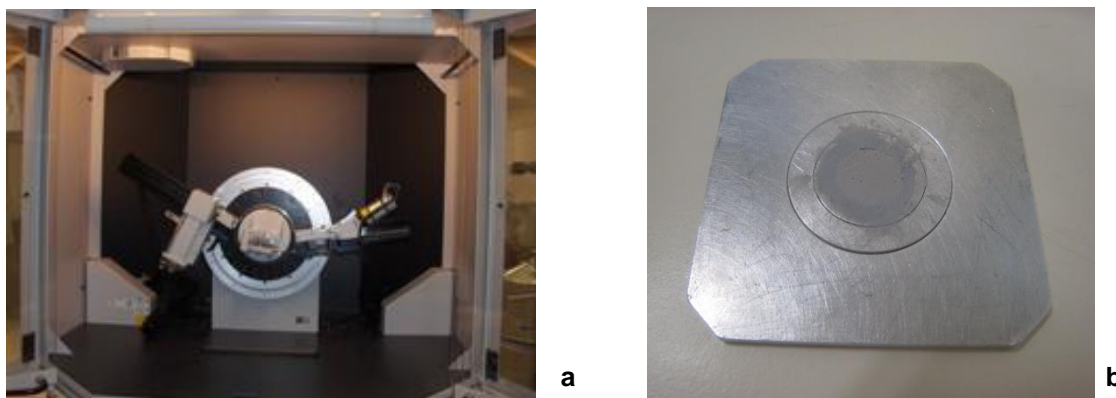


Figura 1.16 (a) Exemplo de equipamento de difração de raios-X de pós; **(b)** exemplo de porta-amostras.

De modo a proceder à determinação de um padrão de difração de pó, a amostra, orientada aleatoriamente, é preparada de forma a expor todos os seus planos a um feixe de raios-X monocromático. O ângulo de incidência do feixe de radiação de raios-X, θ , é determinado rodando lentamente a amostra e utilizando um contador de cintilação para medir a intensidade do ângulo de difração de raios-X em relação ao ângulo de feixe incidente. Em alternativa, o ângulo entre a amostra e a fonte pode ser mantido fixo e o detetor movido ao longo de um caminho previamente determinado, de forma a determinar os ângulos da radiação dispersa. Sabendo o valor do comprimento de onda do feixe incidente, λ , a distância entre os dois planos, d , é calculada usando a lei de Bragg (Equação 1-1). O padrão de DRXP consiste numa série de reflexões (“picos”) caracterizados pelas suas posições, intensidades, larguras, etc. Combinando todas as informações que um padrão de DRXP fornece, obtém-se uma caracterização cristalográfica completa da amostra de pó.⁷⁸

Esta técnica, apesar de ter a limitação de não caracterizar sólidos amorfos, é bastante usada na identificação de novos PFAs cristalinos, apresentando a vantagem de ser uma técnica não destrutiva, rápida e sem necessidade de preparação especial da amostra.⁷⁸ Esta técnica pode também ser usada com variação de temperatura, com o principal objetivo de identificar possíveis transições de fase.⁷⁸

1.4.2.6 Difração de Raios-X de Monocristal

Sempre que é possível obter um monocristal, a estrutura cristalina pode ser determinada a partir das técnicas de difração de raios-X de monocristal (DRXMC). Estas são utilizadas para determinar pormenores da estrutura molecular e cristalina de um sólido, tais como comprimentos de ligação, ângulos de ligação, interações intermoleculares, etc. Os resultados tridimensionais são obtidos a partir de dados de difração recolhidos em três dimensões e podem ser usados para simular computacionalmente o padrão de difração bidimensional expectável de um difractograma de pós do mesmo material.^{7, 18} Desta forma, é

possível conciliar DRXP e DRXMC, permitindo uma identificação clara e uma caracterização estrutural completa de novos PFAs cristalinos, bem como inferir sobre a pureza da amostra.

A resolução da estrutura, que fornece essencialmente as posições atômicas de todos os átomos nas suas posições normais, repetindo-se no cristal, é determinada a partir das intensidades e fases da difração de raios-X. As intensidades podem ser determinadas diretamente a partir do padrão de difração.⁷

Tendo como base a Lei de Bragg (Equação 1-1), a determinação da estrutura cristalina é delineada, seguindo uma determinada sequência de passos, que serão descritos de seguida (Figura 1.17).^{7,77}

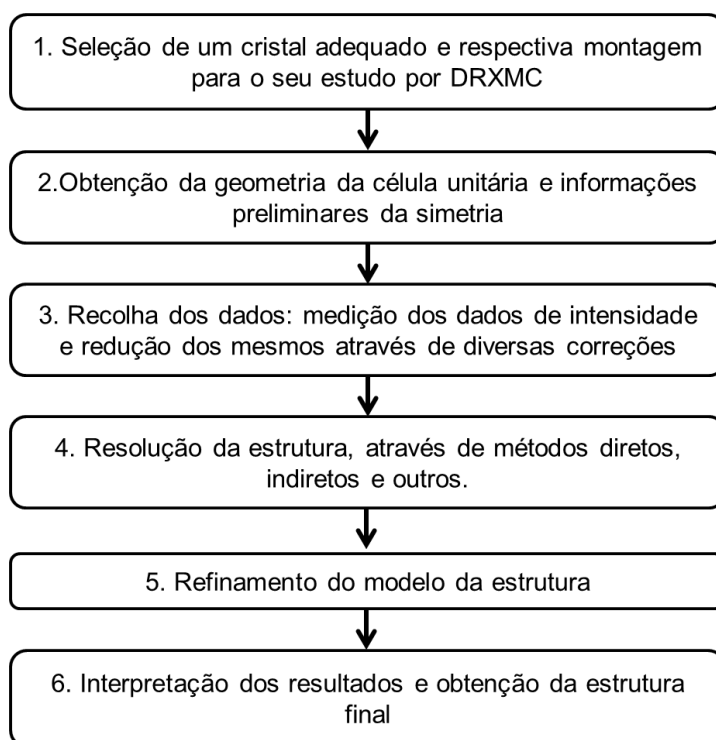


Figura 1.17 Fluxograma dos passos envolvidos na determinação de estruturas cristalinas por DRXMC (adaptado de Clegg, W., 1998).⁷⁷

A Figura 1.18 mostra o equipamento de difração de raios-X utilizado para as recolhas de monocristal.

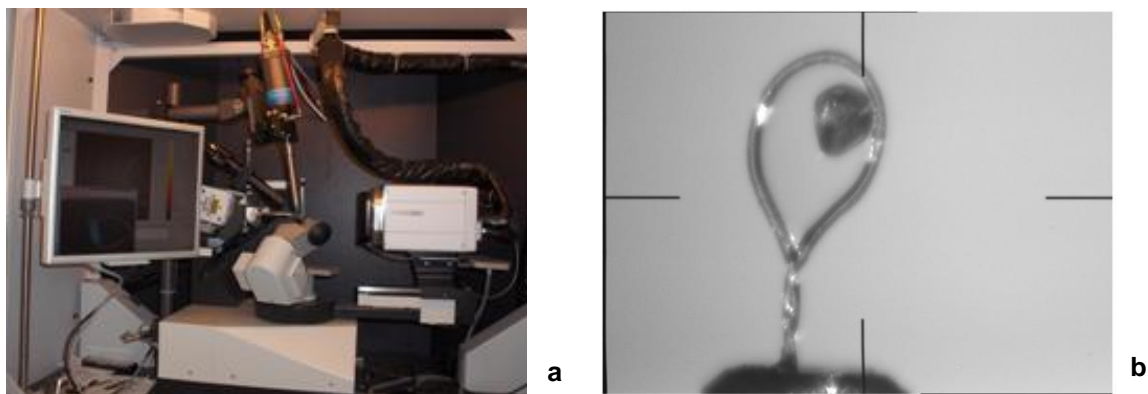


Figura 1.18 (a) Exemplo de equipamento de difração de raios-X de Monocristal; **(b)** exemplo de *loop* com monocristal.

O recurso à técnica de cristalografia de raios-X, realizada com um monocristal ou com sólidos em pó, ocupa-se, principalmente, com a análise estrutural, devido à precisão com que esta determinação é feita. Comprimentos e ângulos de ligação são obtidos com pequenos erros, o que é difícil de obter noutros métodos. Por conseguinte, é eminentemente adequado à caracterização de polimorfos e solvatos.⁷⁸

No contexto do tema do polimorfismo, existe uma preocupação com os casos em que a conformação molecular é definida, essencialmente, pelos ângulos de torção, que podem variar de um polimorfo para outro. Estes casos são de interesse intrínseco para a determinação do valor característico ou intervalo de valores dos ângulos de torção e é também muito importante para tentar estabelecer alguma relação com as interações energéticas intra e intermoleculares.¹⁸

1.4.2.7 Outras Técnicas de Caracterização

Microscopia

O método de microscopia é muito utilizado no estudo do polimorfismo, uma vez que os polimorfos diferem geralmente em morfologia, tornando-se este método num importante critério de análise preliminar para monitorizar cristalizações. A forma dos cristais polimórficos pode ser observada por microscopia eletrónica ótica ou de digitalização e, em combinação com outros métodos analíticos, pode proporcionar a diferenciação entre as formas. No entanto, é difícil determinar se as diferenças na morfologia são causadas por polimorfismo ou são simplesmente um resultado de alterações nas condições de crescimento ou de solventes.¹⁷

Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Um dos mais proeminentes entre os métodos espectroscópicos de vibração é a espectroscopia de infravermelho (IV), tratando-se de uma técnica padrão para a caracterização de compostos no contexto atual de materiais sólidos. Este método oferece informações sobre a estrutura e conformação molecular no estado sólido através das vibrações dos átomos. Esta técnica é especialmente importante para a caracterização de polimorfos, uma vez que os padrões de ligação de hidrogénio são muitas vezes diferentes entre as formas e os grupos funcionais afetados, o que irá exibir mudanças na variação dos graus. A espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) é claramente o método atual de escolha, uma vez que esta abordagem minimiza problemas de transmissão e feixe.^{17, 18}

Calorimetria Diferencial de Varrimento (CDV)

A técnica de calorimetria diferencial de varrimento (CDV) mede a quantidade de energia absorvida ou libertada por uma amostra, sendo esta aquecida, arrefecida ou mantida a uma temperatura constante (Figura 1.19). Através deste método é possível obter dados termodinâmicos, entre eles, o ponto de fusão, a capacidade calorífica, e o calor de fusão, bem como as transições polimórficas de um dado composto, se esta ocorrer abaixo do ponto de fusão. A CDV é, de igual modo, essencial para elucidar as relações de estabilidade entre os polimorfos. No entanto, a CDV pode ser enganadora em casos onde a decomposição da amostra ocorre durante o aquecimento, uma vez que o produto de decomposição pode recristalizar ou alterar o ponto de fusão do composto puro.¹⁷



Figura 1.19 Exemplo de equipamento de calorimetria diferencial de varrimento.

Análise Termogravimétrica (ATG)

A análise termogravimétrica (ATG) serve para medir a variação de massa de uma amostra em função da temperatura (Figura 1.20). Deste modo, pode detetar eficazmente, a

decomposição que ocorre com a liberação de produtos voláteis, especialmente, solventes ou água, sendo que esta técnica deve ser, geralmente, realizada para testar esta possibilidade.^{17,}

18



Figura 1.20 Exemplo de equipamento de análise termogravimétrica.

Microscopia de Placa Quente (MPQ)

A microscopia de placa quente (MPQ) é um dos métodos mais antigos e mais simples para o estudo de transições de fase em cristais. Variando a temperatura de uma substância, sob visualização num microscópio muitas vezes equipados com polarizadores cruzados, a MPQ oferece uma riqueza de informações sobre os comportamentos de fusão e de recristalização, bem como as transformações de estado sólido (Figura 1.21). Este é também um método utilizado no rastreamento de substância polimórficas, em que as novas formas podem ser geradas *in situ*, por transição a temperaturas elevadas, ou por cristalização a partir do composto fundido. Acompanhando a MPQ com espectroscopia vibracional ou CDV é possível ampliar ainda mais a utilidade deste método.^{17, 18}

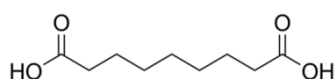


Figura 1.21 Exemplo de equipamento de microscopia de placa quente.

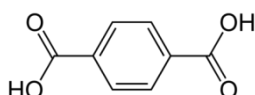
NOTA PRÉVIA

O presente trabalho teve início com a seleção de alguns princípios farmacologicamente ativos (PFAs) disponíveis em laboratório, de modo a realizar um rastreio rápido daqueles que seriam mais promissores para o desenvolvimento e obtenção de redes metalo-orgânicas (RMOs) (Esquema 1). Deste modo, foram efetuados testes rápidos com os seguintes PFAs e vários metais para verificar a capacidade de coordenação.

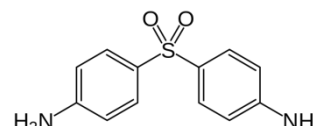
Esquema 1 Princípios farmacologicamente ativos utilizados no rastreio de PFAs promissores para a sua coordenação a metais.



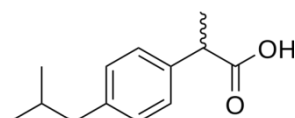
Ácido Azelaico



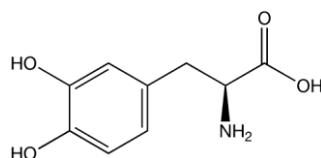
Ácido Tereftálico



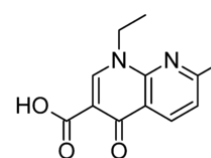
Dapsona



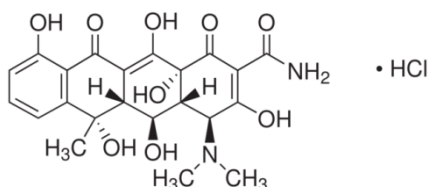
Ibuprofeno



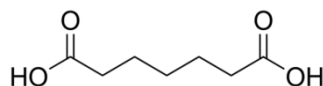
Levodopa



Ácido Nalidíxico



Oxitetraciclina



Ácido Pimélico

Os resultados mais promissores foram obtidos para a dapsona, o ácido nalidíxico e o ácido azelaico, pelo que foram estes os PFAs escolhidos para serem estudados e apresentados neste trabalho.

CAPÍTULO 2

DESENVOLVIMENTO DE RMOS DE DAPSONA

2.1 Introdução

A dapsona (Figura 2.1), de nome IUPAC 4-[(4-aminobenzeno)sulfonyl]anilina, e de fórmula química $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, apresenta-se como um pó cristalino de cor branca ou amarela, com um peso molecular de 248,3 g/mol e um $pK_a < 7$. O seu ponto de fusão encontra-se situado entre os 175 °C e os 177 °C. Esta diaminodifenilsulfona é utilizada como antibiótico da classe das sulfonamidas: é um agente antibacteriano, usualmente prescrito para diversos problemas que afetam a pele,⁸² sendo frequentemente utilizado em combinação com rifampicina e clofazimina em poliquimioterapia, para o tratamento de infeções por *Mycobacterium leprae* (lepra) e *Pneumocystis carinii* (pneumonia). Recentemente, tem ainda demonstrado possuir efeitos neuro-protetores e anti-epiléticos. Este PFA está comercialmente disponível em formulações tópicas e orais.⁸³

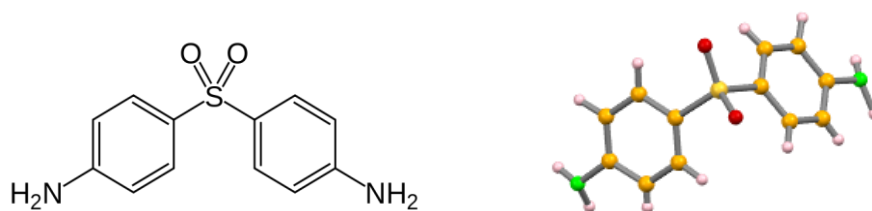


Figura 2.1 Estrutura da Dapsona.

A dapsona apresenta uma baixa solubilidade em água (380 mg/L)⁸⁴ e óleos, tais como gel de petróleo, ceras e óleos vegetais, sendo porém solúvel em etanol, metanol, acetona e solução aquosa de ácido clorídrico (HCl). Uma vez que as formulações tópicas de dapsona em água ou óleos são difíceis de desenvolver, têm sido utilizados, como alternativa, sais e agentes solubilizantes orgânicos (etilenodiglicol, éter monoetílico e etanol) nas formulações tópicas, os quais causam desidratação e são responsáveis pela remoção de alguns óleos essenciais à pele.⁸⁵ Este PFA, quando ingerido por via oral, é facilmente absorvido no trato gastrointestinal, apresentando uma biodisponibilidade superior a 86%, sendo no entanto a sua absorção reduzida em pacientes com lepra em estado avançado.⁸⁶ Deste modo, é crucial o desenvolvimento de novas formas cristalinas de dapsona, com uma melhoria das suas propriedades físico-químicas, entre elas, nomeadamente a solubilidade.

Até à data, não foram reportadas quaisquer formas polimórficas para a dapsona⁸⁷⁻⁹¹ e as únicas formas multicomponentes reportadas são um hidrato,⁹²⁻⁹⁴ três solvatos com dioxano, tetrahydrofurano (THF) e diclorometano⁹⁵ e dois co-cristais com trinitrobenzeno⁹⁶ e ácido dinitrobenzóico.⁹⁷

2.2. Parte Experimental

2.2.1 Síntese

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos à empresa Sigma-Aldrich e utilizados sem alterações.

Foram realizados diversos estudos na tentativa de coordenar a dapsona a vários metais, entre eles zinco (Zn), cobalto (Co), cobre (Cu), níquel (Ni), ferro (Fe), magnésio (Mg) e cálcio (Ca), com o objetivo de obter redes de coordenação. As sínteses foram realizadas através de sínteses mecanoquímicas (MP e MAS), por solução e através de sínteses solvotérmicas. Os procedimentos gerais usados são descritos de seguida e as condições específicas para cada ensaio são apresentadas em tabelas.

Síntese Mecanoquímica – moinho de bolas:

Procedimento A (MAS): Misturas de dapsona e sal de metal foram moídas num moinho de bolas a operar a 30 Hz, após adição de gotas de solvente. O tempo de moagem é especificado na Tabela 2.1 para cada ensaio. Nas sínteses que reagiram, os produtos obtidos foram recristalizados pelo método de evaporação do solvente em soluções de acetona, metanol, etanol, água e acetonitrilo, com sementes[†].

Síntese Mecanoquímica – moagem manual:

Procedimento B (MAS): Misturas de dapsona, sal de metal e, em alguns casos, um co-ligando, foram moídas manualmente, após adição de gotas de solvente, num almofariz de ágata durante um determinado tempo.

Síntese em Solução:

Procedimento C: Misturas de dapsona e sal de metal foram dissolvidas numa mistura de etanol e água (9:1). As soluções foram deixadas em agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e, após esse período, permaneceram seladas e em repouso, de modo a que a cristalização se desse por evaporação lenta do solvente.

De seguida são apresentadas tabelas com detalhes do procedimento utilizado para cada um dos metais testados e o resultado final para cada uma das reações.

[†] Recristalização com sementes – adição de uma pequena quantidade do composto puro (uma semente de cristal) na solução saturada, para promover o crescimento de cristais dessa forma.

Tabela 2.1 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a zinco.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
DAP 1	Dapsona 0,2386 g (0,9609 mmol)	ZnCl ₂ 0,0713 g (0,5231 mmol)	---	A (2:1) 30 µL H ₂ O 20 minutos	Sim
DAP 2	Dapsona 0,2397 g (0,9654 mmol)	ZnCl ₂ 0,0703 g (0,5158 mmol)	---	A* (2:1) 20 + 10 minutos	Sim
DAP 3	Dapsona 0,1583 g (0,6375 mmol)	ZnCl ₂ 0,0450 g (0,3302 mmol)	4,4'-bipiridina 0,1002 g (0,6415 mmol)	B (2:1:2) 30 µL EtOH 5 minutos	Não
DAP 4	Dapsona 0,1588 g (0,6395 mmol)	ZnCl ₂ 0,0556 g (04080 mmol)	4,4'-bipiridina 0,1015 g (0,6498 mmol)	B** 5 + 25 minutos	Não
DAP 5	Dapsona 0,1300 g (0,5236 mmol)	ZnCl ₂ 0,0836 g (0,6134 mmol)	---	C (1:1)	Não

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

** 5 minutos de MP; 25 minutos de MAS, adicionando 30 µL de etanol.

Tabela 2.2 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de dapsona a cobalto.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
DAP 6	Dapsona 0,2079 g (0,8373 mmol)	CoCl ₂ .6H ₂ O 0,0994 g (0,4178 mmol)	---	A (2:1) 30 µL H ₂ O 20 minutos	Não

Tabela 2.3 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de dapsona a cobre.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
DAP 7	Dapsona 0,2054 g (0,8272 mmol)	CuSO ₄ .5H ₂ O 0,1028 g (0,4118 mmol)	---	A (2:1) 30 µL H ₂ O 20 minutos	Não

Tabela 2.4 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a níquel.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
DAP 8	Dapsona 0,1917 g (0,7720 mmol)	Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,1130 g (0,4527 mmol)	---	A (2:1) 30 µL H ₂ O 20 minutos	Sim
DAP 9	Dapsona 0,2412 g (0,9714 mmol)	Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,1141 g (0,4571 mmol)	---	A* (2:1) 20 + 10 minutos	Sim
DAP 10	Dapsona 0,1401 g (0,5642 mmol)	Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,1628 g (0,6522 mmol)	---	A (1:1) 30 µL H ₂ O 40 minutos	Sim
DAP 11	Dapsona 0,0981 g (0,3951 mmol)	Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,1090 g (0,4367 mmol)	---	C (1:1)	Não

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

Tabela 2.5 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a ferro.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
DAP 12	Dapsona 0,2165 g (0,8719 mmol)	FeCl ₂ .4H ₂ O 0,0866 g (0,4356 mmol)	---	A (2:1) 30 µL H ₂ O 20 minutos	Sim
DAP 13	Dapsona 0,1958 g (0,7886 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,1101 g (0,4073 mmol)	---	A (2:1) 30 µL H ₂ O 20 minutos	Não
DAP 14	Dapsona 0,1592 g (0,6412 mmol)	NH ₄ Fe(SO ₄) ₂ .12H ₂ O 0,1500 g (0,3111 mmol)	---	A (2:1) 30 µL H ₂ O 20 minutos	Sim
DAP 15	Dapsona 0,1157 g (0,4660 mmol)	FeCl ₂ .4H ₂ O 0,0898 g (0,4517 mmol)	---	C (1:1)	Não

Tabela 2.6 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de dapsona a magnésio.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
DAP 16	Dapsona 0,2352 g (0,9472 mmol)	Mg(NO ₃) ₂ 0,0712 g (0,4801 mmol)	---	A* (1:1) 20 + 30 minutos	Sim
DAP 17	Dapsona 0,2147 g (0,8647 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0914 g (0,4496 mmol)	---	A* (1:1) 20 + 30 minutos	Sim

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

Tabela 2.7 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de dapsona a cálcio.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
DAP 18	Dapsona 0,2480 g (0,9988 mmol)	CaCl ₂ 0,0598 g (0,5388 mmol)	---	A* (2:1) 20 + 20 minutos	Não

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

2.2.2 Caracterização

O sucesso dos ensaios descritos foi seguido por DRXP e os escassos cristais obtidos através de sínteses por solução foram analisados por DRXMC. Uma vez que os cristais obtidos demonstraram ser dos reagentes cujas estruturas cristalinas já eram conhecidas estes resultados não são aqui apresentados. As características do equipamento utilizado estão descritas em Anexo.

2.3 Apresentação e Discussão de Resultados

Novos compostos de dapsona coordenada a Zn, Ni, Fe e Mg foram sintetizados através de mecanoquímica, recorrendo à utilização de um moinho de bolas (Figura 2.2).

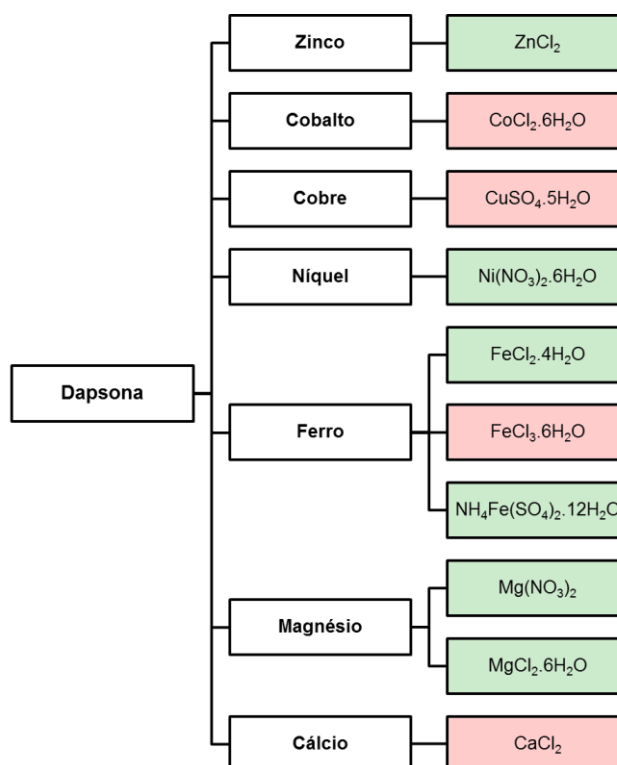


Figura 2.2 Esquema resumo das sínteses efetuadas com dapsona: ocorrência de reação (verde) e não ocorrência de reação (vermelho).

De seguida, são apresentados os resultados obtidos na caracterização por DRXP para todos os metais testados, assim como a discussão dos mesmos.

2.3.1 Caracterização Estrutural por DRXP

Coordenação de Dapsona a Zinco

Através da observação dos difractogramas apresentados em seguida (Figura 2.3), verifica-se que as misturas finais entre a dapsona e o $ZnCl_2$ obtidas por mecanoquímica reagiram, obtendo-se, assim, um novo produto sem vestígios dos reagentes. Por outro lado, as técnicas de solução não conduziram à formação de novos compostos.

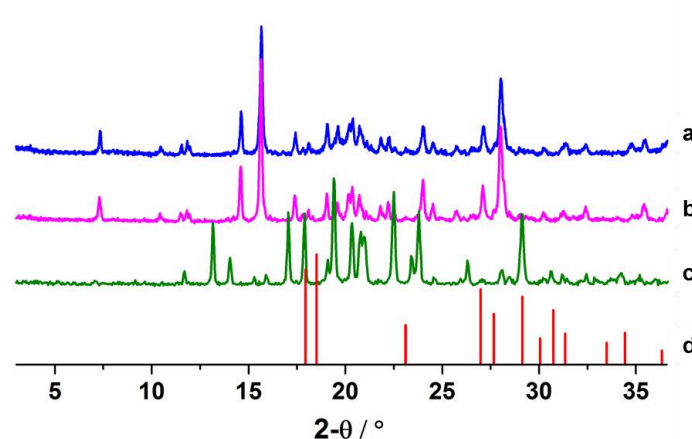


Figura 2.3 Padrão de difração de pós obtido para (a) *DAP 1* e (b) *DAP 2*, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $ZnCl_2$.

As misturas entre a dapsona e o cloreto de zinco, referentes aos códigos *DAP 1* e *DAP 2*, apresentam-se como um pó seco e solto de cor cinzenta, como é possível verificar pela Figura 2.4.



Figura 2.4 Composto obtido para as sínteses *DAP 1* e *DAP 2*.

Aumentando o tempo de moagem da mistura, verifica-se que o produto obtido ao fim dos primeiros 20 minutos de moagem se mantém, havendo apenas uma perda de cristalinidade das amostras.

Embora haja uma clara evidência da formação do novo produto por DRXP, as recristalizações levadas a cabo para ambos os ensaios resultaram apenas cristais de dapsona. A dificuldade na obtenção de monocristais a partir do novo produto, mais solúvel do que a dapsona, pode ser devida à solubilidade desta nas misturas de solventes utilizadas. Este pode também ser o problema quando se realiza a síntese por técnicas de solução em que não se obtém qualquer produto de coordenação.

Tentou-se introduzir no sistema um co-ligando, com o objetivo de tentar facilitar a coordenação da dapsona ao metal. Deste modo, escolheu-se a 4,4'-bipiridina, uma base que facilita a desprotonação do grupo carboxílico e conseqüentemente poderá favorecer a coordenação ao metal. Porém, nestas sínteses observou-se a amorfização das misturas, tanto fazendo a reação de uma só vez por MAS, como procedendo inicialmente com uma MP e depois, num segundo passo, adicionando etanol ao produto (MAS).

Coordenação de Dapsona a Cobre, Cobalto e Cálcio

Das sínteses realizadas com $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e CaCl_2 , através da técnica de MAS num moinho de bolas, verificou-se a inexistência de reação através de análise de DRXP, obtendo-se apenas uma mistura dos reagentes de partida.

Deste modo, para os procedimentos efetuados e estudados, verifica-se que não existe capacidade de coordenação entre a dapsona e os metais referidos.

Coordenação de Dapsona a Níquel

As sínteses realizadas por mecanoquímica com o nitrato de níquel foram realizadas com sucesso, tendo-se formado novos compostos. No entanto, não se observou reação na experiência por solução.

Inicialmente, começou por se analisar através de DRXP os produtos das reações mecanoquímicas com dapsona e $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Verificou-se que ao manter a mesma estequiometria (2:1) e alterando o tempo de moagem das amostras, não ocorria reação, obtendo-se apenas uma mistura de reagentes (Figura 2.5). Depois desta análise, observou-se que as amostras mudaram de aspeto com o tempo e exposição ao ar, sob condições normais do laboratório ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ e $H = 40\%$), sendo que de uma amostra de aspeto pastoso de cor cinzenta se passou a ter um pó solto de cor verde (Figura 2.6).

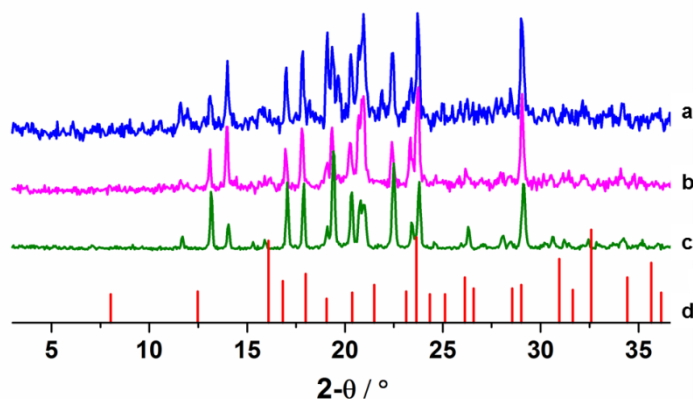


Figura 2.5 Padrão de difração de pós obtido para (a) DAP 8 e (b) DAP 9, comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

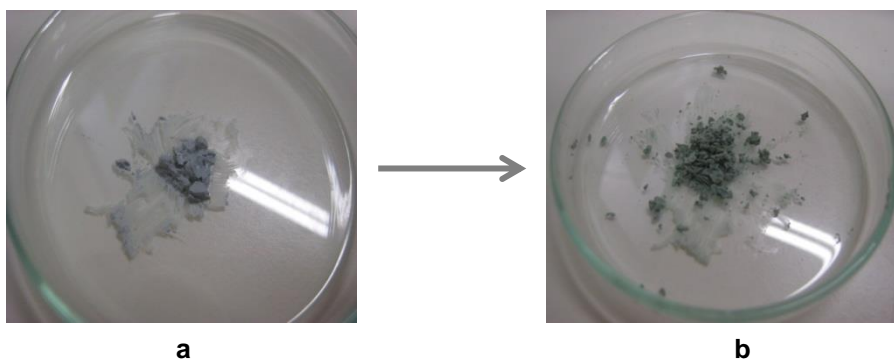


Figura 2.6 Compostos obtidos para as sínteses DAP 8 e DAP 9: (a) produto final após a moagem e (b) produto final depois da exposição ao ar.

Analisou-se por DRXP o novo pó, onde se confirmou que, na realidade, as amostras reagiram ao ar, formando-se um novo composto (Figura 2.7).

Porém a recristalização desta nova forma resultou apenas em cristais correspondentes aos reagentes de partida. Como já foi referido anteriormente, os compostos formados com a dapsona mostram ser instáveis quando colocados em solução, daí a dificuldade na obtenção de monocristais dos novos produtos.

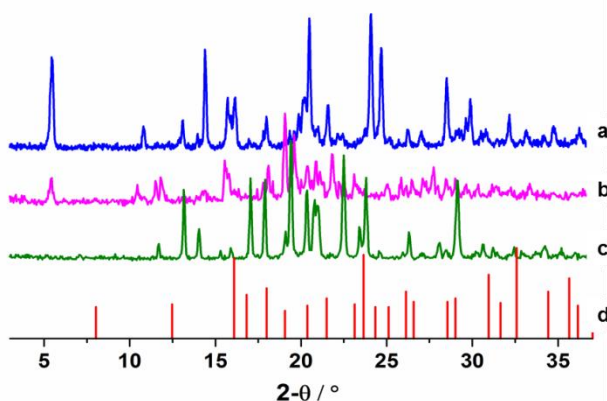


Figura 2.7 Padrão de difração de pós obtido, depois de exposição ao ar, para (a) DAP 8 e (b) DAP 9, comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Alterando a estequiometria dos reagentes de partida para 1:1, forma-se o composto anteriormente obtido (Figura 2.8), pelo que se conclui que a alteração nas quantidades de reagentes utilizadas não influencia o percurso da reação, embora seja necessário um maior tempo de moagem para se conseguir alcançar uma reação completa.

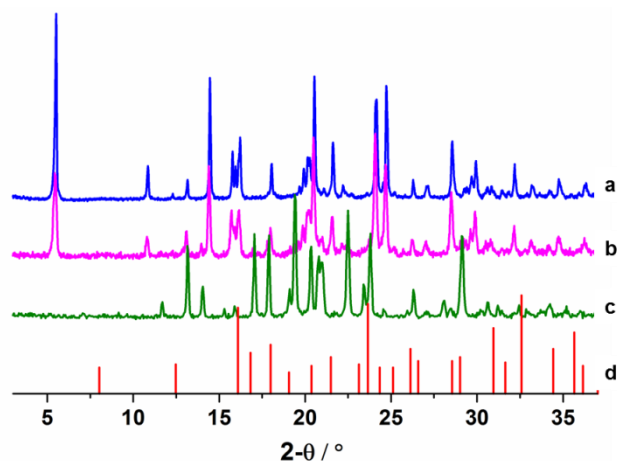


Figura 2.8 Padrão de difração de pós obtido para (a) DAP 10, comparado com (b) DAP 8 e com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Os difractogramas desta nova forma estão a ser usados para indexar os parâmetros de malha e tentar a resolução da sua estrutura através destes dados. Até agora foi apenas possível apurar estarmos na presença de um composto com simetria monoclinica e a análise de Rietveld está em curso.

Coordenação de Dapsona a Ferro

Alterando o sal utilizado nas sínteses entre a dapsona e o ferro, obtêm-se diferentes produtos de reação (Figura 2.9):

- com $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ forma-se uma nova forma cristalina;
- observando cuidadosamente o difractograma adquirido para a reação com o $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, verifica-se que existem picos novos, enquanto outros aparentam ser semelhantes aos picos característicos da dapsona. A reação pode não estar completa;
- quando se utiliza $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, a amostra apresenta um elevado grau de amorfização, pelo que não é possível tirar conclusões precisas do seu difractograma, embora este indique tratar-se apenas de uma mistura de reagentes.

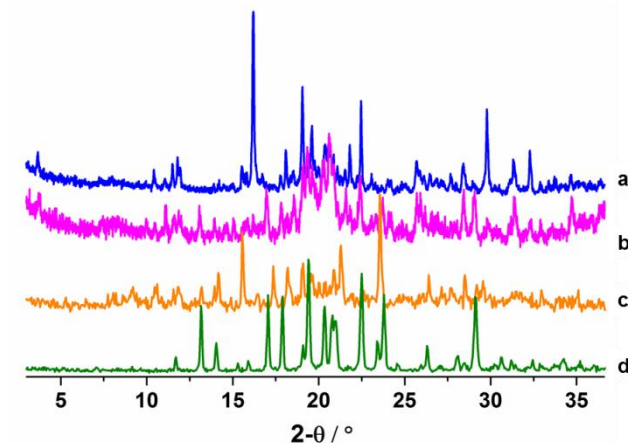


Figura 2.9 Padrão de difração de pós obtido para (a) DAP 12, (b) DAP 13 e (c) DAP 14, comparados com o difractograma teórico simulado para (d) dapsona.

Para todas as sínteses efetuadas com ferro, obtiveram-se pós secos e soltos, exibindo uma cor castanha. A Figura 2.10 mostra um exemplo de um desses produtos finais obtidos.



Figura 2.10 Composto obtido para a síntese DAP 12.

Novamente, os cristais formados a partir da recristalização destas misturas foram identificados como dapsona, pelo que não foi possível, mais uma vez, obter a estrutura cristalina de uma nova forma que já foi provada existir através de DRXP. O mesmo acontece quando se faz reagir a dapsona com $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ através das sínteses realizadas em solução.

Coordenação de Dapsona a Magnésio

Utilizando o $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ adquire-se uma nova forma, onde é possível visualizar novos picos de difração (Figura 2.11), distintos dos picos correspondentes aos reagentes de partida. Verifica-se também que ao fim de 50 minutos de moagem, a amostra é mais cristalina, embora os picos sejam os mesmos, o que significa que a reação é completa ao fim dos primeiros 20 minutos de moagem.

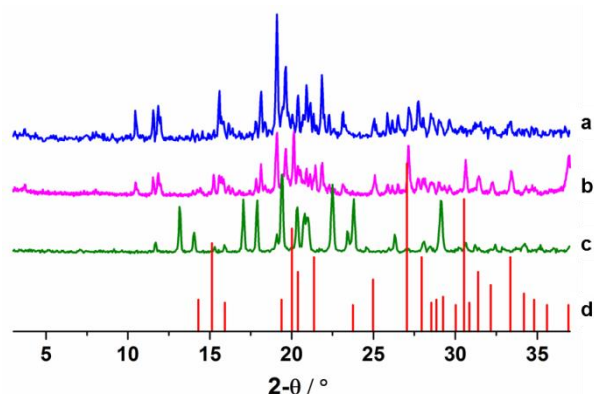


Figura 2.11 Padrão de difração de pós obtido para *DAP 16* ao fim de (a) 20 minutos de moagem e (b) 50 minutos moagem, comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $Mg(NO_3)_2$.

Já quando se recorre ao uso de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, a reação ocorre apenas ao fim de 50 minutos de moagem. Nos primeiros 20 minutos, a amostra ainda se encontra por reagir, apresentando um difractograma bastante semelhante ao difractograma característico da dapsona e, apenas após mais 30 minutos de moagem, se considera que se está na presença de uma nova forma (Figura 2.12).

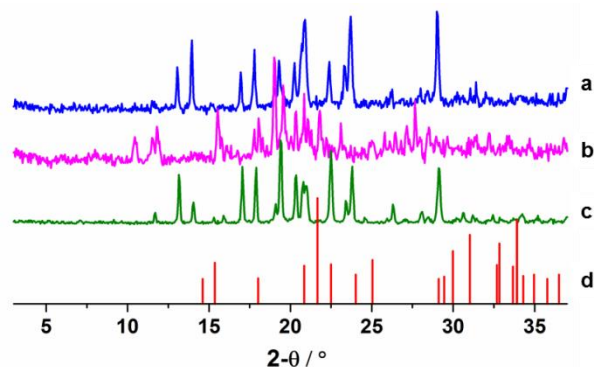


Figura 2.12 Padrão de difração de pós obtido para *DAP 17* ao fim de (a) 20 minutos e (b) 50 minutos de moagem, comparados com os difractogramas teóricos simulados para (c) dapsona e (d) $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

O difractograma abaixo exibido (Figura 2.13) corrobora a ideia de que os novos compostos formados, utilizando os dois tipos de sais de magnésio, são iguais, o que indicia que, apesar de os sais de partida serem diferentes, o composto final é o mesmo.

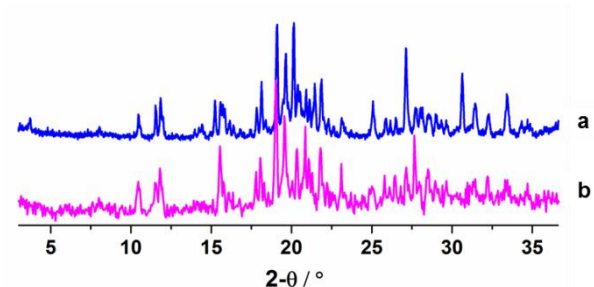


Figura 2.13 Comparação dos padrões de difração de pós obtidos para (a) *DAP 16* e (b) *DAP 17*.

As misturas finais obtidas foram recristalizadas, com o objetivo de se alcançarem cristais destas novas formas para caracterização estrutural por DRXMC, o qual não foi possível, pois, como reportado anteriormente, apenas se formaram cristais da dapsona.

2.4 Conclusões

Vários estudos foram levados a cabo com a dapsona e diversos sais de metais, obtendo-se resultados satisfatórios para as sínteses efetuadas com Zn, Ni, Fe e Mg.

Esses resultados foram confirmados através da técnica de DRXP, onde se verificou a existência de novas formas, sendo que o procedimento A, em que se recorre à síntese mecanoquímica por MAS, aparenta ser o método mais promissor para a obtenção destes novos compostos. A introdução de um co-ligando na reação, 4,4'-bipiridina, não veio favorecer a formação de novos compostos de coordenação com a dapsona. Apesar de todos os esforços nesse sentido, foi impossível obter monocristais suscetíveis de serem analisados por DRXMC e, desse modo, obter a estrutura dessas formas.

Através de DRXP, conseguiu-se obter uma malha cristalina da estrutura obtida entre a dapsona e $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, embora não tenha sido possível obter a resolução da mesma através da análise por difração de pós, visto o produto final não ser suficientemente cristalino para permitir dados suficientemente bons em difractómetros normais de laboratório. Efetivamente, os resultados obtidos com $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ são os mais interessantes, pois verifica-se que o metal não reage com o PFA de imediato, e que a reação só se encontra completa depois da amostra estar em exposição ao ar durante um determinado tempo.

Uma vez que este PFA se encontra pouco explorado, e visto terem sido obtidos neste trabalho resultados bastante promissores, foi possível fazer uma proposta com sucesso para uso de tempo de sincrotrão no ESRF (*European Synchrotron Radiation Facility*), onde serão levados para teste todos os produtos obtidos com a dapsona, de modo a tentar obter estruturas cristalina partindo de resultados de pós. Esta é uma nova área de estudos em que é necessário fazer um grande investimento. Neste momento, estão já estabelecidos contactos com grupos alemães e italianos para iniciar os estudos de resolução estrutural com dados de difração de pós.

CAPÍTULO 3

DESENVOLVIMENTO DE RMOS DE ÁCIDO NALIDÍXICO

3.1 Introdução

O ácido nalidíxico (Figura 3.1), de seu nome IUPAC ácido 1-etilo-1,4-dihidro-7-metilo-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico, é um fármaco antibacteriano com a fórmula $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Este PFA é o primeiro antibiótico de quinolona sintética^{82, 98} e o único aprovado pela FDA para a formulação pediátrica.¹¹

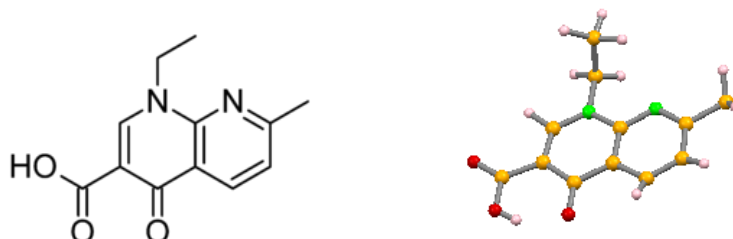


Figura 3.1 Estrutura do Ácido Nalidíxico.

Este foi um dos primeiros fármacos a ser utilizado no tratamento eficaz de infecções do trato urinário (1960)⁹⁹ causadas por bactérias gram-negativas, por exemplo, por *Escherichia coli*, *Proteus*, *Shigella*, *Enterobacter* e *Klebsiella*, inibindo a síntese de ADN e, levando, posteriormente, à apoptose das células.^{82, 98-101} Em concentrações mais baixas, atua de uma forma bacteriostática, isto é, inibe o crescimento e reprodução; já em concentrações mais elevadas, é bactericida, o que significa que mata bactérias, em vez de se limitar a inibir o seu crescimento.⁸²

O ácido nalidíxico é um pó branco, com um peso molecular de 232,24 g/mol, um ponto de fusão entre os 227 °C e os 229 °C e um pKa = 6. Em termos de solubilidade, este PFA apresenta uma solubilidade de 20 mg/mL de clorofórmio⁸⁴ e é praticamente insolúvel em água (> 100 mg/L).¹¹ Este fármaco encontra-se comercialmente disponível sob a forma de comprimido e as dosagens diárias podem ir de 500 mg a 4 g.¹¹

Dois dos problemas apresentados pelo ácido nalidíxico concentram-se na muito baixa solubilidade em água e a sua reduzida velocidade de dissolução.¹⁰²

Embora o ácido nalidíxico seja utilizado há quase 50 anos, não se conhecem polimorfos e apenas foram reportadas, até à data, dois sais com sódio e 1,2-etanodiona,¹⁰³ duas formas polimórficas em ácido metanosulfónico e numa mistura metanol-nitrometano, e seis co-cristais com resorcinol, catecol, hidroquinona, pirogalol, orcilol e floroglucinol.¹¹

A exploração de novas formas cristalinas de ácido nalidíxico com propriedades físico-químicas melhoradas, nomeadamente melhor solubilidade e velocidade de dissolução, seriam uma grande mais-valia na indústria farmacêutica. Tendo isto em vista, foram exploradas várias hipóteses de formação de RMOs deste PFA, mas foram também efetuados alguns ensaios de co-cristalização. Obteve-se um sal molecular com o ácido nalidíxico e morfolina, o qual se verificou ter um efeito catalisador na síntese de novas RMOs sintetizadas por mecanoquímica.

3.2. Parte Experimental

3.2.1 Síntese

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos à empresa Sigma-Aldrich e utilizados sem alterações.

Foram realizados vários estudos, recorrendo ao uso de técnicas de mecanoquímica, solvotérmica e por solução, para estudar a coordenação de diversos metais ao ácido nalidíxico. Os metais utilizados nestes estudos foram: manganês (Mn), magnésio (Mg), cálcio (Ca), ferro (Fe), zinco (Zn), cobre (Cu) e bismuto (Bi).

De seguida, são detalhados os procedimentos seguidos e as condições específicas sobre as sínteses realizadas com este PFA.

❖ Síntese do Sal Molecular Ácido Nalidíxico:Morfolina

Foi obtido um sal molecular hidratado através da reação supramolecular do ácido nalidíxico com a morfolina, recorrendo à técnica de mecanoquímica.

Síntese Mecanoquímica – moinho de bolas:

Procedimento A (MAS): Moeu-se ácido nalidíxico num moinho de bolas a operar a 30 Hz, após adição de gotas de solvente. O produto obtido foi recristalizado pelo método de evaporação do solvente numa solução de 3 mL de etanol.

Tabela 3.1 Tabela resumo da síntese efetuada na obtenção do sal molecular ácido nalidíxico:morfolina.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
SAL 1	Ácido Nalidíxico 0,2910 g (1,2526 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Sim

❖ Coordenação de Ácido Nalidíxico a Metais

Síntese Mecanoquímica – moinho de bolas:

Procedimento B (MAS): Misturas de ácido nalidíxico e sal de metal foram moídas num moinho de bolas a operar a 30 Hz, após adição de gotas de solvente.

Procedimento C (MP/MAS): Misturas de sal molecular ácido nalidíxico:morfolina e sal de metal foram moídas num moinho de bolas a operar a 30 Hz.

Procedimento D (MAS): Sal de metal foi moído num moinho de bolas a operar a 30 Hz, após adição de gotas de solvente.

Síntese Mecanoquímica – moagem manual:

Procedimento E (MAS): Misturas de ácido nalidíxico e sal de metal foram moídas manualmente, após adição de gotas de solvente, num almofariz de ágata durante um determinado tempo.

Solvotérmica:

Procedimento F: Misturas de ácido nalidíxico, sal de metal e, em alguns casos, um co-ligando, foram colocadas em 10 mL de água e deixadas num forno durante um determinado tempo e temperatura.

Procedimento G: Misturas de sal molecular ácido nalidíxico:morfolina, previamente dissolvido em 15 mL de água, com ajuda de agitação e aquecimento a 60 °C, e sal de metal foram deixadas num forno durante um determinado tempo e temperatura.

Síntese em Solução:

Procedimento H: Ácido nalidíxico ou sal molecular ácido nalidíxico:morfolina foi dissolvido em 2 mL de uma solução aquosa saturada de sal de metal. A solução foi deixada em agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e, após esse período, permaneceu selada e em repouso, de modo a que a cristalização se desse por evaporação lenta do solvente.

Procedimento I: A uma solução de 2 mL de uma solução aquosa saturada de sal de metal adicionou-se produto final, obtido através da síntese *NALIDX 42*, e 2 mL de água. A solução foi deixada em agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e, após esse período, permaneceu selada e em repouso, de modo a que a cristalização se desse por evaporação lenta do solvente.

Procedimento J: Semelhante procedimento H, utilizando 1,5 mL de uma solução aquosa saturada de sal de metal.

São apresentadas, de seguida, tabelas resumo, onde é possível obter informação detalhada sobre o procedimento utilizado para cada um dos metais testados e o resultado final para cada uma das reações.

Tabela 3.2 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação do ácido nalidíxico a manganês.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 1	Ácido Nalidíxico 0,2113 g (0,9095 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0900 g (0,4548 mmol)	---	B* (2:1) 30 µL H ₂ O 15 + 15 + 15 + 15 minutos	Sim
NALIDX 2	Ácido Nalidíxico 0,1360 g (0,5854 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,1172 g (0,5922 mmol)	---	B (1:1) 57,6 µL morfolina 30 minutos	Sim
NALIDX 3	Ácido Nalidíxico 0,2183 g (0,9397 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Sim
	Sal Molecular 0,1150 g (0,3236 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,1150 g (0,5811 mmol)	---	C (1:1) 5 minutos	
NALIDX 4	Ácido Nalidíxico 0,0677 g (0,2914 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0582 g (0,2941 mmol)	---	F (1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 5	Ácido Nalidíxico 0,0701 g (0,3017 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0299 g (0,1511 mmol)	---	F (2:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 6	Ácido Nalidíxico 0,0373 g (0,1606 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0309 g (0,1561 mmol)	Ácido Cítrico 0,0309 g (0,1606 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Sim
NALIDX 7	Ácido Nalidíxico 0,0447 g (0,1924 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0381 g (0,1925 mmol)	Ácido Oxálico 0,0173 g (0,1922 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Sim
NALIDX 8	Ácido Nalidíxico 0,0390 g (0,1679 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0332 g (0,1678 mmol)	Ácido Tereftálico 0,0280 g (0,1685 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 9	Ácido Nalidíxico 0,0363 g (0,1563 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0310 g (0,1566 mmol)	Ácido Trimésico 0,0330 g (0,1570 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 10	Ácido Nalidíxico 0,0677 g (0,2914 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0582 g (0,2941 mmol)	---	F (1:1) 12,7 µL morfolina 24 horas a 140 °C	Sim
NALIDX 11	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0318 g (0,0895 mmol)	MnCl ₂ .4H ₂ O 0,0106 g (0,0536 mmol)	---	G (2:1) 24 horas a 140 °C	

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

Tabela 3.3 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a magnésio.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 12	Ácido Nalidíxico 0,2092 g (0,9005 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0924 g (0,4545 mmol)	---	B* (2:1) 15 + 15 + 15 + 15 minutos	Sim
NALIDX 13	Ácido Nalidíxico 0,1091 g (0,4696 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,1932 g (0,9503 mmol)	---	B (1:2) 30 µL H ₂ O 15 minutos	Não
NALIDX 14	Ácido Nalidíxico 0,1334 g (0,5742 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,1171 g (0,5760 mmol)	---	B (1:1) 7,5 µL morfolina 15 minutos	Sim
NALIDX 15	Ácido Nalidíxico 0,2910 g (1,2526 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Sim
	Sal Molecular 0,2910 g (0,8188 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,1590 g (0,7821 mmol)	---	C (1:1) 15 minutos	
NALIDX 16	---	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,2801 g (1,3777 mmol)	---	D 100 µL morfolina 15 minutos	Não
NALIDX 17	Ácido Nalidíxico 0,1375 g (0,5919 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,1215 g (0,5976 mmol)	---	B (1:1) 47,9 µL THF 15 minutos	Não
NALIDX 18	Ácido Nalidíxico 0,0696 g (0,2996 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0306 g (0,1505 mmol)	---	F (2:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 19	Ácido Nalidíxico 0,0370 g (0,1593 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0327 g (0,1608 mmol)	Ácido Cítrico 0,0308 g (0,1601 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 20	Ácido Nalidíxico 0,0443 g (0,1907 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0387 g (0,1903 mmol)	Ácido Oxálico 0,0174 g (0,1933 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 21	Ácido Nalidíxico 0,0386 g (0,1662 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0341 g (0,1677 mmol)	Ácido Tereftálico 0,0278 g (0,1673 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 22	Ácido Nalidíxico 0,0360 g (0,1550 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0318 g (0,1564 mmol)	Ácido Trimésico 0,0327 g (0,1556 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 23	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0315 g (0,0886 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0111 g (0,0546 mmol)	---	G (2:1) 24 horas a 140 °C	

Cont. Tabela 3.3 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a magnésio.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 24	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0313 g (0,0881 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0112 g (0,0551 mmol)	---	G** (2:1) 24 horas a 140 °C	
NALIDX 25	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0350 g (0,0985 mmol)	MgCl ₂ .6H ₂ O 0,0112 g (0,0551 mmol)	---	G (2:1) 24 horas a 140 °C	

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

** Repetição da síntese *NALIDX* 23, sem agitação nem aquecimento, uma vez que quando se adicionou o metal, formaram-se de imediato pequenas agulhas cristalinas e é suposto a reação só ocorrer dentro do forno a elevada temperatura, de modo a obter uma reação mais complexa e a formação de melhores cristais, em termos de qualidade e tamanho.

Tabela 3.4 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a cálcio.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 26	Ácido Nalidíxico 0,2428 g (1,0451 mmol)	CaCl ₂ 0,0596 g (0,5370 mmol)	---	B* (2:1) 15 + 15 + 15 + 15 + 15 minutos	Não
NALIDX 27	Ácido Nalidíxico 0,1628 g (0,7008 mmol)	CaCl ₂ 0,0827g (0,7451 mmol)	---	B (1:1) 40 µL morfolina 10 minutos	Não
NALIDX 28	Ácido Nalidíxico 0,1632 g (0,7025 mmol)	CaCl ₂ 0,0784 g (0,7064 mmol)	---	B (1:1) 40 µL morfolina 5 minutos	Não
NALIDX 29	Ácido Nalidíxico 0,2187 g (0,9414 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,2187 g (0,6154 mmol)	CaCl ₂ 0,0774 g (0,6974 mmol)	---	C (1:1) 15 minutos	
NALIDX 30	Ácido Nalidíxico 0,2187 g (0,9414 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,2187 g (0,6154 mmol)	CaCl ₂ 0,0781g (0,7037 mmol)	---	C (1:1) 5 minutos	

Cont. Tabela 3.4 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a cálcio.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 31	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 10 minutos	Não
	Sal Molecular 0,2182 g (0,6140 mmol)	CaCl ₂ 0,0784 g (0,7064 mmol)	---	C (1:1) 5 minutos	

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

Tabela 3.5 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a ferro.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 32	Ácido Nalidíxico 0,1900 g (0,8178 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,1114 g (0,4218 mmol)	---	B* (2:1) 15 + 15 + 15 + 15 minutos	Não
NALIDX 33	Ácido Nalidíxico 0,1899 g (0,8174 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,1184 g (0,4380 mmol)	---	B (1:1) 30 µL H ₂ O 30 minutos	Não
NALIDX 34	Ácido Nalidíxico 0,1184 g (0,5096 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,1365 g (0,5050 mmol)	---	B (1:1) 44,5 µL morfolina 10 minutos	Não
NALIDX 35	Ácido Nalidíxico 0,1380 g (0,5940 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,1621 g (0,5997 mmol)	---	B (1:1) 44,5 µL morfolina 5 minutos	Não
NALIDX 36	Ácido Nalidíxico 0,2186 g (0,9409 mmol)	---	---	A (1:1) 15 minutos 12,3 µL morfolina	Não
	Sal Molecular 0,2186 g (0,6151 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,1375 g (0,5087 mmol)	---	C (1:1) 5 minutos	
NALIDX 37	Ácido Nalidíxico 0,0633 g (0,2725 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,0369 g (0,1365 mmol)	---	F (2:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 38	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0286 g (0,0805 mmol)	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,0134 g (0,0496 mmol)	---	G (1:1) 24 horas a 140 °C	

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

Tabela 3.6 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a zinco.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 39	Ácido Nalidíxico 0,2319 g (0,9982 mmol)	ZnCl ₂ 0,0762 g (0,5591 mmol)	---	B* (2:1) 15 + 15 minutos	Sim
NALIDX 40	Ácido Nalidíxico 0,1900 g (0,8178 mmol)	ZnCl ₂ 0,1162 g (0,8526 mmol)	---	B* (1:1) 15 + 10 minutos	Sim
NALIDX 41	Ácido Nalidíxico 0,1532 g (0,6594 mmol)	ZnCl ₂ 0,0900 g (0,6604 mmol)	---	B (1:1) 57,6 µL morfolina 15 minutos	Sim
NALIDX 42	Ácido Nalidíxico 0,1537 g (0,6616 mmol)	ZnCl ₂ 0,0906 g (0,6648 mmol)	---	B (1:1) 57,6 µL morfolina 15 minutos	Sim
NALIDX 43	Ácido Nalidíxico 0,2555 g (1,0998 mmol)	ZnCl ₂ 0,1512 g (1,1094 mmol)	---	B (1:1) 96 µL morfolina 15 minutos	Sim
NALIDX 44	Ácido Nalidíxico 0,1545 g (0,6650 mmol)	ZnCl ₂ 0,0914g (0,6706 mmol)	---	B (1:1) 57,6 µL morfolina 5 minutos	Sim
NALIDX 45	Ácido Nalidíxico 0,2187 g (0,9414 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Sim
	Sal Molecular 0,2187 g (0,6154 mmol)	ZnCl ₂ 0,0906 g (0,6648 mmol)	---	C (1:1) 15 minutos	
NALIDX 46	Ácido Nalidíxico 0,1027 g (0,4421 mmol)	ZnCl ₂ 0,0086 g (0,0631 mmol)	---	E (1:1) 38,4 µL morfolina 8 minutos	Não
NALIDX 47	Ácido Nalidíxico 0,1000 g (0,4304 mmol)	ZnCl ₂	---	H	Sim
NALIDX 48	Ácido Nalidíxico 0,1000 g (0,4304 mmol)	ZnCl ₂	---	H 50 µL morfolina	Não
NALIDX 49	Sal Molecular 0,1000 g (0,2814 mmol)	ZnCl ₂	---	H	Não
NALIDX 50	<i>NALIDX 47</i> 0,1000 g (0,1681 mmol)	ZnCl ₂	---	I	Não
NALIDX 51	Ácido Nalidíxico 0,2000 g (0,8609 mmol)	ZnCl ₂	---	J	Não
NALIDX 52	Ácido Nalidíxico 0,0773 g (0,3327 mmol)	ZnCl ₂ 0,0281 g (0,2062 mmol)	---	F (2:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 53	Ácido Nalidíxico 0,0416 g (0,1791 mmol)	ZnCl ₂ 0,0243 g (0,1783 mmol)	Ácido Cítrico 0,0343 g (0,1782 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 54	Ácido Nalidíxico 0,0508 g (0,2187 mmol)	ZnCl ₂ 0,0299 g (0,2194 mmol)	Ácido Oxálico 0,0199 g (0,2210 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não

Cont. Tabela 3.6 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a zinco.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 55	Ácido Nalidíxico 0,0434 g (0,1868 mmol)	ZnCl ₂ 0,0255 g (0,1871 mmol)	Ácido Tereftálico 0,0314 g (0,1890 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 56	Ácido Nalidíxico 0,0401 g (0,1726 mmol)	ZnCl ₂ 0,0239 g (0,1754 mmol)	Ácido Trimésico 0,0363 g (0,1727 mmol)	F (1:1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 57	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0348 g (0,0979 mmol)	ZnCl ₂ 0,0084 g (0,0616 mmol)	---	G (1:1) 24 horas a 140 °C	
NALIDX 58	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0400 g (0,1126 mmol)	ZnCl ₂ 0,0083 g (0,0609 mmol)	---	G (1:1) 24 horas a 140 °C	

* Por cada tempo de moagem, foram adicionados 30 µL de água.

Tabela 3.7 Tabela resumos das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a cobre.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 59	Ácido Nalidíxico 0,1226 g (0,5277 mmol)	CuSO ₄ .5H ₂ O 0,1320 g (0,5288 mmol)	---	B (1:1) 46,1 µL morfolina 5 minutos	Sim
NALIDX 60	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Sim
	Sal Molecular 0,2182 g (0,6140 mmol)	CuSO ₄ .5H ₂ O 0,1321 g (0,5292 mmol)	---	C (1:1) 82,1 µL morfolina 5 minutos	
NALIDX 61	Ácido Nalidíxico 0,0653 g (0,2811 mmol)	CuSO ₄ .5H ₂ O 0,0351 g (0,1406 mmol)	---	F (2:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 62	Ácido Nalidíxico 0,2182 g (0,9392 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,0295 g (0,0830 mmol)	CuSO ₄ .5H ₂ O 0,0129 g (0,0517 mmol)	---	G (1:1) 24 horas a 140 °C	

Tabela 3.8 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido nalidíxico a bismuto.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
NALIDX 63	Ácido Nalidíxico 0,2184 g (0,9401 mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,2184 g (0,6145 mmol)	BiCl ₃ 0,1492 g (0,4731 mmol)	---	C (1:1) 5 minutos	
NALIDX 64	Ácido Nalidíxico 0,2183 g (mmol)	---	---	A (1:1) 12,3 µL morfolina 15 minutos	Não
	Sal Molecular 0,2183 g (0,6143 mmol)	Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O 0,1809 g (0,3729 mmol)	---	C (1:1) 5 minutos	
NALIDX 65	Ácido Nalidíxico 0,0435 g (0,1872 mmol)	Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O 0,0914 g (0,1884 mmol)	---	F(1:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 66	Ácido Nalidíxico 0,0489 g (0,2105 mmol)	Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O 0,0516 g (0,1064 mmol)	---	F (2:1) 24 horas a 140 °C	Não
NALIDX 67	Ácido Nalidíxico 0,0435 g (0,11872 mmol)	Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O 0,0914 g (0,1884 mmol)	---	F (1:1) 16,3 µL morfolina 24 horas a 140 °C	Não

3.2.2 Caracterização

O sucesso dos ensaios descritos foi seguido por DRXP e os poucos cristais obtidos foram analisados por DRXMC. Foram, igualmente, utilizadas outras técnicas complementares de caracterização, tais como calorimetria diferencial de varrimento (CDV), análise termogravimétrica (ATG) e espectroscopia de infravermelho (IV). As características dos equipamentos utilizados estão descritas em Anexo.

Difração de Raios-X de Monocristal (DRXMC)

Os dados recolhidos, para as estruturas cristalinas resultante das sínteses SAL 1 e NALIDX 47, encontram-se listados nas Tabela 3.9 e Tabela 3.10, respetivamente. Os detalhes de refinamento destes compostos encontram-se descritos em Anexo.

Tabela 3.9 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese SAL 1.

	SAL 1
Fórmula empírica	$C_{12}H_{11}N_2O_3 \cdot C_4H_{10}NO_2(H_2O)$
Peso molecular	355,39
Temperatura (K)	150(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Forma do cristal, cor	Placas, incolor
Tamanho do cristal (mm)	0,20 x 0,03 x 0,02
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/n
a (Å)	11,470
b (Å)	6,850
c (Å)	21,730
α (°)	90,00
β (°)	94,110
γ (°)	90,00
Volume (Å ³)	1702,9
Z	4
Densidade calculada (mg.cm ⁻³)	1,386
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,106
Limites de θ recolhidos (°)	1,90 - 27,80
Reflexões recolhidas/únicas	16336/3982
R_{int}	0,0420
GoF	1,0210
Índice R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0388$, $wR_2 = 0,0969$

Tabela 3.10 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese *NALIDX 47*.

	<i>NALIDX 47</i>
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₈ Cl ₄ Zn ₂
Peso molecular	594,98
Temperatura (K)	150(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Forma do cristal, cor	Placas, incolor
Tamanho do cristal (mm)	0,18 x 0,10 x 0,06
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$
a (Å)	9,1274(18)
b (Å)	10,1424(18)
c (Å)	12,625(3)
α (°)	108,935(9)
β (°)	97,161(11)
γ (°)	95,754(7)
Volume (Å ³)	1084,5(4)
Z	2
Densidade calculada (mg.cm ⁻³)	1,966
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,513
Limites de θ recolhidos (°)	2,15 - 27,95
Reflexões recolhidas/únicas	11931/5158
R _{int}	0,0330
GoF	3,480
Índice R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,2802$, $wR_2 = 0,6488$

3.3 Apresentação e Discussão de Resultados

Novos compostos de ácido nalidíxico coordenado a Mn, Mg e Cu foram sintetizados através de mecanoquímica, recorrendo à utilização de um moinho de bolas, e por solução (Figura 3.2).

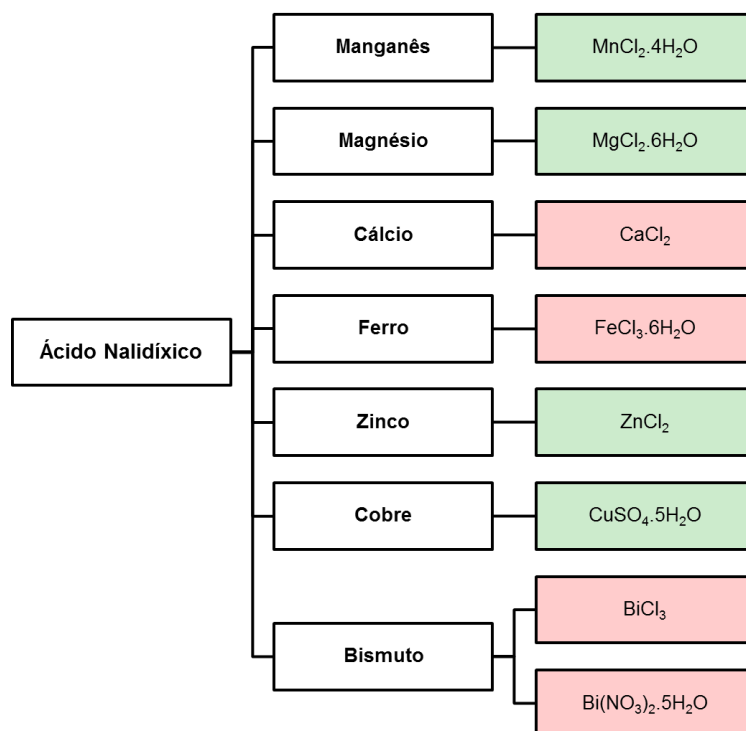


Figura 3.2 Esquema resumo das sínteses efetuadas com ácido nalidíxico: ocorrência de reação (verde) e não ocorrência de reação (vermelho).

De seguida, são apresentados os resultados obtidos na caracterização por DRXP para todos os metais testados, assim como a discussão dos mesmos. As caracterizações de um sal molecular ácido nalidíxico:morfolina (*SAL 1*), através de síntese mecanoquímica no moinho de bolas, e da nova forma obtida através da síntese por solução de ácido nalidíxico e $ZnCl_2$ (*NALIDX 47*) foram discutidas por análise de DRXMC, CDV, ATG e IV.

3.3.1 Caracterização Estrutural por DRXP

Coordenação de Ácido Nalidíxico a Morfolina – Sal Molecular

O sal molecular obtido através da reação entre o ácido nalidíxico e a morfolina (*SAL 1*) foi produzido por moagem mecânica, onde se obteve um pó solto de cor rosa (Figura 3.3).



Figura 3.3 Sal molecular obtido por síntese mecanoquímica (moinho de bolas), através da coordenação de ácido nalidíxico a morfolina.

Recorreu-se à DRXP, a fim de confirmar a obtenção do composto puro e, pela observação da Figura 3.4, verifica-se que a reação ficou completa ao fim de 15 minutos de moagem no moinho de bolas, existindo total correspondência entre os difractogramas obtidos experimental e teoricamente (a estrutura de monocristal do sal molecular é discutida mais à frente).

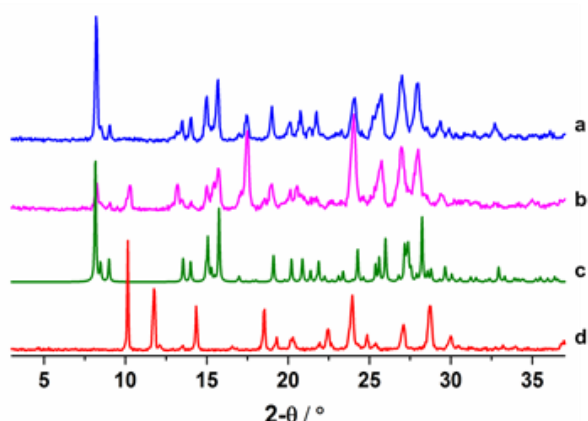


Figura 3.4 Padrão de difração de pós obtido para SAL 1, com um tempo de moagem de (a) 5 minutos e (b) 15 minutos, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) sal molecular e (d) ácido nalidíxico.

Coordenação de Ácido Nalidíxico a Manganês

Observando, por DRXP, os resultados obtidos para as reações entre o ácido nalidíxico e $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, através de MAS (água) no moinho de bolas (Figura 3.5), apura-se que existem novos picos de difração para o novo produto, que não são coincidentes com os picos de difração característicos dos reagentes de partida. Apesar disso, o composto final aparenta não estar puro, visto apresentar vestígios de ácido nalidíxico, o que pode indicar que a reação poderá não ter sido completa.

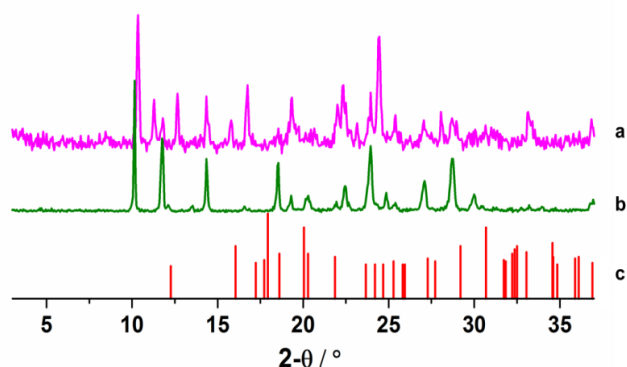


Figura 3.5 Padrão de difração de pós obtido para **(a)** NALIDX 1, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(b)** ácido nalidíxico e **(c)** $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Paralelamente foi determinado o ponto de fusão do produto final que se verificou situar-se a cerca dos 290 °C, sendo o ponto de fusão do ácido nalidíxico 225 - 228 °C, o que indica que, estar na presença de uma nova forma pura, sendo que os picos que são concordantes entre ambos os compostos (novo produto e ácido nalidíxico) poderão apenas ser coincidentes e não representar a situação de ocorrência de uma reação incompleta.

Procedeu-se, deste modo, à recristalização do produto obtido usando uma solução de clorofórmio e uma mistura de clorofórmio e etanol, com a ajuda de agitação, durante, aproximadamente, 15 minutos. Depois da evaporação não se conseguiram obter quaisquer cristais suscetíveis de serem analisados por DRXMC.

Alterando o solvente para morfolina, verificou-se que o composto amorfizou ao fim de 30 minutos de moagem. Com apenas 10 minutos no moinho de bolas, aparecem alguns picos novos de difração, embora nunca se tenha conseguido obter o produto da reação puro (Figura 3.6).

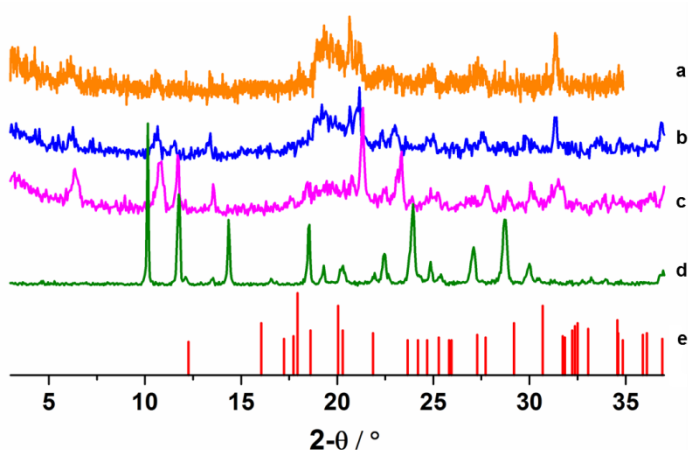


Figura 3.6 Padrão de difração de pós obtido para NALIDX 2 com um tempo de moagem de **(a)** 30 minutos, **(b)** 15 minutos e **(c)** 10 minutos, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(d)** ácido nalidíxico e **(e)** $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Quando se parte do sal molecular ácido nalidíxico:morfolina, e não apenas do PFA sozinho, existem, nos difractogramas de DRXP obtidos, novos picos não correspondentes aos picos característicos dos reagentes de partida, embora a mistura não tenha reagido completamente.

Na Figura 3.7 são apresentados os difractogramas correspondentes a todas as sínteses efetuadas com ácido nalidíxico e $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, através de técnicas de mecanoquímica. Obtém-se o mesmo produto final, tanto utilizando nas sínteses o ácido nalidíxico como o sal molecular. No entanto se se mudar o solvente utilizado em MAS, verifica-se que os compostos finais são diferentes, consoante o solvente utilizado nas reações.

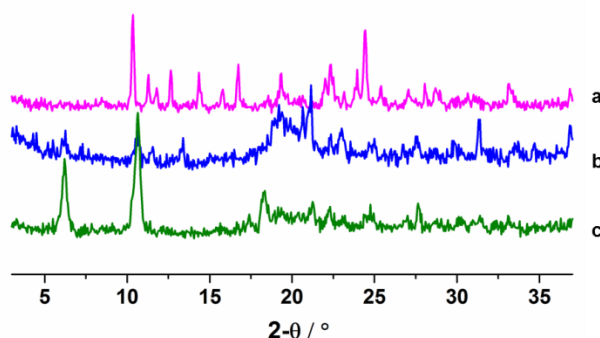


Figura 3.7 Padrão de difração de pós obtido para (a) *NALIDX 1*, (b) *NALIDX 2* e (c) *NALIDX 3*.

Apesar de todos os esforços nesse sentido, não foi possível obter monocristais destas novas formas.

Nas sínteses realizadas através de síntese solvotérmica, testou-se o efeito da estequiometria da reação. As sínteses realizadas numa proporção molar (ácido nalidíxico: $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) de 1:1, tanto partindo de ácido nalidíxico como do sal molecular, apresentaram cristais com o formato de agulhas muito finas de cor branca, ao passo que a síntese com uma estequiometria 2:1 apresentou apenas um composto branco com uma textura semelhante ao algodão. As amostras foram caracterizadas por DRXP, mostrando que ambas correspondem ao ácido nalidíxico. Confirma-se também que a introdução da morfolina no sistema não influenciou a formação de monocristais, ainda que da análise do difractograma de pós se possa constatar estar na presença de uma nova forma (Figura 3.8).

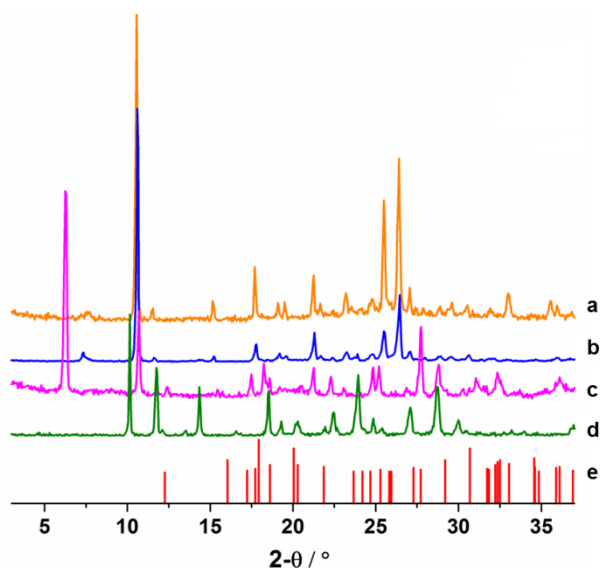


Figura 3.8 Padrão de difração de pós obtido para **(a) NALIDX 4**, **(b) NALIDX 5** e **(c) NALIDX 10**, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(e) ácido nalidíxico** e **(f) $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$** .

Os restantes testes realizados através de síntese solvotérmica, onde se introduziu no sistema um co-ligando, resultaram novamente em cristais muito finos brancos, que mostraram apresentar sempre o mesmo padrão de difração do ácido nalidíxico. Apenas as sínteses realizadas com ácido cítrico e ácido oxálico resultaram em cristais em forma de placa cor de laranja. Esses cristais foram analisados por DRXMC, que possibilitou, até agora, apurar estar na presença de um composto com simetria ortorrômbica P, não tendo no entanto permitido a resolução da estrutura.

Mais uma vez, pelos resultados obtidos e a impossibilidade de obtenção de monocristais, se conclui que a resolução de estruturas por difração de pós é da maior importância e se apresenta como uma possibilidade de estudos futuros.

Coordenação de Ácido Nalidíxico a Magnésio

Quando se fez reagir ácido nalidíxico com $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, por síntese mecanoquímica, obteve-se um novo composto, o qual apresentou um difractograma com picos de difração diferentes dos picos característicos dos reagentes de partida (Figura 3.9).

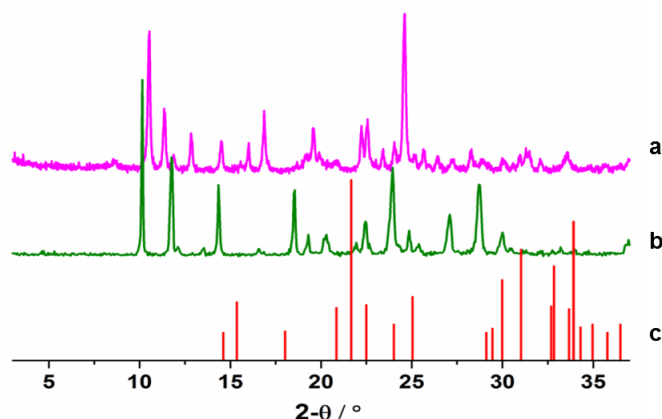


Figura 3.9 Padrão de difração de pós obtido para **(a)** NALIDX 12, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(b)** ácido nalidíxico e **(c)** MgCl₂·6H₂O.

Tal como na utilização de MnCl₂·4H₂O, também neste caso, o difractograma obtido apresenta picos que podem corresponder a vestígios de reagentes no produto final, pelo que também foi o ponto de fusão da nova forma, 290 °C, o que indicia que provavelmente já não existe ácido nalidíxico por reagir e se está na presença de uma nova forma pura.

Comparando os difractogramas dos dois produtos obtidos por mecanoquímica no moinho de bolas (MAS) com os dois sais, verifica-se que se obtém o mesmo produto tanto utilizando manganês como magnésio, o que aponta para compostos isoestruturais (Figura 3.10).

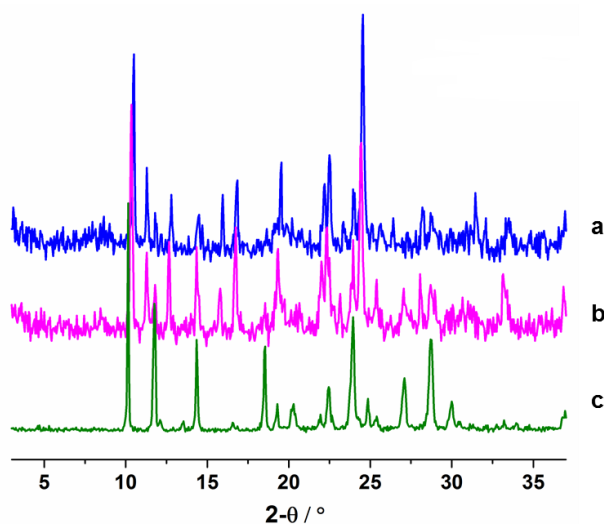


Figura 3.10 Padrão de difração de pós obtido para a reação de ácido nalidíxico e **(a)** MgCl₂·6H₂O (NALIDX 12) ou **(b)** MnCl₂·4H₂O (NALIDX 1), em comparação com o difractograma teórico simulado para **(c)** ácido nalidíxico.

Alterando a estequiometria da reação para (1:2), a mistura não reagiu, obtendo-se uma mistura de reagentes de partida, o que indica que o produto só se obtém com um excesso de PFA na reação.

Ao substituir o solvente água por morfolina, verifica-se que o comportamento final obtido é o mesmo, no entanto a reação dá-se muito mais rapidamente (Figura 3.11).

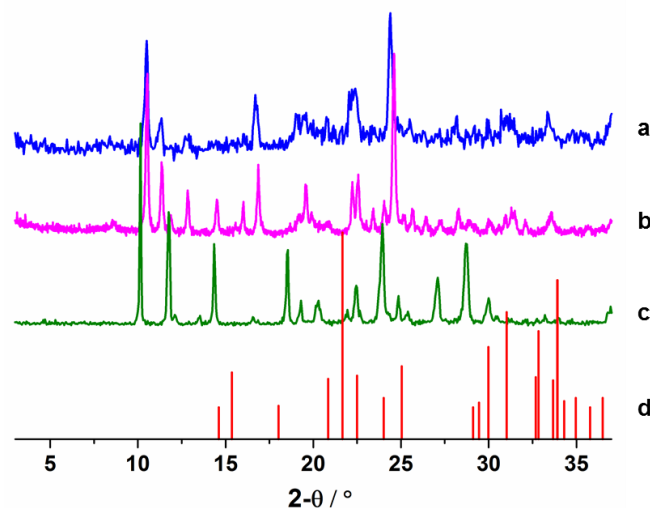


Figura 3.11 Padrão de difração de pós obtido para a reação (a) NALIDX 12 e (b) NALIDX 14, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (c) ácido nalidíxico e (d) $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

A conclusão que se pode recolher é que a morfolina funciona como catalisador, uma vez que quando se utiliza água como solvente, é necessário 1 hora de moagem no moinho de bolas para conseguir uma reação completa, ao passo que, introduzindo morfolina no sistema, são apenas necessários 15 minutos de moagem. Já quando se substitui a morfolina por THF, constata-se que a mistura amorfiza, o que, mais uma vez, corrobora a ideia de que a morfolina é um elemento fundamental e precioso nas reações de coordenação do ácido nalidíxico ao sal de metal.

A questão que se coloca é se a morfolina funciona apenas como catalisador da reação e depois evapora ou se entra na rede, fazendo parte do complexo formado. Um dos casos possíveis que pode ter ocorrido é se ter obtido, em primeiro lugar, o sal molecular ácido nalidíxico:morfolina e, só posteriormente, este reagir com o sal de metal.

Para averiguar esta situação, procedeu-se, inicialmente, à síntese do sal molecular, adicionando, posteriormente, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. O produto final obtido apresentou-se como uma pasta acinzentada (Figura 3.12).



Figura 3.12 Composto final obtido para a síntese NALIDX 15.

Verifica-se, através dos difractogramas apresentados na Figura 3.13, que ocorre reação quando se adiciona $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ao sal molecular hidratado, obtido através da reação do ácido nalidíxico com morfolina. Esta nova forma, obtida através da síntese NALIDX 15, é distinta da forma obtida quando se juntam os três componentes (ácido nalidíxico, morfolina e $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) em simultâneo, sendo de igual modo diferente do produto final obtido através da reação onde se utiliza água como solvente.

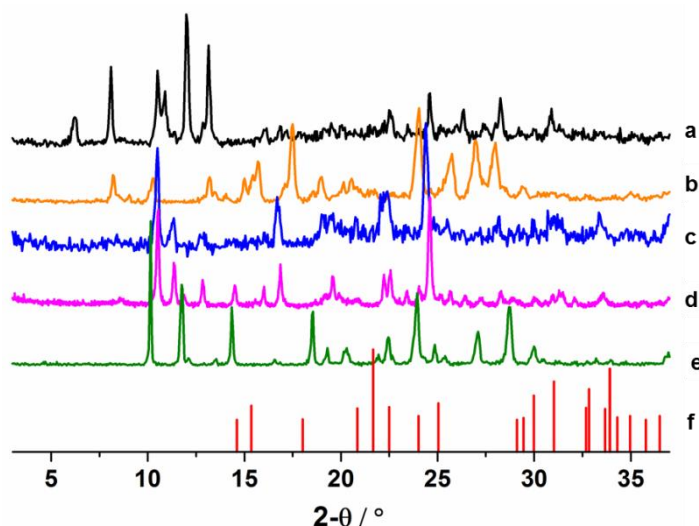


Figura 3.13 Padrão de difração de pós obtido para as reações (a) NALIDX 15, (b) SAL 1, (c) NALIDX 14 e (d) NALIDX 12, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (e) ácido nalidíxico e (f) $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

Num teste de despiste, fez-se reagir $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ com adição de gotas de morfolina, no sentido de verificar se o metal coordena à morfolina sem a presença do PFA, observando-se uma amorfização da mistura.

Procedeu-se à recristalização, com sementes, dos produtos obtidos que provaram ser formas novas em soluções de clorofórmio e de clorofórmio e etanol, com agitação durante 15 minutos, não se obtendo quaisquer cristais. Outro processo de recristalização que foi testado foi a recristalização por difusão, onde se dissolveu, inicialmente, o composto em etanol e, posteriormente, se colocou a mistura num copo fechado com uma solução de clorofórmio e

acetona. Tal como aconteceu com a recristalização simples, não se obtiveram cristais suscetíveis de serem analisados por técnicas de DRXMC.

Os testes que foram realizados através de sínteses solvotérmicas, sejam aqueles onde só se fez reagir o PFA e $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, aqueles onde se utilizou diretamente o sal molecular ácido nalidíxico:morfolina, como aqueles onde se introduziu no sistema um co-ligando, resultaram em cristais muito finos brancos, que mostraram expor sempre o mesmo padrão de difração do ácido nalidíxico.

Estamos assim na presença de vários produtos novos, potencialmente promissores, que terão de ser analisados por técnicas de difração em pó e NMR de estado sólido para a resolução das suas estruturas.

Coordenação de Ácido Nalidíxico a Cálcio, Ferro e Bismuto

Nas sínteses realizadas com CaCl_2 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, BiCl_3 e $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, através de técnicas de síntese mecanoquímica, verificou-se que o ácido nalidíxico (ou, em alguns casos, o sal molecular) não coordenou ao metal, tendo sido testadas várias condições específicas para cada uma das sínteses. Todos os produtos obtidos apresentaram uma amorfização das misturas.

Os testes solvotérmicos realizados com ácido nalidíxico e $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ resultaram cristais em forma de placas cor de laranja, não se tendo conseguido qualquer determinação estrutural por DRXMC. As sínteses executadas partindo do sal molecular não resultaram em nenhum tipo de cristais, possíveis de serem analisados.

Coordenação de Ácido Nalidíxico a Zinco

A moagem manual não se mostrou eficiente para este sistema, pelo que todas as outras sínteses foram realizadas através do uso de moinho de bolas.

Utilizando ZnCl_2 , fez-se reagir uma mistura com o ácido nalidíxico, obtendo-se uma nova forma, que pode ser confirmada pelo padrão de difração obtido por DRXP. Este novo composto não se encontra puro, visto apresentar vestígios dos reagentes de partida, tanto utilizando uma estequiometria molar (ácido nalidíxico: ZnCl_2) de 2:1 como de 1:1 (Figura 3.14).

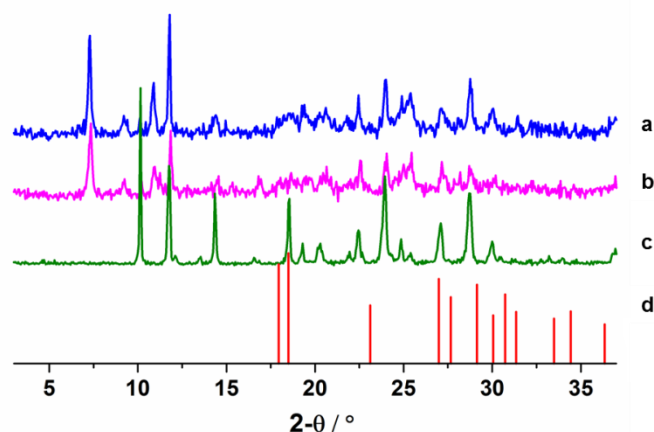


Figura 3.14 Padrão de difração de pós obtido para as reações **(a)** NALIDX 39 e **(b)** NALIDX 40, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(c)** ácido nalidíxico e **(d)** ZnCl₂.

Recorrendo ao uso de morfolina como solvente, em vez de água, fez-se reagir novamente o ácido nalidíxico com ZnCl₂, com diferentes tempos de moagem, onde se verificou que o composto formado permanece igual tanto moendo a mistura durante 5 minutos como 15 minutos. Uma vez que se foi apercebendo que a mistura evoluía com o tempo, voltou-se a repetir o procedimento (NALIDX 42), de modo a ser possível estudar todas as fases desta reação, até à obtenção de um produto puro e estável.

Verificou-se por análise de DRXP que o composto obtido é amorfo apresentando-se como um pó amarelo claro, com um aspeto “pegajoso”. Ao longo do tempo de exposição ao ar, esta começou a adquirir uma cor mais escura e a tornar-se mais “pegajosa” e “rija”. Ao fim de 24 horas de exposição à temperatura ambiente, fez-se nova análise por DRXP, que se verificou ter reagido e formado uma nova forma cristalina. Deixou-se decorrer mais 12 horas, e voltou-se a recorrer à difração de pós para verificar a evolução desta nova forma, constatando-se que esta tinha adquirido uma maior cristalinidade. Os difractogramas adquiridos ao longo do tempo estão apresentados na Figura 3.15.

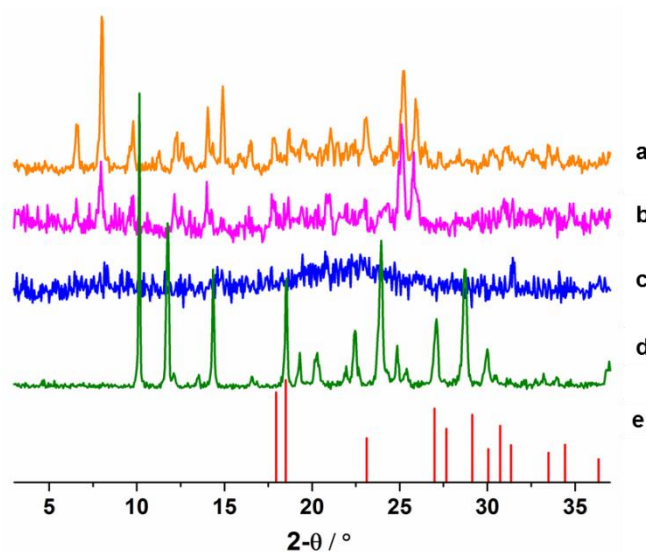


Figura 3.15 Padrão de difração de pós obtido para a reação *NALIDX 42* **(a)** após sair do moinho de bolas, **(b)** após 24 horas de exposição ao ar e **(c)** após 36 horas de exposição ao ar, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(d)** ácido nalidíxico e **(e)** ZnCl_2 .

Conclui-se, deste modo, que o composto obtido entre o ácido nalidíxico e ZnCl_2 , utilizando morfolina como solvente, reage ao ar. Assim, procedeu-se ao seu estudo, numa atmosfera em humidade controlada[†],¹⁰⁴ durante 24 horas, de modo a perceber qual é, ao certo, a influência da humidade na reação.

De seguida, são apresentados os resultados finais do estudo de humidade:

- a) a baixa humidade (10%), a amostra permaneceu sempre em forma de pó, visualizando-se, apenas, uma alteração na cor, que tendeu a escurecer ao longo do tempo.
- b) a elevada humidade (75%), a amostra apresentou um aspeto “paposo” que permaneceu ao longo do tempo.

Pelos difractogramas obtidos para cada uma das experiências, verifica-se que a amostra que esteve sujeita a baixa humidade amorfizou. Já quando a mistura permanece numa atmosfera com 75% de humidade, ocorre reação, formando-se um novo composto (Figura 3.16), que difere do composto obtido quando a amostra permanece no ambiente normal do laboratório (30% de humidade).

Conclui-se, deste modo, que a presença de água no sistema é essencial para a formação de uma nova forma cristalina entre o ácido nalidíxico e ZnCl_2 .

Recorreu-se a exsicadores com soluções salinas saturadas para o controlo de humidade.

[†] Recorreu-se a exsicadores, com soluções salinas saturadas de controlo de humidade.

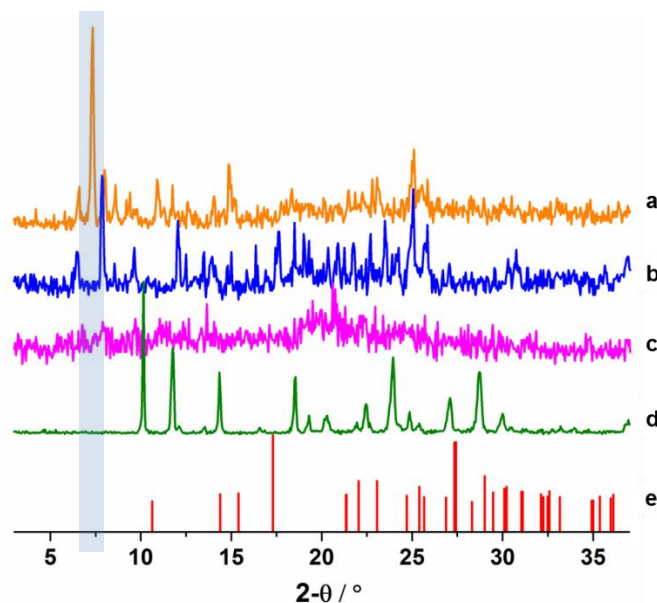


Figura 3.16 Padrão de difração de pós obtido para a reação *NALIDX 43*, quando sujeita a uma humidade de **(a)** 75%, **(b)** 50 % (humidade do laboratório – *NALIDX 42*) e **(c)** 10%, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(d)** ácido nalidíxico e **(e)** ZnCl_2 .

Dividindo a síntese em duas etapas, sintetizando, em primeiro lugar, o sal molecular ácido nalidíxico:morfolina, e só, depois, adicionar ZnCl_2 , verificou-se, através dos difractogramas obtidos por DRXP (Figura 3.17), que ocorre uma reação quando se adiciona o metal ao sal molecular. Este novo composto mostrou ser igual àquele obtido quando se realiza a síntese com ácido nalidíxico.

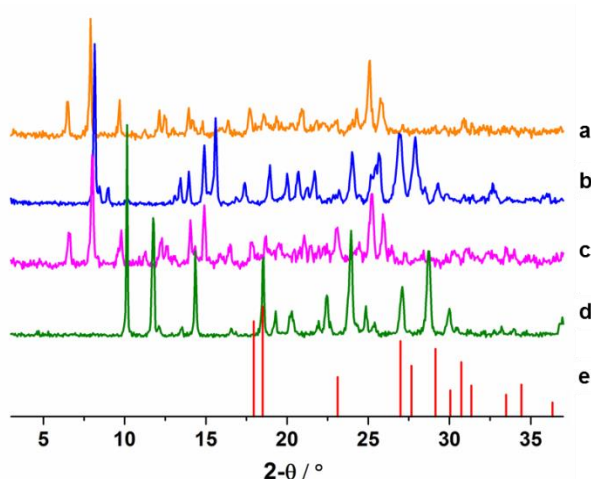


Figura 3.17 Padrão de difração de pós obtido para as reações **(a)** *NALIDX 45*, **(b)** sal molecular e **(c)** *NALIDX 42*, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(d)** ácido nalidíxico e **(e)** ZnCl_2 .

Foram realizadas várias sínteses por solução, mas apenas uma delas gerou cristais suscetíveis de serem analisados por DRXMC, uma solução saturada de 2 mL de $ZnCl_2$, onde se dissolveu, com ajuda de agitação, ácido nalidíxico, a qual foi, posteriormente, deixada fechada e em repouso, durante 24 horas (*NALIDX 47*). A solução era constituída por um líquido transparente espesso, onde se puderam encontrar pedaços aglomerados “pegajosos” de cor amarela, colados às paredes do recipiente. Desses aglomerados cristalinos resultou um cristal (Figura 3.18b), o qual foi testado por DRXMC, o qual será analisado mais à frente.

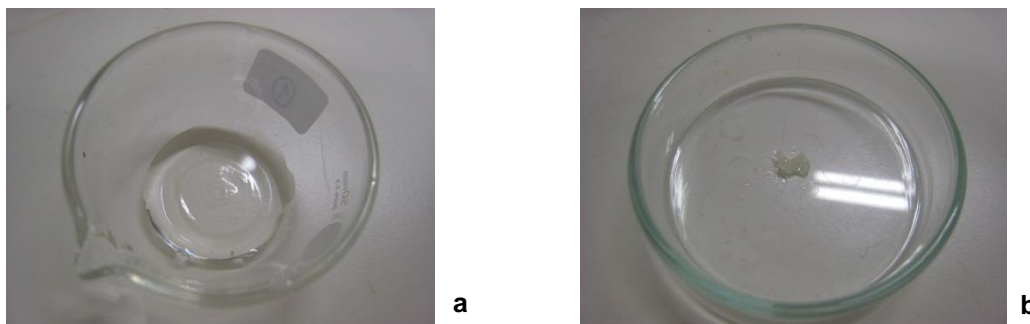


Figura 3.18 (a) Líquido transparente resultante da síntese *NALIDX 47*; **(b)** Aglomerado cristalino da síntese *NALIDX 47*.

Todos os testes solvotérmicos realizados para o sistema ácido nalidíxico e $ZnCl_2$ ou sal molecular e $ZnCl_2$, resultaram na formação de cristais muito finos brancos correspondentes à forma cristalina do ácido nalidíxico.

Coordenação de Ácido Nalidíxico a Cobre

Fazendo reagir o ácido nalidíxico com $CuSO_4 \cdot 2H_2O$, utilizando, como solvente, morfolina, obteve-se uma nova forma, como comprovado pelo padrão de difração, apesar do produto final não estar puro e apresentar vestígios dos reagentes de partida. A mesma reação foi efetuada em dois passos, utilizando sal molecular para reagir com o sal de metal, da qual resultou um novo produto, com picos de difração distintos dos picos de difração característicos dos reagentes de partida.

Pelos difractogramas apresentados na Figura 3.19, verifica-se a obtenção destes novos compostos, que se mostram distintos quando se parte do ácido nalidíxico ou do sal molecular ácido nalidíxico:morfolina.

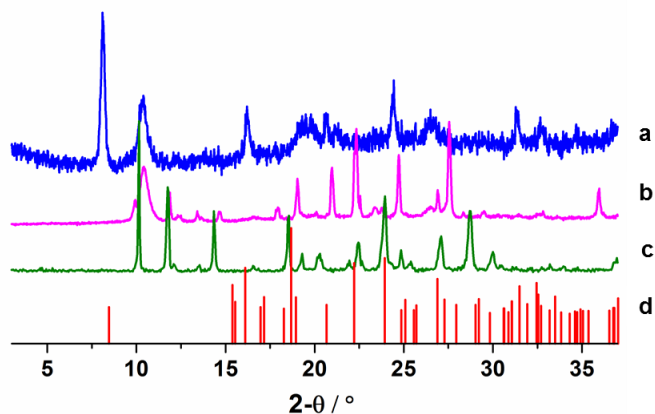


Figura 3.19 Padrão de difração de pós obtido para as reações **(a)** NALIDX 59 e **(b)** NALIDX 60, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(b)** ácido nalidíxico e **(c)** $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Das sínteses produzidas através de técnicas de síntese solvotérmica, resultaram uma mistura de cristais transparentes e cristais azuis, juntamente com um pó azul. Apesar de todos os esforços nesse sentido, não foi possível indexar uma malha destes compostos.

3.3.2 Caracterização Estrutural e Térmica do Composto de Coordenação de Ácido Nalidíxico a Morfolina – Sal Molecular

Da reação do ácido nalidíxico com a morfolina, obteve-se um sal molecular hidratado, com ocorrência de transferência de prótons do grupo carboxílico do ácido nalidíxico para o grupo amina da morfolina. Esta observação é justificada pela localização dos prótons na morfolina e as distâncias C-O (1,251 e 1,262 Å). Este sal molecular cristaliza no grupo espacial monoclinico $P21/n$, sendo a unidade assimétrica constituída por um anião de nalidíxico, um cátion de morfolina e duas moléculas de água (Figura 3.20).

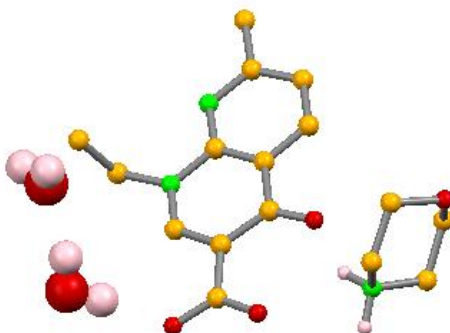


Figura 3.20 Composição da unidade assimétrica (SAL 1), apresentando uma molécula de ácido nalidíxico, uma molécula de morfolina e duas moléculas de água: **(amarelo)** carbono, **(vermelho)** oxigénio, **(verde)** azoto e **(branco)** hidrogénio.

O empacotamento da estrutura cristalina (Figura 3.21) é baseado em vários tipos de interação:

- (a) $\text{N-H}_{\text{NH}_2} \cdots \text{O}_{\text{COO}^-}$ (1,80(2) e 2,31(2) Å), em que um dos átomos de hidrogénio da amina secundária de duas moléculas de morfolina protonadas atua como duplo doador (numa interação bifurcada) para os oxigénios do grupo cetona e do grupo carboxilato, formando o sintão $R_1^2(6)^\ddagger$. O outro átomo de hidrogénio atua como doador simples para o oxigénio do grupo carboxilato de outra molécula de ácido nalidíxico obtida por simetria (inversão);
- (b) $\text{O-H}_{\text{H}_2\text{O}} \cdots \text{O}_{\text{COO}^-}$ (1,93(2) e 1,92(2) Å), em que o oxigénio do grupo carboxilato atua como duplo aceitador de dois átomos de hidrogénio provenientes de duas moléculas de água geradas por simetria (em que uma resulta da rotação seguida de translação da outra – *glide planes*);
- (c) $\text{O-H}_{\text{H}_2\text{O}} \cdots \text{O}_{\text{H}_2\text{O}}$ (1,97(2) e 1,95(2) Å) em que as quatro moléculas de água, geradas por simetria, interatuam entre si por pontes de hidrogénio.

A existência dos diferentes elementos de simetria, como eixos de inversão (em cada ião molecular) e rotações seguidas de translação (nas moléculas de água), juntamente com todas as interações supramoleculares existentes, permitem que sejam formados os sintões $R_5^4(10)$ e $R_4^2(8)$, como se podem observar, de forma realçada, na Figura 3.21.

[‡] Classificação das ligações de hidrogénio, utilizando a notação de representação geral $G_d^a(n)$, em que G é um padrão de designação (neste caso, é utilizado o padrão R, representado para anéis), a é o número de átomos aceitadores, d é o número de átomos doadores e n é o número total de átomos.

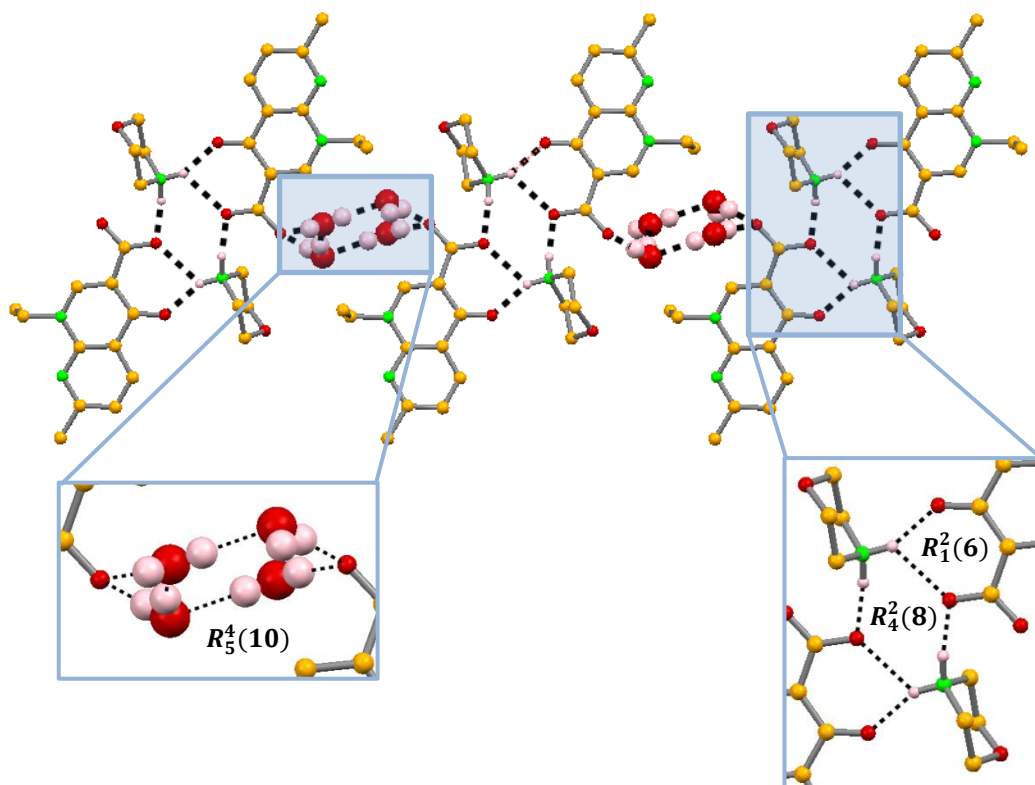


Figura 3.21 Empacotamento cristalino do sal molecular hidratado ácido nalidíxico:morfolina, visto ao longo de b , evidenciando as interações existentes que permitem a formação dos sintões $R_5^4(10)$, $R_1^2(6)$ e $R_4^2(8)$.

A formação desta nova forma cristalina constitui uma exceção à regra do pK_a^{\S} , uma vez que a diferença entre os valores da morfolina e ácido nalidíxico é de 2,3. Uma possível justificação para o sucesso desta reação poderá residir no facto da morfolina ser líquida, comportando-se, simultaneamente, como reagente e solvente, facilitando, deste modo, a reação.

Na estrutura supramolecular é visível a formação de dímeros cabeça-cabeça dos aniões de ácido nalidíxico, mediadas pelos catiões morfolínio. É perfeitamente visível a dupla cadeia formada ao longo de b , através do grupo de moléculas de água.

^{\S} Para um grupo de contra-íões complementares, é esperada uma diferença entre os valores de pK_a (ΔpK_a) maior ou igual a 3 para a formação favorável de um sal.

Tabela 3.11 Distâncias das ligações de hidrogénio e ângulos para o sal molecular hidratado ácido nalidíxico:morfolina.

Estrutura	Operação de Simetria	D-H...A	<i>d</i> (D-H) (Å)	<i>d</i> (H...A) (Å)	<i>d</i> (D...A) (Å)	D \hat{H} A (°)
Sal molecular	x, y, z	N _{NH2} ...O _{COO} ⁻	0,918(17)	2,310(17)	2,9066(14)	122,3(14)
	x, y, z	N _{NH2} ...O _{CO}	0,918(17)	1,859(17)	2,7140(16)	153,9(16)
ácido nalidíxico:morfolina	3/2-x, 1/2+y, 1/2-z	O _{H2O} ...O _{H2O}	0,82(2)	1,97(2)	2,7942(19)	176(2)
	2-x, -y, 1-z	N _{NH2} ...O _{COO} ⁻	0,969(19)	1,800(19)	2,7581(16)	169,3(17)
ácido nalidíxico:morfolina	x, 1+y, z	O _{H2O} ...O _{COO} ⁻	0,89(2)	1,93(2)	2,8117(16)	174(2)
	x, y, z	O _{H2O} ...O _{H2O}	0,86(2)	1,95(2)	2,7920(18)	167(2)
	x, y, z	O _{H2O} ...O _{COO} ⁻	0,88(3)	1,92(3)	2,7926(16)	173(3)

Através da análise dos difractogramas apresentados na Figura 3.22, observa-se que a amostra proveniente da co-cristalização por síntese mecanoquímica, num moinho de bolas, se encontra totalmente pura, não existindo vestígios de ácido nalidíxico, havendo total concordância entre os difractogramas obtidos experimental e teoricamente, o que confirma que o cristal isolado reproduz o total da amostra.

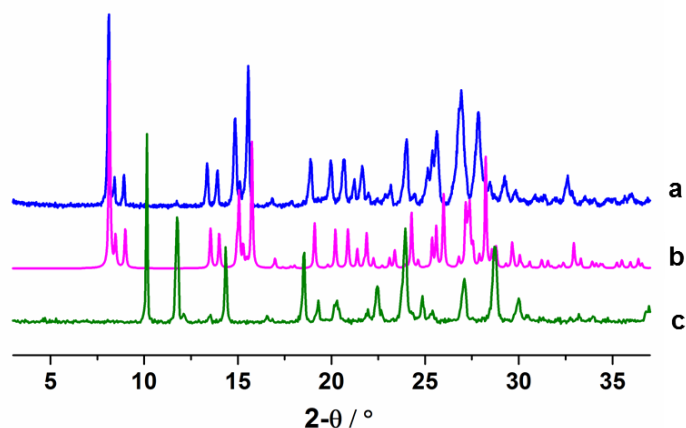


Figura 3.22 Padrão de difração de pós obtido para o sal molecular ácido nalidíxico:morfolina através (a) de MAS num moinho de bolas, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) sal molecular e (c) ácido nalidíxico.

Através do espectro de IV apresentado na Figura 3.23 não é fácil verificar se a estrutura obtida é um sal molecular hidratado, uma vez que não se conseguem identificar as bandas características do grupo carboxilato. O grupo carboxilato dá origem a duas bandas, uma com maior intensidade entre 1650-1550 cm⁻¹ e outra com intensidade por volta dos 1400 cm⁻¹; já a amina secundária

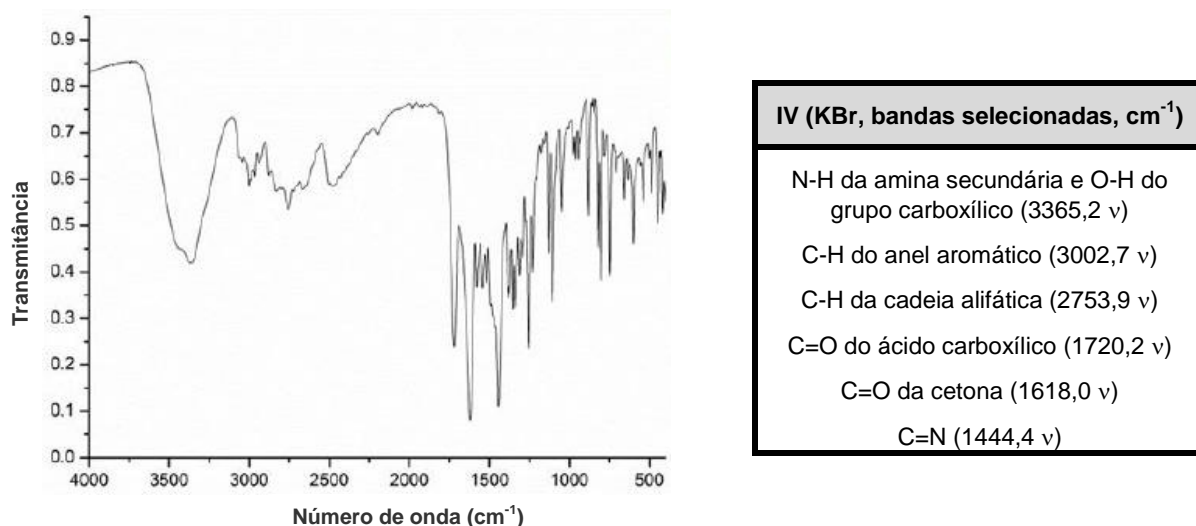


Figura 3.23 Espectro de IV do sal molecular hidratado ácido nalidíxico:morfolina, com a respetiva atribuição das bandas típicas dos grupos funcionais presentes em cada molécula.

Através da análise de CDV-ATG apresentada na Figura 3.24, verifica-se que a nova forma cristalina sintetizada apresenta um ponto de fusão a $228,3^{\circ}\text{C}$, que se encontra dentro do intervalo de fusão do ácido nalidíxico ($227\text{-}229^{\circ}\text{C}$). Adicionalmente, é observada uma transição de fase que tem início aos $42,1^{\circ}\text{C}$, acompanhada por uma perda total de massa de 28%. Sabe-se que 11% dessa perda corresponde à saída das duas moléculas de água da estrutura sendo os restantes 17% correspondentes à perda da morfolina. Justifica-se assim que a fusão se dê a $228,3^{\circ}\text{C}$, pois apenas resta ácido nalidíxico na amostra.

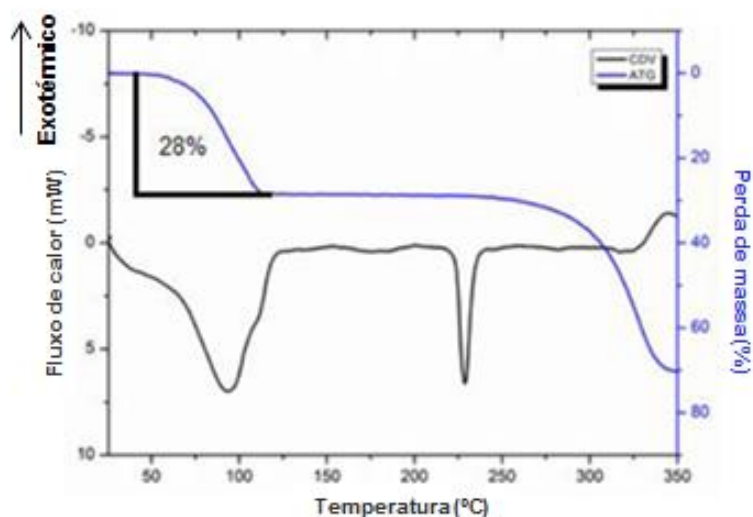


Figura 3.24 CDV e ATG para o sal molecular ácido nalidíxico:morfolina.

O posicionamento das moléculas de água no empacotamento cristalino e as distâncias de ligação $O-H_{2O}\cdots OH_{H_2O}$ facilitam a perda de água. Teoricamente, os hidratos não-estequiométricos não apresentam interações substancialmente firmes e ocupam posições desimpedidas em termos de interações, criando espaços no empacotamento cristalino. Nesta estrutura ocorre algo semelhante.

De modo a avaliar o comportamento da nova forma cristalina sintetizada, procedeu-se a um estudo preliminar da solubilidade em solução aquosa. O sal molecular hidratado demonstra possuir uma melhor solubilidade em água (0,83 g/L) do que o ácido nalidíxico (inferior a 0,1 g/L).¹⁰²

Esta melhoria na solubilidade poder-se-á dever ao facto de se tratar de um sal molecular, sendo mais polar e, por conseguinte, apresentar uma melhor dissolução em meio aquoso. Também o facto de o composto apresentar água na sua estrutura cristalina, é um fator importante nesta melhoria.

3.3.3 Caracterização Estrutural e Térmica do Composto de Coordenação de Ácido Nalidíxico a Zinco

Um novo complexo de coordenação foi obtido por adição de ácido nalidíxico a uma solução saturada de $ZnCl_2$ (Figura 3.25).

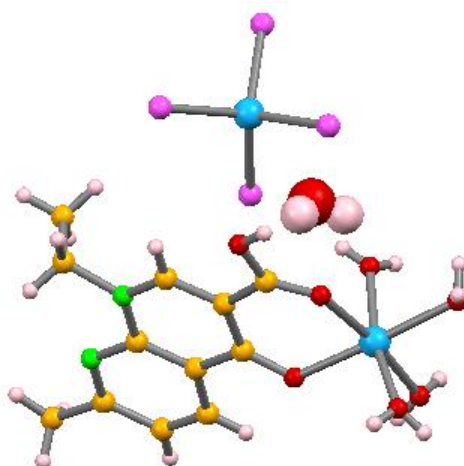


Figura 3.25 Composição da unidade assimétrica, apresentando um composto de coordenação entre o ácido nalidíxico e o zinco, uma molécula de $ZnCl_4$ e uma molécula de água: **(amarelo)** carbono, **(vermelho)** oxigénio, **(verde)** azoto, **(branco)** hidrogénio, **(azul)** zinco e **(rosa)** cloro.

O ácido nalidíxico está coordenado ao zinco por ambos os oxigénios do carbonilo, sendo a esfera de coordenação octaédrica distorcida do Zn, completada por moléculas de água. Este complexo dicatiónico tem, como contraíão, o tetracloreto de zinco $(ZnCl_4)^{2-}$, apresentando-se hidratado. A estrutura supramolecular do complexo é obtida através de

extensas ligações de hidrogénio estabelecidas entre as águas de coordenação do zinco e os azotos do ácido nalidíxico. Estas interações dão origem à formação de pseudo-dímeros do complexo, os quais, por sua vez, formam cadeias. Estas cadeias são intercaladas pelos aniões $(\text{ZnCl}_4)^{2-}$, interagindo através de ligações $\text{OH}\cdots\text{Cl}^-$, e também por moléculas de água, através de interações $\text{O-H}_{\text{nalidíxico}}\cdots\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}$ e $\text{O-H}_{\text{H}_2\text{O}}\cdots\text{Cl}^-$ (Tabela 3.12), formando uma rede 3D, como é possível observar na Figura 3.26.

Tabela 3.12 Distâncias das ligações de hidrogénio e ângulos para o complexo ácido nalidíxico:Zn.

Estrutura	Operação de Simetria	D-H...A	$d(\text{D-H})$ (Å)	$d(\text{H}\cdots\text{A})$ (Å)	$d(\text{D}\cdots\text{A})$ (Å)	D $\hat{\text{H}}$ A (°)
Complexo ácido nalidíxico: Zn	-1+x, y, z	$\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}\cdots\text{Cl}_{\text{ZnCl}}$	0,78	2,40	3,1743	168
	1-x, 1-y, 2-z	$\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}\cdots\text{Cl}_{\text{ZnCl}}$	0,78	2,36	3,1331	179
	1-x, 1-y, 2-z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}$	0,83	1,95	2,7669	169
	1-x, 1-y, 2-z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{Cl}_{\text{ZnCl}}$	0,80	2,39	3,1651	164
	1-x, -y, 1-z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{N}_{\text{piridina}}$	0,75	2,11	2,8328	162
	1-x, -y, 2-z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}$	0,78	2,08	2,8438	168
	x, y, z	$\text{O}_{\text{COOH}}\cdots\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}$	0,82	1,80	2,6166	172
	2-x, 1-y, 2-z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{Cl}_{\text{ZnCl}}$	0,81	2,66	3,3541	145
	x, -1+y, z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{Cl}_{\text{ZnCl}}$	0,76	2,54	3,2751	165
	x, y, z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{Cl}_{\text{ZnCl}}$	0,73	2,48	3,2010	171
	2-x, 1-y, 2-z	$\text{O}_{\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})}\cdots\text{Cl}_{\text{ZnCl}}$	0,72	2,43	3,1132	159

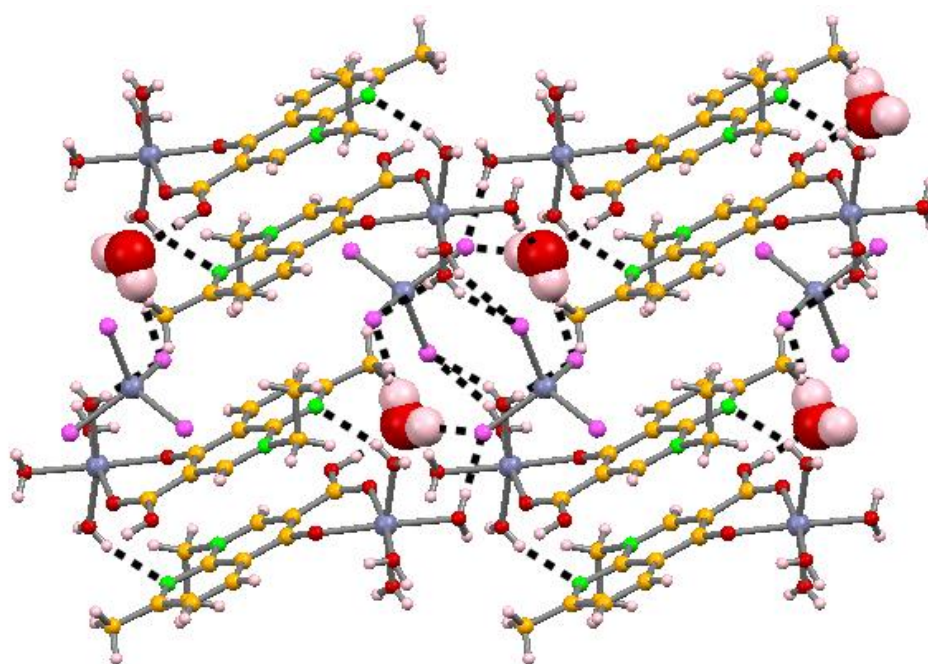


Figura 3.26 Empacotamento cristalino do complexo ácido nalidíxico:Zn, visto ao longo de *b*.

Através da análise dos difractogramas da Figura 3.27, observa-se que o composto final, obtido através de sínteses por solução, se encontra puro, não existindo vestígios dos reagentes de partida. Verifica-se a existência de total concordância entre os difractogramas obtidos experimental e teoricamente para este complexo, único produto da reação.

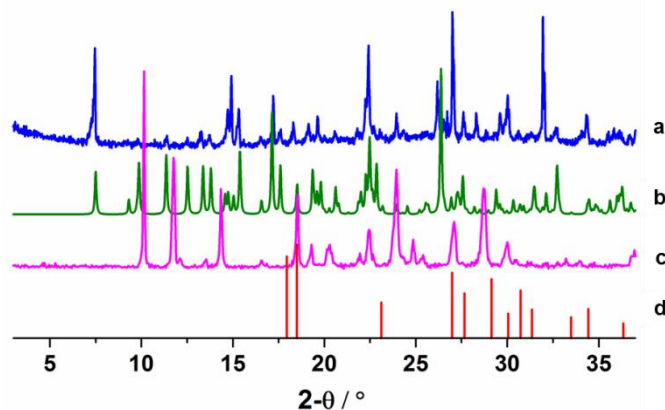


Figura 3.27 Padrão de difração de pós obtido para o complexo ácido nalidixico:Zn através (a) de síntese por solução, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) complexo ácido nalidixico:Zn, (c) ácido nalidixico e (d) $ZnCl_2$.

Através do espectro de IV apresentado na Figura 3.28, é possível verificar que houve coordenação, dado que os valores dos estiramentos $C=O$ típicos se encontram deslocados tanto para o carboxilato como para o grupo cetona.

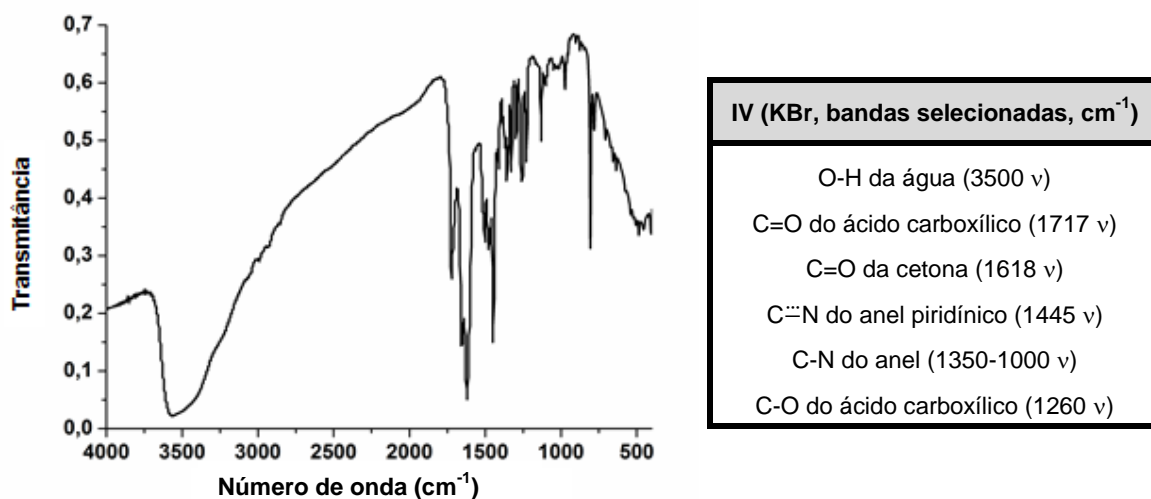


Figura 3.28 Espectro de IV do complexo ácido nalidixico:Zn, com a respetiva atribuição das bandas típicas dos grupos funcionais presentes no complexo.

3.4 Conclusões

A nova forma sintetizada com o ácido nalidíxico (sal molecular dihidratado ácido nalidíxico:morfolina) apresenta uma solubilidade ligeiramente superior à do PFA, e, relativamente à estabilidade térmica, apresenta uma transição de fase caracterizada pela perda das águas de cristalização e da morfolina. Verificamos na estrutura molecular deste sal que a forte ligação de hidrogénio intramolecular do ácido nalidíxico é destruída, sendo que os dois átomos de oxigénio previamente envolvidos nessa interação, fazem agora pontes de hidrogénio com o mesmo H (doador) da morfolina. Verifica-se que os catiões morfolínio ligam as moléculas do ácido nalidíxico num par cabeça-cabeça. Considerando os resultados apresentados e os problemas de baixa solubilidade deste PFA, é necessário proceder-se a novos ensaios, utilizando, desta vez, co-cristalizantes com um poder de basicidade superior, de modo a testar a solubilidade e estabilidade térmica de sais deste PFA, para posterior aplicação farmacológica.

Também diversos estudos foram realizados com o ácido nalidíxico e sais de metais, de onde se obtiveram resultados positivos para as sínteses realizadas com Mn, Mg e Cu.

Estes resultados foram confirmados através da técnica de DRXP, verificando-se a formação de novos compostos. Apesar dos esforços realizados para obter monocristais suscetíveis de serem analisados por DRXMC, somente se obteve uma estrutura para uma nova forma com o ácido nalidíxico e $ZnCl_2$, através da técnica de síntese por solução. Este complexo é formado através da coordenação do Zn ao ácido nalidíxico pelos oxigénios dos grupos carbonilo e cetona do PFA. Outros monocristais foram obtidos, embora não tenha sido possível obter uma resolução da estrutura cristalina.

Com estes estudos, concluiu-se que a morfolina apresenta um efeito de solvente que torna a reação mais rápida, obtendo-se o mesmo produto, tanto utilizando água como morfolina na reação, embora o tempo de reação necessário para que esta seja completa seja bastante discrepante entre os dois solventes. Também se obtiveram novos produtos (coordenações entre o ácido nalidíxico e zinco), confirmados por DRXP, que reagiram com o tempo e humidade, formando-se novas formas cristalinas.

CAPÍTULO 4

DESENVOLVIMENTO DE RMOS DE ÁCIDO AZELAICO

4.1 Introdução

O ácido azelaico (Figura 4.1), também conhecido, pelo seu nome IUPAC ácido nonadióico, é um composto orgânico de fórmula $C_9H_{16}O_4$, que se pode encontrar na natureza, por exemplo, no trigo, centeio e cevada. Este ácido dicarboxílico de cadeia linear é usado no tratamento de acne e outras doenças de pele e como estimulante para o crescimento de cabelo,¹⁰⁵ apresentando as seguintes características:⁸²

- Bactericida: reduz o crescimento de bactérias no folículo piloso (*Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*);
- Eliminador de radicais livres;
- Reduz a inflamação;
- Reduz a pigmentação em pacientes com melasma;
- Não tóxico, e tolerante à maioria dos pacientes.



Figura 4.1 Estrutura do Ácido Azelaico.

O ácido azelaico é um pó solto, branco, cristalino e inodoro, que apresenta um peso molecular de 188,22 g/mol, com um ponto de fusão entre 109 °C e 111 °C e um $pK_{a1} = 4,55$ e $pK_{a2} = 5,41$. Em termos de solubilidade em água, este composto apresenta uma solubilidade de 2,14 g g/L,^{82, 84} sendo apenas solúvel em álcool e éter.¹⁰⁵ Melhorar a solubilidade do ácido azelaico, especialmente em água, através da síntese de novas formas sólidas cristalinas, torna-se, deste modo, uma alternativa mais viável, visto não interferir com a atividade do PFA, pois não existe alteração da estrutura química.

O ácido azelaico existe em duas formas polimórficas: formas α e β . Estas formas foram descobertas e reportadas por vários autores, pelo que é possível depararmo-nos com algumas incoerências nos estudos da mesma forma.

O primeiro trabalho cristalográfico abrangente sobre diácidos foi realizado por Caspari,¹⁰⁶ em 1928, que determinou as dimensões de célula unitária da forma α do ácido azelaico, a qual cristaliza no grupo espacial monoclinico $P2_1/c$. Nesse estudo concluiu-se que o melhor solvente de recristalização era, na maioria dos casos, o acetato de etilo e também que o arrefecimento de soluções aquosas conduzia a cristais bem formados.

Housty e Hospital realizaram, em 1966,⁸² investigações sobre a estrutura dos dois polimorfos do ácido azelaico. Eles obtiveram a forma α partindo da forma β , através da implementação da técnica de Bridgman,¹⁰⁷ um método que consiste no aquecimento do material policristalino acima do seu ponto de fusão, arrefecendo-o lentamente de seguida, a partir de uma extremidade onde está localizada a semente do cristal. Desta forma, o cristal único é, progressivamente, formado ao longo do comprimento do recipiente. O processo pode

ser realizado numa geometria horizontal ou vertical. Os cristais obtidos por Housty e Hospital apresentavam a mesma célula unitária previamente reportada por Caspari. Estes autores obtiveram a forma β do ácido azelaico por evaporação lenta de uma solução deste PFA em acetona, à temperatura ambiente. Esta nova forma cristaliza no grupo espacial monoclínico $C2/c$.¹⁰⁷

Bond e colaboradores¹⁰⁸ redeterminaram, posteriormente, em 2001, a estrutura cristalina da forma β , com dados recolhidos a 180 K, com uma malha semelhante à reportada por Housty e Hospital.

Thalladi e colaboradores¹⁰⁹ realizaram análises de raios-X em monocristal, a 130 K e 298 K, de cristais da forma β obtidos por evaporação lenta de soluções de metanol saturada à temperatura ambiente.

A forma β é a comercialmente disponível e a que é usada nas formulações farmacêuticas.

A maioria dos trabalhos mencionados sobre os polimorfos do ácido azelaico não incluem determinações de pontos de fusão nem estudos de transições de fase. Porém quando relatados estes dados constata-se alguma falta de coerência nos valores reportados, sendo possível encontrar valores de pontos de fusão a variarem entre os 106,5 °C e os 110,85 °C.^{108, 109}

Vários autores^{106, 109, 110} reportaram que cadeias normais de diácidos alifáticos saturados com número ímpar de carbonos, como é o caso do ácido azelaico, têm um dimorfismo com uma transição de fase entre os 70 °C e os 90 °C, e o seu trabalho estabeleceu que o dimorfismo é um fenómeno comum entre diácidos ímpares.

Para além dos dois polimorfos descritos, várias formas cristalinas multicomponentes do ácido azelaico com diferentes aminas e amidas foram reportadas, nomeadamente co-cristais com a insonicotinamida,¹¹¹ nicotinamida,¹¹² *N*-(piridin-2-ilo)isonicotinamida,¹¹³ *N*-(piridin-2-ilo)nicotinamida,¹¹³ bis(*N*-(2-piridilo)acetamida),¹¹⁴ 2-metilimidazolio,¹¹⁵ 2-piridona,¹¹⁶ 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO)¹⁰⁵ e 4,4'-etano-1,2-diilodipiridona.¹¹⁷ O empacotamento destas estruturas é baseado, predominantemente, em interações do tipo N-H...O, O-H...N e O-H_{COOH}...O_{CONH₂}, formando o heterosintão $R_2^2(8)$. De salientar que todas estas interações presentes nas formas cristalinas acima referenciadas conduzem à quebra do homosintão $R_2^2(8)$ formado entre os grupos carboxílicos do ácido azelaico.

Foram efetuadas diversas tentativas de coordenação do ácido azelaico a vários metais na expectativa de obter redes de coordenação, em que as moléculas do ácido azelaico funcionassem como espaçadores.

4.2 Parte Experimental

4.2.1 Síntese

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos à empresa Sigma-Aldrich e utilizados sem alterações.

Foram realizados diversos estudos com o objetivo de coordenar o ácido azelaico a vários metais, tais como, zinco (Zn), cobalto (Co), cobre (Cu), níquel (Ni), ferro (Fe) e cálcio (Ca), cujos procedimentos gerais usados são descritos de seguida. São ainda apresentadas tabelas para cada um dos metais utilizados, com as condições experimentais específicas utilizadas para cada caso.

Síntese Mecanoquímica – moagem manual:

Procedimento A (MP/MAS): Misturas de ácido azelaico, sal de metal e, em alguns casos, um co-ligando foram moídas manualmente num almofariz de ágata durante um determinado tempo. Os produtos obtidos foram recristalizados pelo método de evaporação do solvente em soluções de etanol e água, com sementes.

Síntese Mecanoquímica – moinho de bolas:

Procedimento B (MAS): Misturas de ácido azelaico, sal de metal e, em alguns casos, um co-ligando, foram moídas num moinho de bolas a operar a 30 Hz, após adição de gotas de solvente.

Síntese em Solução:

Procedimento C: Misturas de ácido azelaico, sal de metal e, em alguns casos, um co-ligando, foram dissolvidas em etanol e deixadas seladas e em repouso, de modo a favorecer a cristalização por evaporação lenta do solvente.

Solvotérmica:

Procedimento D: Misturas de ácido azelaico, sal de metal e, em alguns casos, um co-ligando, foram colocadas em 10 mL de etanol e deixadas num forno durante um determinado tempo e temperatura.

Procedimento E: Misturas de ácido azelaico, sal de metal e, em alguns casos, um co-ligando, foram colocadas em 4 mL de dimetilformamida (DMF) e deixadas num forno durante um determinado tempo e temperatura.

De seguida, são apresentadas uma tabela com detalhes para cada um dos metais testados.

Tabela 4.1 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a cobre.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
AZELAC 1	Ácido Azelaico 0,3500 g (1,8597 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,1663 g (0,9755 mmol)	---	A* (2:1) 30 + 5 minutos	Não
AZELAC 2	Ácido Azelaico 0,2778 g (1,4761 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0 1287 g (0,7549 mmol)	---	A** (2:1) 5 + 23 minutos	Não
AZELAC 3	Ácido Azelaico 0,1779 g (0,9453 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,0821 g (0,4816 mmol)	4,4'-bipiridina 0,1485 g (0,9508 mmol)	A (2:1:2) Gotas de H ₂ O 60 minutos	Sim
AZELAC 4	Ácido Azelaico 0,2799 g (1,4872 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,1305 g (0,7655 mmol)	---	B (2:1) 50 µL EtOH 20 minutos	Não
AZELAC 5	Ácido Azelaico 0,2791 g (1,4830 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,1295 g (0,7596 mmol)	---	B (2:1) 50 µL H ₂ O 20 minutos	Não
AZELAC 6	Ácido Azelaico 0,3283 g (1,7444 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,0904 g (0,5303 mmol)	---	C (4:1)	Não
AZELAC 7	Ácido Azelaico 0,2786 g (1,4803 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,1270 g (0,7450 mmol)	---	C (2:1)	Não***
AZELAC 8	Ácido Azelaico 0,0368 g (0,1955 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,0339 g (0,1989 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0304 g (0,1946 mmol)	D (1:1:1) 24 horas a 80 °C	Não
AZELAC 9	Ácido Azelaico 0,0732 g (0,3889 mmol)	CuCl ₂ .2H ₂ O 0,0665 g (0,3901 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0607 g (0,3886 mmol)	D (1:1:1) 24 horas a 80 °C	Não
AZELAC 10	Ácido Azelaico 0,0086 g (0,0457 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0450 g (0,1863 mmol)	---	E (1:1) 20 horas a 110 °C	Não
AZELAC 11	Ácido Azelaico 0,0084 g (0,0446 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0455 g (0,1883 mmol)	---	E (1:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 12	Ácido Azelaico 0,0093 g (0,0494 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0458 g (0,1896 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0076 g (0,0487 mmol)	E (1:1:1) 20 horas a 110 °C	Não
AZELAC 13	Ácido Azelaico 0,0091 g (0,0484 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0907 g (0,3754 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0079 g (0,0506 mmol)	E (1:2:1) 20 horas a 110 °C	Não

Cont. Tabela 4.1 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a cobre.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
AZELAC 14	Ácido Azelaico 0,0093 g (0,0494 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0900 g (0,3725 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0076 g (0,0487 mmol)	E (1:2:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 15	Ácido Azelaico 0,0085 g (0,2391 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0450 g (0,1863 mmol)	1,10-Fenantrolina 0,0085 g (0,0472 mmol)	E (1:1:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 16	Ácido Azelaico 0,0090 g (0,0478 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0900 g (0,3725 mmol)	1,10-Fenantrolina 0,0081 g (0,0449 mmol)	E (1:2:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 17	Ácido Azelaico 0,0098 g (0,0521 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0451 g (0,1867 mmol)	Quinoxalina 0,0069 g (0,0530 mmol)	E (1:1:1) 18 horas a 110 °C	Não
AZELAC 18	Ácido Azelaico 0,0103 g (0,0547 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0908 g (0,3758 mmol)	Quinoxalina 0,0070 g (0,0538 mmol)	E (1:2:1) 18 horas a 110 °C	Não
AZELAC 19	Ácido Azelaico 0,0101 g (0,0537 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0900 g (0,3725 mmol)	Quinoxalina 0,0072 g (0,0553 mmol)	E (1:2:1) 18 horas a 90 °C	Não
AZELAC 20	Ácido Azelaico 0,0087 g (0,0462 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0452 g (0,1871 mmol)	Quinoxalina 0,0089 g (0,0473 mmol)	E (1:1:1) 19 horas a 110 °C	Não
AZELAC 21	Ácido Azelaico 0,0089 g (0,0473 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0900 g (0,3725 mmol)	Ácido Gálico 0,0089 g (0,0473 mmol)	E (1:2:1) 19 horas a 110 °C	Não
AZELAC 22	Ácido Azelaico 0,0088 g (0,0468 mmol)	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O 0,0903 g (0,3738 mmol)	Ácido Gálico 0,0083 g (0,0441 mmol)	E (1:2:1) 19 horas a 90 °C	Não
AZELAC 23	Ácido Azelaico 0,0319 g (0,1695 mmol)	CuSO ₄ .5H ₂ O 0,0424 g (0,1699 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0266 g (0,1703 mmol)	D (1:1:1) 24 horas a 80 °C	Não

* 30 minutos de MP; 5 minutos de MAS, adicionando 50 µL de etanol.

** 5 minutos de MP; 23 minutos de MAS, adicionando, gradualmente, 250 µL de etanol.

*** Obtenção de um novo polimorfo do ácido azelaico (ver Capítulo 5).

Tabela 4.2 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a zinco.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
AZELAC 24	Ácido Azelaico 0,2225 g (1,1823 mmol)	ZnCl ₂ 0,0855 g (0,6273 mmol)	---	A* (2:1) 30 + 10 minutos	Não
AZELAC 25	Ácido Azelaico 0,0395 g (0,2099 mmol)	ZnCl ₂ 0,0288 g (0,2113 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0330 g (0,2113 mmol)	D (1:1:1) 24 horas a 80 °C	Não

Cont. Tabela 4.2 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a zinco.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
AZELAC 26	Ácido Azelaico 0,0083 g (0,0441 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0450 g (0,1513 mmol)	---	E (1:1:1) 20 horas a 110 °C	Não
AZELAC 27	Ácido Azelaico 0,0085 g (0,0452 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0454 g (0,1526 mmol)	---	E (1:1:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 28	Ácido Azelaico 0,0091 g (0,0484 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0457 g (0,1536 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0083 g (0,0531 mmol)	E (1:1:1) 20 horas a 110 °C	Não
AZELAC 29	Ácido Azelaico 0,0093 g (0,0494 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0905 g (0,3042 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0084 g (0,0538 mmol)	E (1:2:1) 20 horas a 110 °C	Sim
AZELAC 30	Ácido Azelaico 0,0094 g (0,0499 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0900 g (0,3025 mmol)	4,4'-bipiridina 0,0078 g (0,0499 mmol)	E (1:2:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 31	Ácido Azelaico 0,0088 g (0,0468 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0453 g (0,1523 mmol)	1,10-Fenantrolina 0,0082 g (0,0455 mmol)	E (1:1:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 32	Ácido Azelaico 0,0087 g (0,0462 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0901 g (0,3029 mmol)	1,10-Fenantrolina 0,0081 g (0,0449 mmol)	E (1:2:1) 20 horas a 90 °C	Não
AZELAC 33	Ácido Azelaico 0,0104 g (0,0553 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0455 g (0,1530 mmol)	Quinoxalina 0,0072 g (0,0553 mmol)	E (1:1:1) 18 horas a 110 °C	Não
AZELAC 34	Ácido Azelaico 0,0104 g (0,0553 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0900 g (0,3025 mmol)	Quinoxalina 0,0070 g (0,0538 mmol)	E (1:2:1) 18 horas a 110 °C	Não
AZELAC 35	Ácido Azelaico de 0,0098 g (0,0521 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0903 g (0,3035 mmol)	Quinoxalina 0,0073 g (0,0561 mmol)	E (1:2:1) 18 horas a 90 °C	Não
AZELAC 36	Ácido Azelaico 0,0083 g (0,0441 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0902 g (0,3032 mmol)	Ácido Gálico 0,0088 g (0,0468 mmol)	E (1:2:1) 19 horas a 110 °C	Não
AZELAC 37	Ácido Azelaico 0,0084 g (0,0446 mmol)	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,0906 g (0,3046 mmol)	Ácido Gálico 0,0087 g (0,0462 mmol)	E (1:2:1) 19 horas a 90 °C	Não

* 30 minutos de MP; 10 minutos de MAS, adicionando algumas gotas de etanol.

Tabela 4.3 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de ácido azelaico a níquel.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
AZELAC 38	Ácido Azelaico 0,1713 g (0,9102 mmol)	Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O 0,1394 g (0,5585 mmol)	---	A (2:1) Gotas de EtOH 35 minutos	Não

Tabela 4.4 Tabela resumo da síntese efetuada para a coordenação de ácido azelaico a ferro.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
AZELAC 39	Ácido Azelaico 0,1992 g (1,0584 mmol)	FeCl ₂ .4H ₂ O 0,1100 g (0,5533 mmol)	---	B (2:1) 50 µL EtOH 20 minutos	Não

Tabela 4.5 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a coordenação de ácido azelaico a cobalto.

Código	PFA / Quantidade	Metal / Quantidade	Co-ligando / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Reação
AZELAC 40	Ácido Azelaico 0,1880 g (0,9989 mmol)	CoCl ₂ .6H ₂ O 0,1208 g (0,5077 mmol)	---	A (2:1) 50 µL EtOH 30 minutos	Não
AZELAC 41	Ácido Azelaico 0,1877 g (0,9973 mmol)	CoCl ₂ .6H ₂ O 0,1188 g (0,4993 mmol)	---	B (2:1) 50 µL EtOH 20 minutos	Não
AZELAC 42	Ácido Azelaico 0,0921 g (0,4894 mmol)	CoCl ₂ .6H ₂ O 0,0582 g (0,2446 mmol)	---	C (2:1)	Não

4.2.2 Caracterização

Todos os produtos obtidos foram analisados, sempre que possível, por DRXP e DRXMC. As características dos equipamentos utilizados estão descritas em Anexo.

Difração de Raios-X de Monocristal (DRXMC)

Os dados recolhidos para a estrutura cristalina resultante da síntese *AZELAC 29*, encontram-se listados na Tabela 4.6. Os detalhes de refinamento deste composto encontram-se descritos em Anexo.

Tabela 4.6 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese AZELAC 29.

	AZELAC 29
Fórmula empírica	C ₃ Zn ₄ O ₁₂ N ₂
Peso molecular	517,67
Temperatura (K)	150(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Forma do cristal, cor	Placa, incolor
Tamanho do cristal (mm)	0,20 x 0,18 x 0,06
Sistema cristalino	Hexagonal
Grupo espacial	R $\bar{3}c$
a (Å)	8,1895(16)
b (Å)	8,1895(16)
c (Å)	22,262 (5)
α (°)	90,00
β (°)	90,00
γ (°)	120,00
Volume (Å ³)	1293,0(5)
Z	12
Densidade calculada (mg.cm ⁻³)	2,107
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,889
Limites de θ recolhidos (°)	3,41 - 46,64
Reflexões recolhidas/únicas	38080/1293
R _{int}	0,0366
GoF	1,157
Índice R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0640$, $wR_2 = 0,1786$

4.3 Apresentação e Discussão de Resultados

Realizadas todas as sínteses reportadas anteriormente, concluiu-se que apenas ocorreu coordenação do ácido azelaico a Zn(NO₃)₂·6H₂O, através de síntese solvotérmica, e coordenação do PFA a CuCl₂·2H₂O e 4,4'-bipiridina, através de síntese por moagem manual, com adição de gotas de água (Figura 4.2).

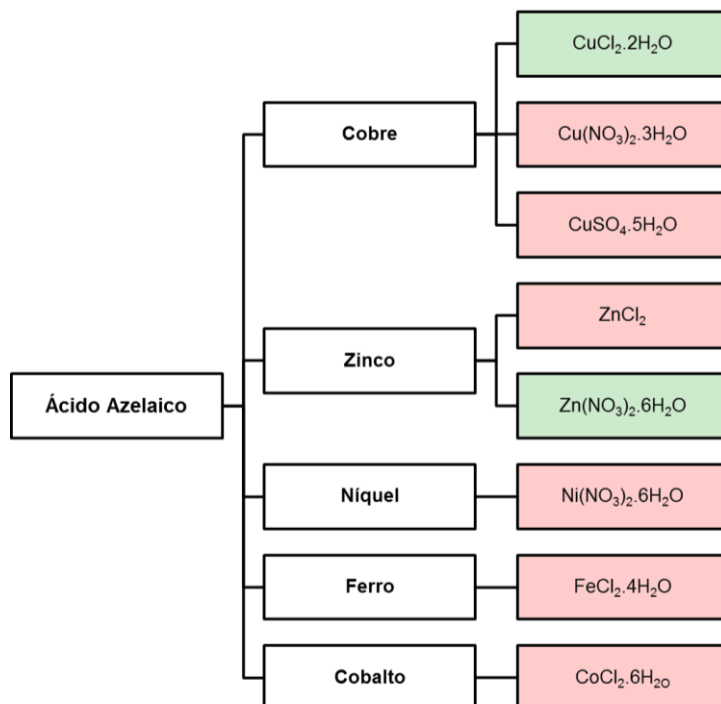


Figura 4.2 Esquema resumo das sínteses efetuadas com ácido azelaico: ocorrência de reação (verde) e não ocorrência de reação (vermelho).

Os resultados obtidos na caracterização por DRXP para todos os metais testados, assim como a discussão dos mesmos serão apresentados de seguida. A caracterização de uma nova forma (AZELAC 29), através da síntese de ácido azelaico, $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ e 4,4'-bipiridina, também foi discutida por análise de DRXMC.

4.3.1 Caracterização Estrutural por DRXP

Coordenação de Ácido Azelaico a Cobre

A síntese manual realizada com ácido azelaico e $CuCl_2$ resultou numa mistura de reagentes, como é possível visualizar pela Figura 4.3, onde se pode constatar que as posições dos picos referentes à amostra obtida manualmente coincidem com os picos característicos dos dois reagentes. Usando MP e MAS, o resultado é o mesmo, independentemente da quantidade de solvente utilizada, pelo que a introdução de um solvente na reação, não veio influenciar o percurso desta, nem mesmo atuando como catalisador. Assim, não foi possível coordenar ácido azelaico a $CuCl_2$, através de moagem manual, com ou sem o envolvimento de solvente.

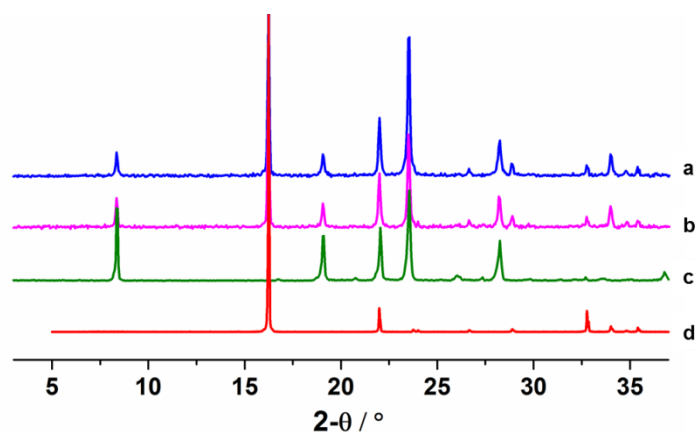


Figura 4.3 Padrão de difração de pós obtido para AZELAC 1 **(a)** por MP e **(b)** por MAS, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(c)** ácido azelaico e **(d)** CuCl_2 .

Visto a moagem manual não ter promovido resultados promissores, recorreu-se ao uso de um moinho de bolas, pois a força exercida nesta técnica de moagem é substancialmente maior, podendo influenciar a reação.

Vários testes foram realizados recorrendo ao uso de dois solventes diferentes (água e etanol), tendo-se, no entanto, obtido um produto final muito pouco cristalino em ambos os casos (Figura 4.4). Apesar da falta de cristalinidade dos compostos finais, foi identificar alguns picos característicos do ácido azelaico, o que indica que a reação não ocorreu.

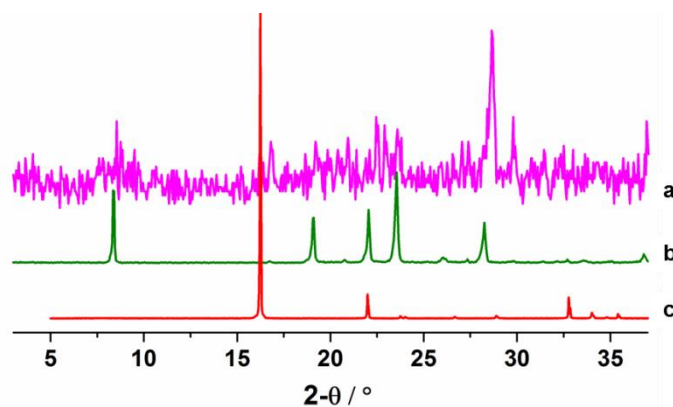


Figura 4.4 Padrão de difração de pós obtido para **(a)** AZELAC 4, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(b)** ácido azelaico e **(c)** CuCl_2 .

Introduzindo, como co-ligando, 4,4'-bipiridina no sistema, funcionando como uma base, de modo a favorecer a ligação do ácido azelaico ao metal, observa-se, através da análise do difractograma apresentado na Figura 4.5, que a mistura reagiu, podendo identificar-se novos picos de difração. A amostra não se encontra pura, uma vez que além destes novos picos, detetam-se ainda picos dos reagentes.

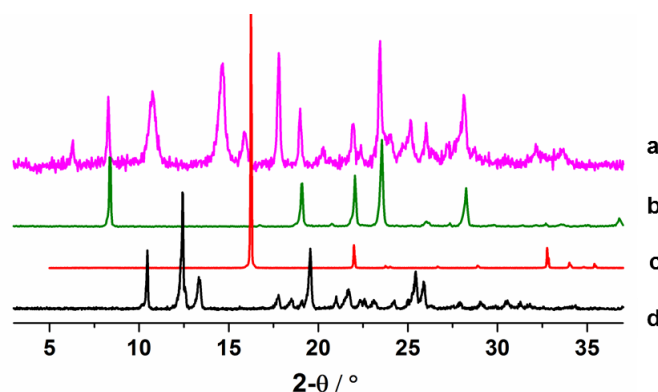


Figura 4.5 Padrão de difração de pós obtido para **(a)** AZELAC 3, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(b)** ácido azelaico, **(c)** CuCl_2 e **(d)** 4,4'-bipiridina.

Do composto obtido, recolheram-se e identificaram-se cristais que mostraram ser de 4,4'-bipiridina e de ácido azelaico. Deste modo, não foi possível recolher dados referentes a uma possível forma nova. Tendo em conta que se está na presença de uma mistura e não de um composto puro, e analisando a cristalinidade da amostra final, pode afirmar-se que mais tempo de moagem iria levar a uma amorfização desta.

Relativamente à síntese por solução, prepararam-se soluções com ácido azelaico e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, numa proporção 4:1, em etanol, verificando-se que, imediatamente após a dissolução da mistura, não houve reação, sendo os cristais obtidos, após a recristalização, correspondentes à forma β do ácido azelaico. Alterando a estequiometria para 2:1, obteve-se uma nova forma, que se confirmou mais tarde ser uma forma polimórfica do ácido azelaico. A discussão deste resultado encontra-se reportada no capítulo 5.

Dos ensaios por síntese solvotérmica, que foram realizados com $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, não se conseguiu obter nem cristais nem pó, suscetíveis de serem analisados por qualquer uma das técnicas de DRX. Outros testes solvotérmicos foram realizados na tentativa de coordenar o ácido azelaico a outro sal de metal, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, onde se estudaram vários parâmetros, entre eles, a influência de temperatura, estequiometria molar e introdução de um co-ligando na reação. Em nenhuma das sínteses se obteve resultados positivos, pelo que se veio a confirmar que o produto final não era mais do que uma mistura dos reagentes de partida.

Coordenação de Ácido Azelaico a Zinco

A coordenação do ácido azelaico ao ZnCl_2 não mostrou ser eficaz. Da síntese mecanoquímica, obteve-se apenas uma mistura dos reagentes de partida, como se pode provar no difractograma representado na Figura 4.6.

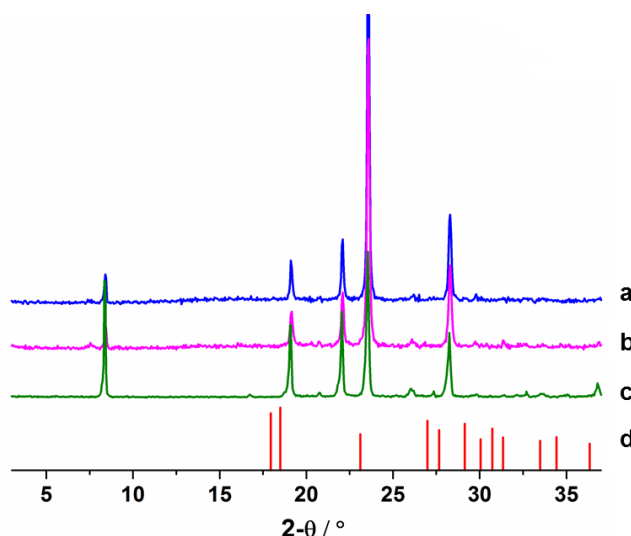


Figura 4.6 Padrão de difração de pós obtido para AZELAC 24 (a) por MP e (b) por MAS, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para (b) ácido azelaico e (c) ZnCl₂.

Recorrendo à técnica de síntese solvotérmica, fez-se reagir o ácido azelaico com $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, onde, em alguns casos, se introduziu um co-ligando no sistema. Apenas a síntese realizada com ácido azelaico, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 4,4'-bipiridina (AZELAC 29) resultou na obtenção de cristais suscetíveis de serem analisados por DRXMC, cuja discussão será feita mais à frente.

Coordenação de Ácido Azelaico a Níquel, Ferro e Cobalto

Usando $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ não se obteve qualquer coordenação ao ácido azelaico, nas condições testadas e descritas anteriormente, obtendo-se uma mistura dos reagentes.

O mesmo sucedeu quando se utilizou $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

4.3.2 Caracterização Estrutural por DRXMC

Da síntese realizada entre o ácido azelaico, 4,4'-bipiridina e $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, resultou um novo composto, como se pode verificar pelos difractogramas apresentados na Figura 4.7. Constata-se também que a reação não foi completa, tendo sido obtida, após a síntese solvotérmica, uma mistura de reagentes e da nova forma, pelo que o monocristal obtido por DRXMC não é representativo do total da amostra.

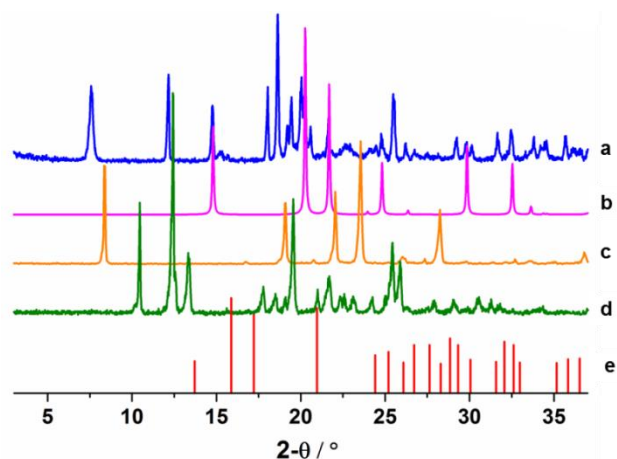


Figura 4.7 Padrão de difração de pós obtido para **(a)** AZELAC 29, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para **(b)** AZELAC 29, **(c)** ácido azelaico, **(d)** 4,4'-bipiridina e **(e)** $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$.

Uma nova e inesperada forma foi obtida através da síntese solvotérmica entre o ácido azelaico, 4,4'-bipiridina e $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ em DMF, dando origem a um polímero de coordenação, onde a 4,4'-bipiridina funciona como base, provocando a desprotonação dos grupos ácidos. Esta rede contém um ligando formato (HCO_2^-), o qual se pode ter formado através da descarboxilação do ácido azelaico, influenciada pelas condições reacionais proporcionadas, ou pela hidrólise de DMF.

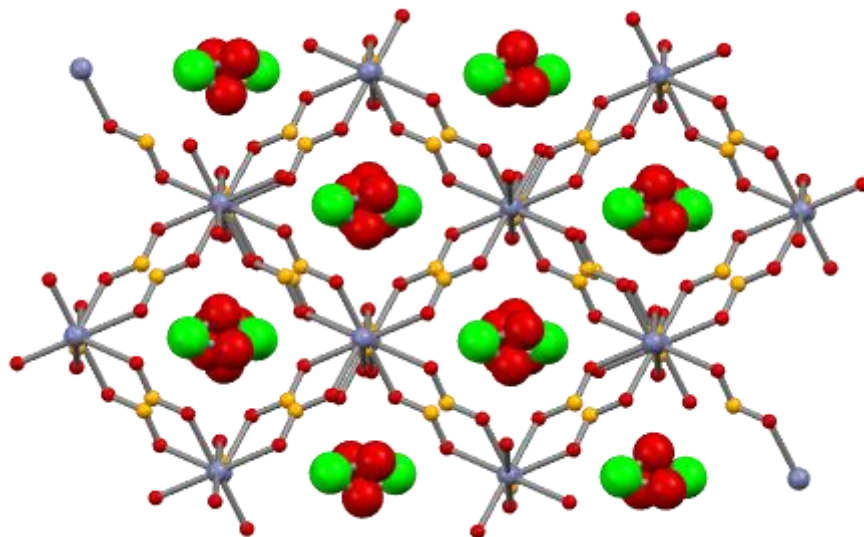


Figura 4.8 Diagrama de empacotamento do polímero AZELAC 29: **(azul)** zinco, **(amarelo)** carbono, **(vermelho)** oxigénio, **(verde)** azoto.

Na Figura 4.8 é apresentado o empacotamento do novo composto obtido através da síntese AZELAC29. O composto é formado por centros metálicos de (Zn) com coordenação octaédrica, ligados entre si por ligandos formato, dando origem a uma rede 3D compacta. Os canais abertos formados por esta apresentam as dimensões aproximadas de $6,5 \times 5,6 \text{ \AA}$, os quais estão ocupados por moléculas de nitrato desordenadas em redor de posições especiais.

Embora seja conhecido que o formato se pode formar por hidrólise de DMF na presença de ácidos ou bases fortes,¹¹⁸ a possibilidade de formação do ligando formato por descarboxilação do ácido é a opção que se apresenta mais válida. Diversos casos de descarboxilação de ligandos carboxilatos aromáticos têm sido reportados sobre polímeros de coordenação.¹¹⁹⁻¹²² Um exemplo bastante semelhante foi a obtenção de um polímero de coordenação de formato de cobalto $[\text{Co}_3(\text{HCO}_2)_6]\text{dmf}$, através de síntese solvotérmica, a partir de nitrato de cobalto (II) ($\text{Co}(\text{NO}_3)_2$) e ácido 2,2'-bipiridina-5,5'-dicarboxílico (bpdch_2) dissolvido numa solução de DMF, etanol e água.¹²² Para este exemplo em concreto, foram efetuados vários estudos, no sentido de se tentar compreender a reação. Fez-se reagir o sal ($\text{Co}(\text{NO}_3)_2$) e ácido fórmico (HCOOH), no lugar de bpdch_2 , sob as mesmas condições, obtendo-se um composto diferente, um polímero de coordenação de formato de cobalto $[\text{Co}(\text{HCO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. A partir destes resultados é possível concluir que, se o ligando formato se tivesse formado por hidrólise de DMF, seria de esperar a formação do mesmo produto $[\text{Co}_3(\text{HCO}_2)_6]\text{dmf}$, o que não se verificou. Outras reações foram testadas, entre elas, a substituição do solvente DMF por acetonitrilo, acetona e tetrahidrofurano (THF), onde se obtiveram, para todos os casos, o polímero $[\text{Co}(\text{HCO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, o que indicia fortemente que o DMF se trata de um elemento fundamental nesta reação.

O mesmo terá acontecido para o caso *AZELAC 29*, embora estejam a ser realizados mais estudos complementares, na mesma linha dos referidos anteriormente, a fim de perceber realmente a trajetória da reação. Outro estudo a ser realizado será proceder ao aquecimento do composto final, com o objetivo de remover todo o solvente DMF, analisando-o posteriormente.

4.4 Conclusões

Da síntese efetuada com ácido azelaico, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e um co-ligando (4,4'-bipiridina), resultou um novo composto, caracterizado exclusivamente por DRXP, visto a recristalização do produto final ter resultado numa decomposição deste, obtendo-se apenas monocristais referentes aos reagentes de partida.

Outro resultado bastante interessante, foi a obtenção de uma RMO, sintetizada através da técnica de síntese solvotérmica, a partir da síntese de ácido azelaico, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 4,4'-bipiridina. Este composto pode se ter formado a partir da descarboxilação do PFA ou pela hidrólise de DMF, pelo que é necessário realizar estudos complementares, para ter uma maior certeza do processo envolvido nesta reação.

As RMOs têm conquistado muito interesse, sendo que, para a preparação destas redes, a seleção dos ligandos adequados é um dos fatores mais importantes na determinação das estruturas obtidas. Na realidade, e apesar de o objetivo deste trabalho ter sido a obtenção de RMOs, este não era o resultado esperado, não se tendo obtido uma coordenação do PFA pretendido (ácido azelaico) ao centro metálico Zn, visto este ter sido “destruído”. Mais estudos estão em curso, no sentido de se perceber melhor a reação ocorrida.

CAPÍTULO 5

POLIMORFO DO ÁCIDO AZELAICO

5.1 Introdução

Como referido na introdução do capítulo 4, o ácido azelaico apresenta duas formas polimórficas diferentes: a forma α e a forma β .

É sabido que diferentes condições de cristalização podem conduzir à formação de novas formas polimórficas, pelo que é frequente obterem-se inesperadamente novas formas cristalinas durante os processos de síntese ou recristalizações de moléculas com predisposição a formarem polimorfos, ou seja, moléculas orgânicas com vários grupos funcionais. Os produtos farmacologicamente ativos caem nesta classificação.

Neste capítulo serão apresentadas e comparadas as estruturas de dois polimorfos, dando maior ênfase aos cuidados a ter quando se encontram novos polimorfos. O ácido azelaico será usado como um caso de estudo.

Nos processos de sínteses do ácido azelaico com o sal de cloreto de cobre ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), obteve-se uma amostra com mistura da forma β e uma outra forma cujo padrão de difração de póis era muito semelhante ao da já conhecida forma α . Porém, quando comparados com os parâmetros de malha das formas polimórficas reportadas na base de dados estruturais da Cambridge (*Cambridge Structural Database - CSD*)¹²³, verificou-se que os valores eram diferentes, o que fez ponderar a hipótese de se estar na presença uma nova forma, a forma γ . Contudo, uma análise mais cuidadosa dos dados estruturais, juntamente com cálculos teóricos, revelaram que a nova forma obtida é, afinal, uma nova determinação da forma α , cujos dados publicados não correspondiam à malha reduzida, o que justifica os valores diferentes dos parâmetros de malha. Existem vários casos como este, em que novas formas “polimórficas” são bastante frequentes e existem publicadas diversas estruturas de formas diferentes, que são na realidade a mesma forma. Estes resultados são um bom exemplo dos cuidados que se devem ter quando se trabalha com fármacos, como referido anteriormente. Foram testadas várias condições de cristalização que conduziram à obtenção da forma γ , ou melhor, da forma α pura. Foi ainda possível estudar a estabilidade térmica e transições de fase entre as formas α e β .

A forma obtida neste trabalho será designada por forma γ , de modo a ser possível diferenciar os dados agora determinados dos publicados anteriormente.

5.2. Parte Experimental

5.2.1 Síntese

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos à empresa Sigma-Aldrich e utilizados sem alterações. A forma comercial do ácido azelaico foi confirmada como sendo a forma β .

Foram testadas várias condições de síntese, com o objetivo de obter um produto puro da nova forma de ácido azelaico, através de métodos mecanoquímicos. Os procedimentos gerais usados e as condições específicas são descritos em seguida.

Síntese Mecanoquímica – moagem manual:

Procedimento A (MAS): Ácido azelaico foi moído manualmente num almofariz de ágata após a adição de solvente durante um determinado tempo. O produto final foi recristalizado até à formação de cristais.

Procedimento B: Ácido azelaico foi colocado num tubo de ensaio e fundido numa manta de aquecimento. O líquido foi recristalizado por duas técnicas distintas, descritas na Tabela 5.1.

Na Tabela 5.1 encontra-se resumida a informação das sínteses realizadas, com o objetivo de se obter a nova forma γ (α) pura.

Tabela 5.1 Tabela resumo das sínteses efetuadas para a obtenção do polimorfo do ácido azelaico.

Código	PFA / Quantidade	Procedimento / Condições Específicas	Processo de Recristalização	Composto Puro
POLI AZELAC 1	Ácido Azelaico 0,2005 g 1,0654 mmol	A H ₂ O (gotas) 5 minutos	Solução EtOH (em repouso ao ar)	Não
POLI AZELAC 2	Ácido Azelaico 0,2006 g 1,0659 mmol	A 50 μ L de H ₂ O 10 minutos	Solução 6 mL H ₂ O (agitação a 70 °C) Solução 4 mL EtOH (agitação a 70 °C)	Não
POLI AZELAC 3	Ácido Azelaico 0,1502 g 0,7981 mmol	A 37,5 μ L de EtOH 5 minutos	Solução 3 mL EtOH (em repouso ao ar)	Não
POLI AZELAC 4	Ácido Azelaico 0,1500 g 0,7970 mmol	A 37,5 μ L de clorofórmio 5 minutos	Solução 2 mL H ₂ O + 2 mL EtOH (em repouso ao ar)	Não
POLI AZELAC 5	Ácido Azelaico	B	Sob condições ambientais normais Arrefecimento rápido	Sim

5.2.2 Caracterização

Os produtos obtidos foram analisados e caracterizados por DRXP e DRXMC. Foram, igualmente, utilizadas outras técnicas complementares de caracterização para o composto puro, tais como calorimetria diferencial de varrimento (CDV) e microscopia de placa quente (MPQ). As características dos equipamentos estão descritas em Anexo.

Difração de Raios-X de Monocristal (DRXMC)

Os dados recolhidos para a estrutura cristalina resultante da síntese *POLI AZELAC 5*, encontram-se listados na Tabela 5.2, para as recolhas efetuadas à temperatura ambiente e a 130 K. Os detalhes de refinamento deste composto encontram-se descritos em Anexo.

Tabela 5.2 Parâmetros de recolha de dados de DRXMC e refinamento da estrutura do composto resultante da síntese *POLI AZELAC 5* (forma γ).*

	<i>POLI AZELAC 5</i> (temperatura ambiente)	<i>POLI AZELAC 5</i> (T = 130 K)
Fórmula empírica	C ₉ H ₁₆ O ₄	C ₉ H ₁₆ O ₄
Peso molecular	188,22	188,22
Temperatura (K)	293(2)	130(0)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71069
Forma do cristal, cor	Placa, incolor	Placa, incolor
Tamanho do cristal (mm)	0,36 x 0,22 x 0,06	0,40 x 0,20 x 0,06
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/c	P 21/c
a (Å)	5,5994(7)	5,4870(9)
b (Å)	9,5679(13)	9,4440(16)
c (Å)	19,106(3)	18,858(3)
α (°)	90,00	90,00
β (°)	97,991(7)	95,758(10)
γ (°)	90,00	90,00
Volume (Å ³)	1013,7(2)	972,3(3)
Z	4	4
Densidade calculada (mg.cm ⁻³)	1,233	1,286
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,096	0,100
Limites de θ recolhidos (°)	2,15 - 26,37	2,41 - 31,44
Reflexões recolhidas/únicas	7760/2042	12292/3181
R _{int}	0,0465	0,0488
GoF	0,978	0,956
Índice R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0,0465, wR ₂ = 0,1184	R ₁ = 0,0488, wR ₂ = 0,1087

* Os parâmetros de célula aqui apresentados são referentes à célula unitária reduzida da célula da forma α previamente publicada.

5.3 Apresentação e Discussão de Resultados

Uma vez obtida a nova forma γ (α), através da síntese efetuada com $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, procedeu-se a realização de vários testes, de modo a se tentar obter um produto puro desta forma polimórfica. Inicialmente, recorreu-se à técnica de moagem manual, onde se confirmou que a forma β se mantém estável, seja qual for o solvente envolvido na reação. No entanto, depois de dissolvidos em soluções de vários solventes, os produtos obtidos por essas sínteses, apresentaram-se sempre como uma mistura de duas formas (formas α e β). O produto puro foi apenas conseguido através da fusão da forma comercial do ácido azelaico (forma β), seguida de recristalização.

Seguidamente, são apresentados os resultados obtidos na caracterização estrutural por DRXP e DRXMC, com discussão dos mesmos. Os resultados da caracterização térmica por CDV, MPQ e DRXP com câmara de alta temperatura também são igualmente apresentados e discutidos.

5.3.1 Caracterização Estrutural por DRXP

Todas as sínteses foram seguidas por DRXP, permitindo perceber se o composto obtido é puro ou uma mistura de formas. Também a estabilidade dos compostos após a recristalização foi aferida por esta técnica.

Numa primeira tentativa de obtenção da forma polimórfica γ (α) pura, procedeu-se à técnica de moagem manual da forma comercial β , onde se pôde confirmar que esta não altera a forma comercial do ácido azelaico, pelo que a forma β permanece estável, seja qual for o solvente envolvido nas reações.

Nos difractogramas apresentados na Figura 5.1, constata-se que, depois da recristalização do composto numa solução de etanol, se obtém uma mistura das duas formas α e β .

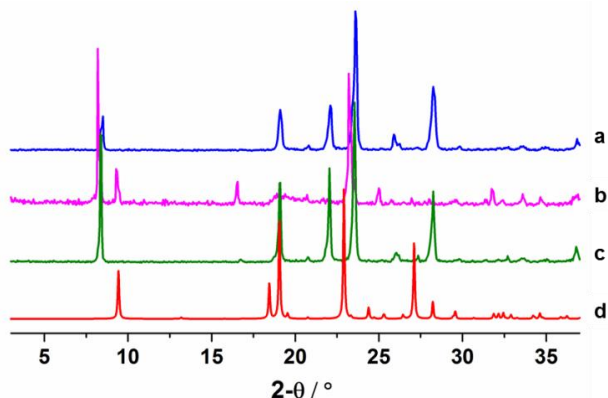


Figura 5.1 Padrão de difração de pós obtido para *POLI AZELAC 1* (a) por MAS manual e (b) por solução, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para o ácido azelaico (c) forma β e (d) forma

α .

O mesmo acontece quando se utiliza, como solvente de recristalização, água ou uma mistura de etanol:água, obtendo-se sempre uma mistura das duas formas polimórficas existentes (Figura 5.2).

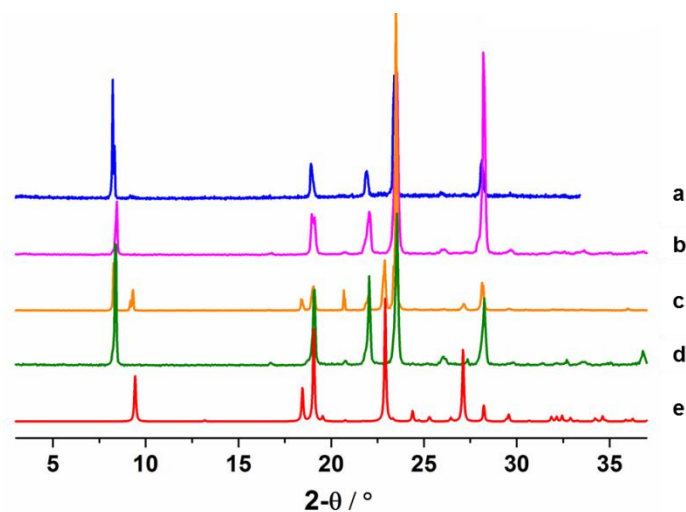


Figura 5.2 Padrão de difração de pós obtidos por recristalização para (a) *POLI AZELAC 2*, (b) *POLI AZELAC 3* e (c) *POLI AZELAC 4*, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para o ácido azelaico (d) forma β e (e) forma α .

A forma γ (α) pura foi obtida através da recristalização após fusão da forma β (Figura 5.3). A velocidade da recristalização não mostrou ter qualquer influência na pureza do produto obtido.

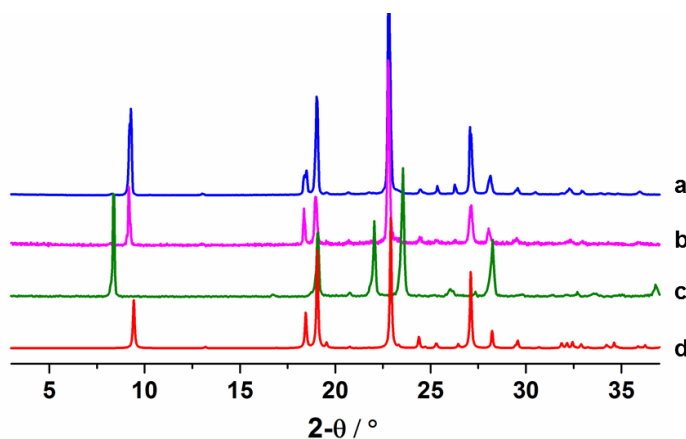


Figura 5.3 Padrão de difração de pós obtidos para *POLI AZELAC 5* com (a) arrefecimento lento e (b) arrefecimento rápido, em comparação com os difractogramas teóricos simulados para o ácido azelaico (c) forma β e (d) forma α .

5.3.2 Caracterização Estrutural por DRXMC

Comparando as morfologias dos cristais das formas γ (α) e β , verificam-se diferenças entre ambas, sendo que uma é uma placa (forma α) e a outra, forma β , é um bloco (Figura 5.4).

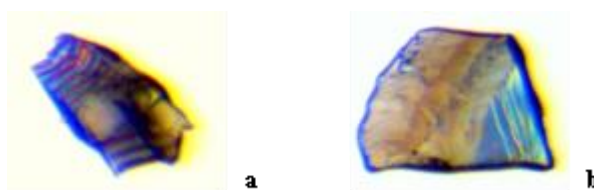


Figura 5.4 Diferentes morfologias dos cristais de **(a)** forma γ (α) e **(b)** forma β .

A nova estrutura γ (α) apresenta uma melhor resolução que a forma α já publicada, visto esta última apresentar ambiguidades no posicionamento dos átomos de hidrogênio, o que levou a uma ideia inicial errada da obtenção de uma nova estrutura.

A forma γ (que se mostrou ser igual à forma α) caracteriza-se por uma cadeia 1D ao longo da direção [103]. Estas cadeias são construídas com base em interações O-H...O que conduzem à formação de sintões $R_2^2(8)$ (Figura 5.5a). Através da identificação de planos é possível verificar que sintões consecutivos na cadeia apresentam uma rotação de $59,80^\circ$ entre si (Figura 5.5b). Não existe nenhuma interação com os sintões das cadeias adjacentes, as quais se encontram rodadas de $49,46^\circ$ (Figura 5.5c).

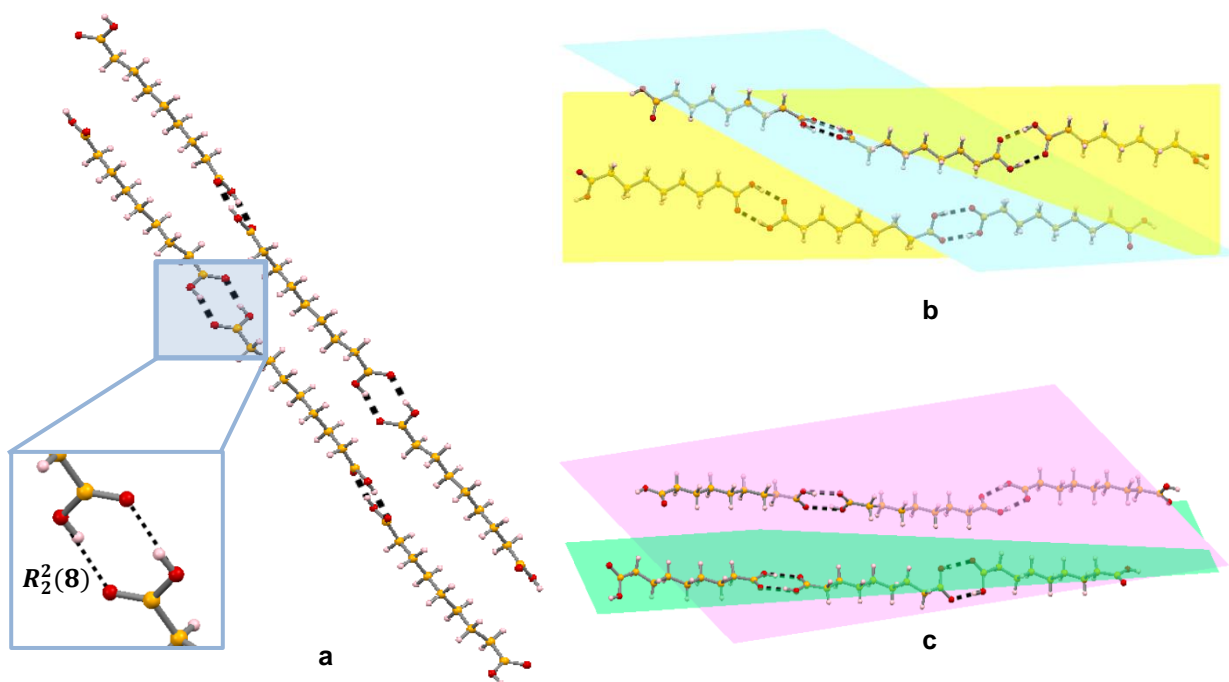


Figura 5.5 (a) Representação do empacotamento cristalino da forma γ (α) do ácido azelaico, ao longo de b , evidenciando as interações estabelecidas entre as moléculas de ácido azelaico formando sintões $R_2^2(8)$. Representação dos planos onde estão inseridos **(b)** sintões consecutivos na mesma cadeia e **(c)** sintões das cadeias adjacentes.

Comparando com o empacotamento cristalino da forma β , é possível observar que esta forma polimórfica do ácido azelaico forma igualmente uma cadeia 1D ao longo do eixo $[\bar{4}01]$

(Figura 5.6a).¹⁰⁸ Assim, tal como no caso anterior, as interações existentes permitem a formação de sintões $R_2^2(8)$, exibindo uma rotação da cadeia de $72,67^\circ$ (Figura 5.6b). Não existe nenhuma interação entre as cadeias adjacentes de moléculas de ácido azelaico, as quais são paralelas (Figura 5.6c).

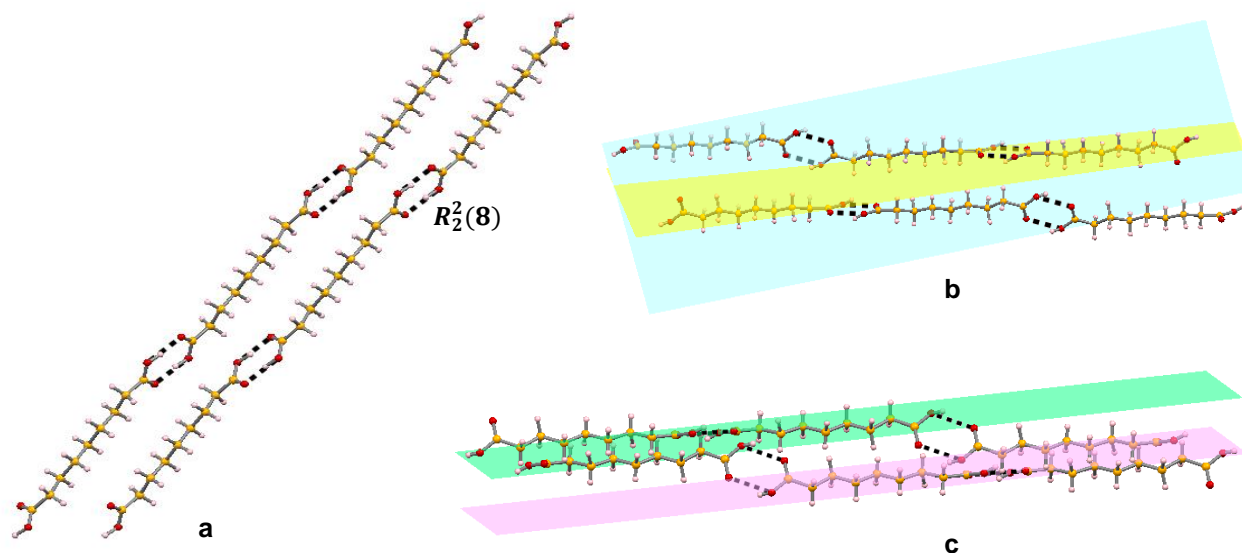


Figura 5.6 (a) Representação do empacotamento cristalino da forma β do ácido azelaico, ao longo de b . Representação dos planos onde estão inseridos (b) sintões consecutivos na mesma cadeia e (c) sintões das cadeias adjacentes.

Na Tabela 5.3 encontram-se listadas as distâncias das ligações de hidrogénio responsáveis pela estrutura supramolecular dos dois polimorfos, ligação O-H...O e C-H...O e os respetivos ângulos para a forma γ (α).

Tabela 5.3 Geometrias das ligações de hidrogénio para a forma cristalina γ (α), para as diferentes temperaturas de recolha.

Estrutura	Operação de Simetria	D-H...A	$d(D-H)$ (Å)	$d(H...A)$ (Å)	$d(D...A)$ (Å)	D \hat{H} A (°)
Form γ (T = 293 K)	-3 - x, 1 - y, -z	O-H...O	0,82	1,86	2,6623(18)	166
	1 - x, 1 - y, 1 - z	O-H...O	0,82	1,85	2,6642(19)	173
	1 + x, $\frac{1}{2}$ - y, $\frac{1}{2}$ + z	C-H...O	0,97	2,48	3,433(2)	166
Form γ (T = 130 K)	-2 - x, -y, -z	O-H...O	0,82	1,87	2,6685(14)	166
	2 - x, -y, 1 - z	O-H...O	0,82	1,84	2,6591(14)	173
	1 + x, $\frac{1}{2}$ - y, $\frac{1}{2}$ + z	C-H...O	0,97	2,43	3,3806(17)	167

5.3.3 Caracterização Térmica

A estabilidade térmica dos polimorfos β e γ (α) foi avaliada através da combinação de dados de diferentes técnicas: DRXP com variação de temperatura (DRXP-VT), CDV e MPQ.

Em alguma literatura relacionada com este tema, encontra-se mencionada uma transição de fase entre os 70 °C e os 90 °C,^{107, 110} embora, na maioria dos artigos publicados, não se tenha encontrado nenhuma alusão a este facto.

Recorrendo à técnica de CDV, não se detetou nenhuma transição de fase entre os 70 e os 90 °C, tanto para a forma pura γ (α) obtida por fusão e recristalização da forma β do ácido azelaico (Figura 5.7) como para a forma β comercialmente disponível (Figura 5.8). Também por MPQ não se constatou nenhuma transição de fase neste intervalo de temperaturas (Figura 5.9).

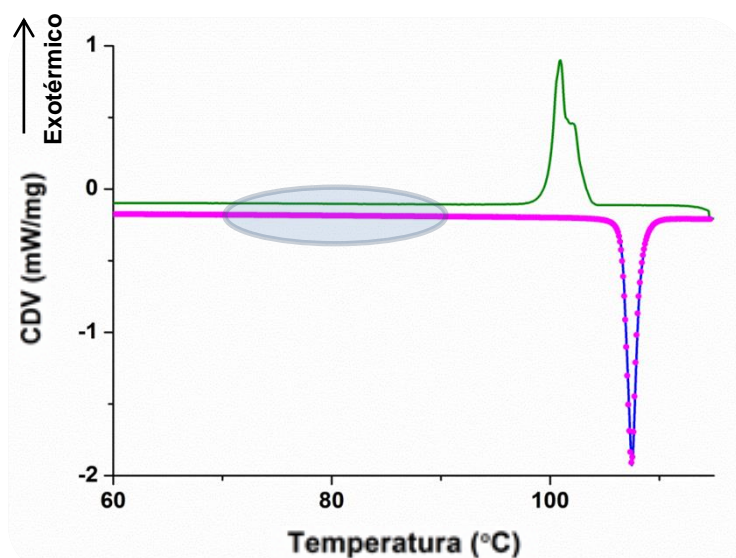


Figura 5.7 CDV para a forma γ (α) do ácido azelaico, com uma velocidade de aquecimento de 5 °C.min⁻¹: (azul) primeiro ciclo de aquecimento, (rosa) segundo ciclo de aquecimento e (verde) ciclo de arrefecimento.

Os dados de CDV da forma γ (α) de ácido azelaico (Figura 5.7) mostram um pico endotérmico de fusão a 107,5 °C com um início a 106,6 °C e pode observar-se que os dois ciclos de aquecimento consecutivos são iguais, confirmando a estabilidade desta forma, após o processo de aquecimento. Os resultados foram confirmados por MPQ (Figura 5.9).

Por outro lado, os dados de CDV da forma β (Figura 5.8) indiciam que no primeiro ciclo de aquecimento há uma transição de fase da forma β para a forma γ (α), pouco antes de se atingir o ponto de fusão. Analisando as áreas de fusão dos dois ciclos, verifica-se que a área de fusão no primeiro ciclo (-37,25 J/g) é maior do que no segundo ciclo (-34,78 J/g), reiterando a ideia de existência da transição de fase entre as duas formas polimórficas do ácido azelaico. De referir que estes dados foram repetidos a diferentes velocidades de aquecimento (0,6, 5 e 15 °C/min), mostrando sempre o mesmo comportamento. Esta é também a confirmação do método mais simples de obtenção da forma α , a partir da fusão da forma β .

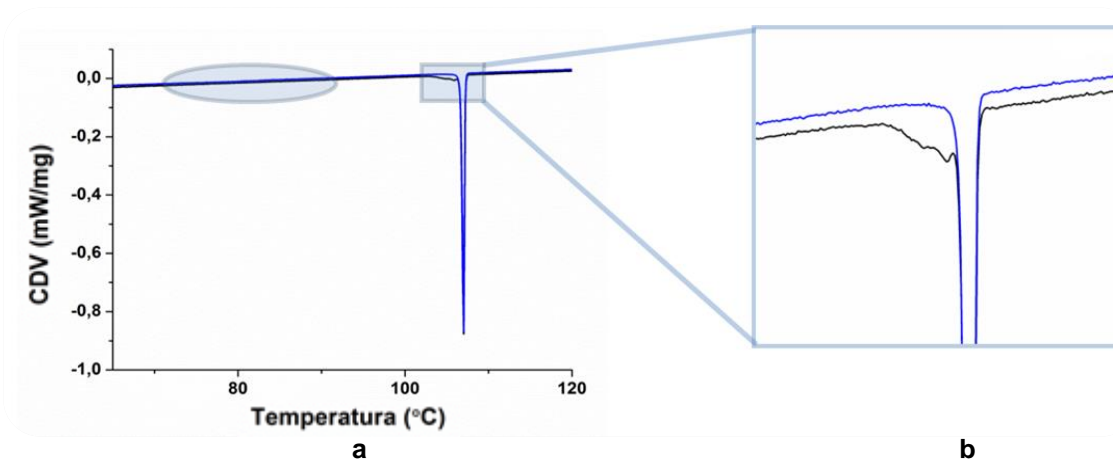


Figura 5.8 (a) CDV para a forma β do ácido azelaico, com uma velocidade de aquecimento de $0,6 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$: (preto) primeiro ciclo de aquecimento e (azul) segundo ciclo de aquecimento, evidenciando em (b) uma transição de fase da forma β na forma γ (α).

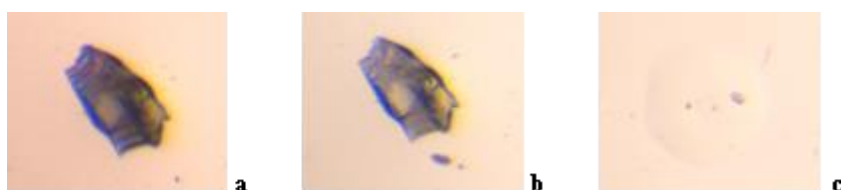


Figura 5.9 Imagens de MPQ obtidas a diferentes temperaturas do cristal da forma γ (α) de ácido azelaico a (a) $25,0 \text{ } ^\circ\text{C}$, (b) $106,9 \text{ } ^\circ\text{C}$ – início do ponto de fusão, e (c) $107,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ – ponto de fusão.

Os dados obtidos por DXRP-VT confirmam igualmente a estabilidade dos polimorfos com temperaturas inferiores ao ponto de fusão do ácido azelaico.

Na Figura 5.10 está representado o padrão de difração recolhido a várias temperaturas para a forma β , onde se verifica que esta se mantém estável com o aumento da temperatura, até aos $95 \text{ } ^\circ\text{C}$, e arrefecimento. O mesmo acontece quando se está na presença do polimorfo γ (α).

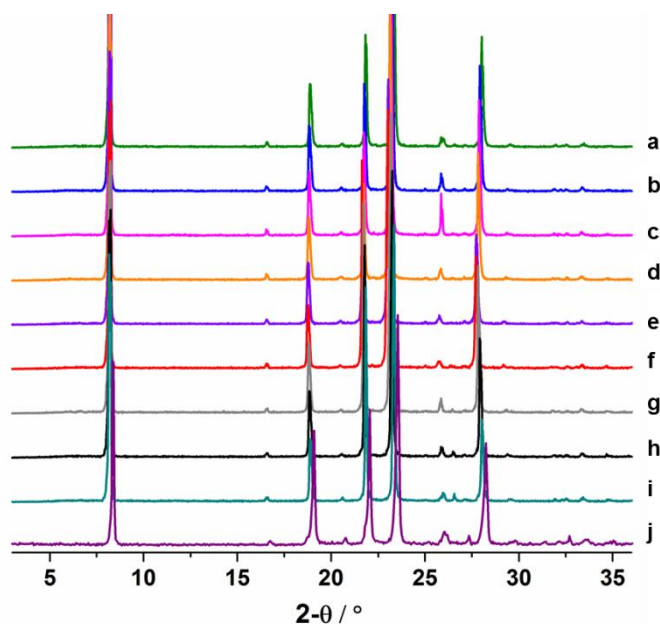


Figura 5.10 Padrão de difração de pós obtido para ácido azelaico forma β a diferentes temperaturas: **(a)** 30 °C, **(b)** 50 °C, **(c)** 60 °C, **(d)** 70 °C, **(e)** 90 °C, **(f)** 95 °C, e, após o aquecimento, **(g)** 70 °C, **(h)** 50 °C e **(i)** 30 °C, em comparação com o difractograma teórico simulado para **(j)** forma β do ácido azelaico.

Uma nova técnica de explorar modos de empacotamento e interações intermoleculares em cristais moleculares é o uso de superfícies de Hirshfeld. Estas superfícies de Hirshfeld dividem o cristal em regiões, onde a distribuição de elétrons de uma soma de átomos esféricos para a molécula domina o montante correspondente sobre o cristal. Estas superfícies refletem interações intermoleculares de um modo visual inovador, oferecendo uma imagem da forma molecular num ambiente cristalino.^{124, 125}

Através da observação das superfícies de Hirshfeld para as formas polimórficas α e β e para a nova forma γ (α) do ácido azelaico, verifica-se a grande semelhança existentes entre as formas α e γ (α), o que, mais uma vez, confirma que ambas são a mesma forma cristalina^{††} (Figura 5.11).

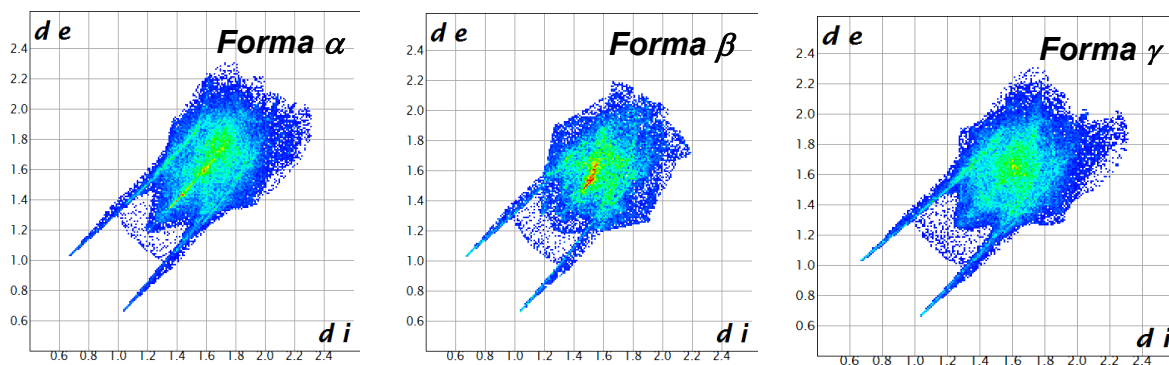


Figura 5.11 Superfícies de Hirshfeld para as formas polimórficas α , β e γ (α) do ácido azelaico.

^{††} Trabalho realizado em colaboração com o Dr. Carlos Bernardes (CQE-IST).

Também as estratégias baseadas em simulação de dinâmica molecular têm sido propostas para o estudo de polimorfismo. A simulação molecular é um método numérico de previsão da dinâmica molecular de compostos ou misturas, que engloba todos os métodos teóricos e técnicas computacionais usadas para modelar ou reproduzir o comportamento das moléculas.¹²⁶

Cálculos teóricos foram realizados, através de simulações de dinâmica molecular, usando o programa DL_POLY 2.20, em que a carga pontual de cada átomo foi obtida por cálculos de DFT/CHelpG,¹²⁶ onde se verifica que, para todos os casos, existe uma coerência entre os valores experimentais das dimensões da célula unitária e os valores simulados para os polimorfos do ácido azelaico. Pelos resultados apresentados na Tabela 5.4, verifica-se que os resultados de densidade obtidos por dinâmica molecular para as formas α e γ (α) são praticamente iguais, o que, mais uma vez, prova que a nova forma cristalina γ é, na realidade, a forma α .^{‡‡}

Tabela 5.4 Resultados obtidos através de simulação de Dinâmica Molecular (DM), modelo *b*.

	U (cr) (kJ.mol ⁻¹)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	V (Å ³)	ρ (g.cm ⁻³)
Forma γ (α)									
150 K	---	5,5155	9,4554	18,922	90,0	96,3	90,0	980,79	1,275
DM*	-251,9 \pm 1,2	5,5760	9,3100	19,867	90,0	97,1	90,0	1023,44	1,222
Forma α									
293 K	---	5,670	9,610	27,390	90,0	136,8	90,0	1021,08	1,225
DM*	-252,1 \pm 0,8	5,577	9,316	27,993	90,0	135,3	90,1	1023,33	1,222
Forma β									
293 K	---	22,593	4,780	9,845	90,0	109,9	90,0	999,51	1,251
DM*	-249,9 \pm 0,9	22,926	4,557	9,913	90,0	104,1	90,0	1004,45	1,245

* Dinâmica Molecular.

Depois de uma análise cuidadosa dos padrões de DRXMC e DRXP, constata-se que a célula unidade de γ (α) é a célula reduzida da célula unitária apresentada na literatura para a forma α . De seguida é apresentada a matriz de transformação da célula unitária, onde a' , b' e c' correspondem aos parâmetros de malha da célula unitária da forma α e a , b e c correspondem aos parâmetros de malha da célula unitária de γ (α):

$$\begin{bmatrix} a' \\ b' \\ c' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ -4 & 0 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \end{bmatrix}$$

^{‡‡} Trabalho realizado em colaboração com o Dr. Carlos Bernardes (CQE-IST).

Mostrando assim que a encontrada na sequência deste trabalho é a cristalograficamente mais correta, pois trata-se da célula reduzida (ou Célula de Delaunay).

5.4 Conclusões

Obteve-se uma “nova” forma polimórfica do ácido azelaico, a qual apresentava parâmetros de malha diferentes dos apresentados na literatura. Deste modo, tratou-se de estudar esta nova forma cristalina.

Depois de uma avaliação cuidadosa dos padrões de DRXMC e DRXP, verificou-se que a célula unitária da forma γ não é mais do que a célula reduzida da célula unitária apresentada na literatura para a forma α .

Os dados de CDV (com velocidades de aquecimento de 15, 5 e 0,6 °C.min⁻¹) e de MPQ corroboram essa ideia, onde é possível inferir uma transição de fase da forma β para a forma α .

Assim, pode concluir-se que a forma α é mais estável que a forma β .

Este estudo está já em submissão ao Journal of Crystal Growth & Design, em formato de Comunicação com o título “*Be aware of new polymorphs: the azelaic acid as a case study*”.

CONCLUSÕES GERAIS E PERSPETIVAS FUTURAS

A possibilidade da utilização de novas formas sólidas cristalinas coordenadas a metais na indústria farmacêutica apresenta-se como uma vantagem, dada a possibilidade de otimização das propriedades físico-químicas dos PFAs e a sua utilização em novos métodos inovadores de transporte e libertação do fármaco.

Neste trabalho foi possível obter novos produtos promissores, os quais foram caracterizados apenas pela técnica de DRXP. A grande dificuldade encontrada ao longo da realização deste trabalho foi conseguir obter monocristais das novas formas cristalinas, de modo a serem analisados por técnicas de DRXMC. Apesar desta contrariedade, e uma vez que os resultados obtidos por pós são bastante promissores, estas novas formas serão levadas ao sincrotrão (ESRF), onde serão testadas novas técnicas de alta resolução, no sentido da determinação das suas estruturas cristalinas, através de resultados de pós.

Foram sintetizadas várias novas formas microcristalinas com os três PFAs escolhidos para caso de estudo.

Da coordenação à dapsona, de entre os vários resultados promissores, destaca-se a indexação de uma malha cristalina através de resolução por pós, a partir de uma síntese com dapsona e $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Uma nova forma de um sal molecular dihidratado ácido nalidíxico:morfolina foi sintetizada, a qual foi utilizada em várias sínteses, substituindo o uso do ácido nalidíxico como PFA da reação. Também um novo complexo de coordenação foi obtido através da síntese do ácido nalidíxico e ZnCl_2 , por análise de DRXP e DRXMC. Futuramente, serão aplicadas outras técnicas de caracterização, de modo a apresentar um estudo mais completo deste novo complexo. Outros resultados promissores foram alcançados, apesar de terem sido apenas caracterizados por DRXP, devido à dificuldade encontrada em obter monocristais, como referido anteriormente. Verificou-se a evolução de várias amostras, que estavam inicialmente amorfizadas, ao longo do tempo e humidade, em novos produtos. Também através do estudo deste PFA pôde concluir-se que a morfolina, utilizada como solvente em várias sínteses, atua como catalisador, reduzindo o tempo de reação.

Relativamente ao ácido azelaico, foram poucos os produtos obtidos com sucesso através da sua coordenação a vários metais. Apesar disso, esses resultados mostraram ser bastante interessantes. Obteve-se uma nova caracterização do polimorfo α do ácido azelaico, já reportado, e uma RMO resultante de uma síntese entre o ácido azelaico, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 4,4-bipiridina. Esta nova forma suscitou diversas incertezas, relativamente ao tipo de reação ocorrida, descarboxilação do ácido azelaico, a qual pareceu mais aceitável, ou pela hidrólise do DMF. Para entender melhor a reação em si terão de ser realizados, futuramente, mais estudos complementares.

Futuramente, pretende-se também sintetizar novas formas cristalinas com outros PFAs promissores para a sua coordenação a metais não tóxicos, com aplicações farmacêuticas.

Os conhecimentos adquiridos na realização deste trabalho serão certamente úteis no desenvolvimento de promissoras bioRMOs, uma área bastante atual e que se pretende continuar a explorar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. K. Biradha, C. Y. Su e J. J. Vittal, *Crystal Growth & Design*, 2011, **11**, 875-886.
2. G. R. Desiraju, *Journal of Chemical Sciences*, 2010, **122**, 667-675.
3. G. R. Desiraju, *Current Opinion in Solid State & Materials Science*, 2009, **13**, 35-35.
4. O. Almarsson e M. J. Zaworotko, *Chemical Communications*, 2004, 1889-1896.
5. S. L. Morissette, O. Almarsson, M. L. Peterson, J. F. Remenar, M. J. Read, A. V. Lemmo, S. Ellis, M. J. Cima e C. R. Gardner, *Advanced drug delivery reviews*, 2004, **56**, 275-300.
6. C. B. Aakeroy, M. E. Fasulo e J. Desper, *Molecular Pharmaceutics*, 2007, **4**, 317-322.
7. S. Datta e D. J. W. Grant, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, **3**, 42-57.
8. N. Shan e M. J. Zaworotko, *Drug Discovery Today*, 2008, **13**, 440-446.
9. M. D. Lang, J. W. Kampf e A. J. Matzger, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, **91**, 1186-1190.
10. V. Andre, M. T. Duarte, D. Braga e F. Grepioni, *Crystal Growth & Design*, 2012, **12**, 3082-3090.
11. S. Gangavaram, S. Raghavender, P. Sanphui, S. Pal, S. G. Manjunatha, S. Nambiar e A. Nangia, *Crystal Growth & Design*, 2012, **12**, 4963-4971.
12. V. Andre, D. Braga, F. Grepioni e M. T. Duarte, *Crystal Growth & Design*, 2009, **9**, 5108-5116.
13. S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, B. Moulton, R. D. B. Walsh, N. Rodriguez-Hornedo e M. J. Zaworotko, *Crystal Growth & Design*, 2003, **3**, 909-919.
14. V. Andre, L. Cunha-Silva, M. T. Duarte e P. P. Santos, *Crystal Growth & Design*, 2011, **11**, 3703-3706.
15. M. Wenger e J. Bernstein, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2006, **45**, 7966-7969.
16. P. Vishweshwar, J. A. McMahon, M. L. Peterson, M. B. Hickey, T. R. Shattock e M. J. Zaworotko, *Chemical Communications*, 2005, 4601-4603.
17. B. Rodriguez-Spong, C. P. Price, A. Jayasankar, A. J. Matzger e N. Rodriguez-Hornedo, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, **56**, 241-274.
18. J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, 2002.
19. T. L. Threlfall, *Analyst*, 1995, **120**, 2435-2460.
20. V. André, *Design of new active pharmaceutical ingredients (APIs) using cocrystallization and polymorphic screening*, 2011.
21. W. B. Jensen, *Journal of Chemical Education*, 1998, **75**, 817-828.
22. J. Berzelius, *Jahresbericht*, 1844, **23**.
23. A. F. Findlay, *The phase rule and its applications*, Dover Publications, New York, U.S.A., 1951.
24. L. Yu, G. A. Stephenson, C. A. Mitchell, C. A. Bunnell, S. V. Snorek, J. J. Bowyer, T. B. Borchardt, J. G. Stowell e S. R. Byrn, *Journal of the American Chemical Society*, 2000, **122**, 585-591.
25. M. Bavin, *Chemistry & Industry*, 1989, 527-529.
26. F. P. A. Fabbiani, D. R. Allan, W. I. F. David, S. A. Moggach, S. Parsons e C. R. Pulham, *Crystengcomm*, 2004, **6**, 504-511.
27. J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter e J. Morris, *Pharmaceutical Research*, 2001, **18**, 859-866.
28. S. R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubaue, B. A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley e K. McFarland, *Organic Process Research & Development*, 2000, **4**, 413-417.
29. F. A. A. Paz, J. Klinowski, S. M. F. Vilela, J. P. C. Tome, J. A. S. Cavaleiro e J. Rocha, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 1088-1110.
30. J. Rocha, F. A. A. Paz, F. N. Shi, D. Ananias, N. J. O. Silva, L. D. Carlos e T. Trindade, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2011, 2035-2044.
31. C. Janiak e J. K. Vieth, *New Journal of Chemistry*, 2010, **34**, 2366-2388.
32. A. C. McKinlay, R. E. Morris, P. Horcajada, G. Ferey, R. Gref, P. Couvreur e C. Serre, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2010, **49**, 6260-6266.
33. S. Keskin e S. Kizilel, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2011, **50**, 1799-1812.
34. H. C. Zhou, J. R. Long e O. M. Yaghi, *Chemical Reviews*, 2012, **112**, 673-674.
35. L. Cunha-Silva, L. Mafra, D. Ananias, L. D. Carlos, J. Rocha e F. A. A. Paz, *Chemistry of Materials*, 2007, **19**, 3527-3538.

36. L. Cunha-Silva, D. Ananias, L. D. Carlos, F. A. A. Paz e J. Rocha, *Zeitschrift Fur Kristallographie*, 2009, **224**, 261-272.
37. P. Silva, F. Vieira, A. C. Gomes, D. Ananias, J. A. Fernandes, S. M. Bruno, R. Soares, A. A. Valente, J. Rocha e F. A. A. Paz, *Journal of the American Chemical Society*, 2011, **133**, 15120-15138.
38. B. L. Chen, L. B. Wang, Y. Q. Xiao, F. R. Fronczek, M. Xue, Y. J. Cui e G. D. Qian, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2009, **48**, 500-503.
39. K. Davies, S. A. Bourne, L. Ohrstrom e C. L. Oliver, *Dalton Transactions*, 2010, **39**, 2869-2874.
40. S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J. M. Greneche e C. Serre, *Chemical Communications*, 2010, **46**, 4526-4528.
41. P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P. K. Allan, G. Maurin, P. Couvreur, G. Ferey, R. E. Morris e C. Serre, *Chemical Reviews*, 2012, **112**, 1232-1268.
42. J. Graetz, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 73-82.
43. M. Muller, X. N. Zhang, Y. M. Wang e R. A. Fischer, *Chemical Communications*, 2009, 119-121.
44. M. P. Suh, Y. E. Cheon e E. Y. Lee, *Coordination Chemistry Reviews*, 2008, **252**, 1007-1026.
45. S. S. Han, J. L. Mendoza-Cortes e W. A. Goddard, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1460-1476.
46. D. Farrusseng, S. Aguado e C. Pinel, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2009, **48**, 7502-7513.
47. J. Lee, O. K. Farha, J. Roberts, K. A. Scheidt, S. T. Nguyen e J. T. Hupp, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1450-1459.
48. T. Uemura, Y. Ono, K. Kitagawa e S. Kitagawa, *Macromolecules*, 2008, **41**, 87-94.
49. T. Uemura, N. Yanai e S. Kitagawa, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1228-1236.
50. M. D. Allendorf, C. A. Bauer, R. K. Bhakta e R. J. T. Houk, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1330-1352.
51. M. Kurmoo, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1353-1379.
52. O. R. Evans e W. B. Lin, *Accounts of Chemical Research*, 2002, **35**, 511-522.
53. P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regi, M. Sebban, F. Taulelle e G. Ferey, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2006, **45**, 5974-5978.
54. P. L. Llewellyn, G. Maurin, T. Devic, S. Loera-Serna, N. Rosenbach, C. Serre, S. Bourrelly, P. Horcajada, Y. Filinchuk e G. Ferey, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 12808-12814.
55. G. Ferey, *Chemical Society Reviews*, 2008, **37**, 191-214.
56. F. Millange, N. Guillou, R. I. Walton, J. M. Greneche, I. Margiolaki e G. Ferey, *Chemical Communications*, 2008, 4732-4734.
57. J. Della Rocca, D. M. Liu e W. B. Lin, *Accounts of Chemical Research*, 2011, **44**, 957-968.
58. W. J. Rieter, K. M. L. Taylor, H. Y. An, W. L. Lin e W. B. Lin, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 9024-9025.
59. K. M. L. Taylor, W. J. Rieter e W. B. Lin, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 14358-+.
60. F. N. Shi, L. Cunha-Silva, R. A. S. Ferreira, L. Mafra, T. Trindade, L. D. Carlos, F. A. A. Paz e J. Rocha, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 150-167.
61. K. K. Tanabe e S. M. Cohen, *Chemical Society Reviews*, 2011, **40**, 498-519.
62. A. Delori, T. Friscic e W. Jones, *Crystengcomm*, 2012, **14**, 2350-2362.
63. Z. J. Guo e P. J. Sadler, *Angewandte Chemie-International Edition*, 1999, **38**, 1513-1531.
64. V. Andre, A. Hardeman, I. Halasz, R. S. Stein, G. J. Jackson, D. G. Reid, M. J. Duer, C. Curfs, M. T. Duarte e T. Friscic, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2011, **50**, 7858-7861.
65. Z. B. Ma e B. Moulton, *Molecular Pharmaceutics*, 2007, **4**, 373-385.
66. Z. B. Ma e B. Moulton, *Crystal Growth & Design*, 2007, **7**, 196-198.
67. D. Braga, F. Grepioni, V. Andre e M. T. Duarte, *Crystengcomm*, 2009, **11**, 2618-2621.
68. P. D. C. Dietzel, R. Blom e H. Fjellvag, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2008, 3624-3632.

69. P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N. A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regi, M. Sebban, F. Taulelle e G. Ferey, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 6774-6780.
70. T. Friscic, *Journal of Materials Chemistry*, 2010, **20**, 7599-7605.
71. D. Braga, S. L. Giaffreda, M. Curzi, L. Maini, M. Polito e F. Grepioni, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2007, **90**, 115-123.
72. K. Tanaka e F. Toda, *Chemical Reviews*, 2000, **100**, 1025-1074.
73. G. Kaupp, *Crystengcomm*, 2003, 117-133.
74. V. V. Boldyrev e K. Tkacova, *Journal of Materials Synthesis and Processing*, 2000, **8**, 121-132.
75. D. Braga, *Chemical Communications*, 2003, 2751-2754.
76. J. P. Glusker e K. N. Trueblood, *Crystal Structure Analysis*, Oxford University Press, United States, New York, 1985.
77. W. Clegg, *Crystal Structure Determination*, Oxford Science Publications, 1998.
78. H. G. Brittain, *Polymorphism in pharmaceutical solids*, New York, 1999.
79. http://nautilus.fis.uc.pt/wwwfi/hipertextos/espectro/hiper_espectro_rx.html (Maio, 2013).
80. [http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/35437/6-CAP2A.pdf](http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/35437/6/CAP2A.pdf) (Maio, 2013).
81. <http://pt.scribd.com/doc/4030622/Fisica-B2-31-Difracao-por-uma-fenda-Difracao-de-raios-X> (Maio, 2013).
82. https://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page (Maio, 2013).
83. M. Geer *et al*, *Dapsone and promin for the treatment of dementia*, United States Patent, 1996.
84. <http://www.sigmaaldrich.com/portugal.html> (Maio, 2013).
85. R. W. Lathrop e D. W. Osborne, *Emulsive composition containing dapsone*, US Patent, 2006.
86. Y. I. Zhu e M. J. Stiller, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001, **45**, 420-434.
87. Dickinson.C, J. M. Stewart e H. L. Ammon, *Journal of the Chemical Society D-Chemical Communications*, 1970, 920-&.
88. N. Deo, R. K. Tiwari e T. P. Singh, *Journal of Scientific Research. Bhopal*, 1980, **2**, 137.
89. G. Bocelli e A. Cantoni, *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, 1990, **46**, 2257-2259.
90. S. Bo, P. Feng, H. Ping e G. Wu, *Jiegou Huaxue Chin. J. Struct. Chem.*, 1992, **11**, 293.
91. V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli e P. G. Debenedetti, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2*, 1993, 213-219.
92. L. G. Kuzmina, Y. T. Struchkov, N. V. Novozhilova e G. L. Tudorovskaya, *Kristallografiya*, 1981, **26**, 695-701.
93. V. K. Bel'skii, N. Y. Chemikova, V. K. Rotaru e M. M. Kruchinin, *Kristallografiya(Rus.)(Crystallogr.Rep.)*, 1983, **28**, 690.
94. H. S. Yathirajan, P. Nagaraja, B. Nagaraj, B. L. Bhaskar e D. E. Lynch, *Priv. Commun.*, 2004.
95. H. Lemmer, N. Stieger, W. Liebenberg e M. R. Caira, *Crystal Growth & Design*, 2012, **12**, 1683-1692.
96. G. Smith e U. D. Wermuth, *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online*, 2012, **68**, O494-U1458.
97. G. Smith e U. D. Wermuth, *Acta crystallographica. Section E, Structure reports online*, 2012, **68**, o669.
98. M. S. Ibrahim, I. S. Shehatta e M. R. Sultan, *Talanta*, 2002, **56**, 471-479.
99. M. Budai, Z. Szabo, A. Zimmer, M. Szogyi e P. Grof, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, **279**, 67-79.
100. A. Achari e S. Neidle, *Acta Crystallographica Section B-Structural Science*, 1976, **32**, 600-602.
101. G. Grover e S. G. Kini, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, **41**, 256-262.
102. O. Lorphensri, D. A. Sabatini, T. C. G. Kibbey, K. Osathaphan e C. Saiwan, *Water Research*, 2007, **41**, 2180-2188.
103. K. B. Sinha, A. Kumar e B. Kumar, *Oriental Journal of Chemistry*, 2009, **25**, 1077-1080.
104. F. E. M. Obrien, *Journal of Scientific Instruments and of Physics in Industry*, 1948, **25**, 73-76.
105. D. Braga, L. Maini, G. de Sanctis, K. Rubini, F. Grepioni, M. R. Chierotti e R. Gobetto, *Chemistry-a European Journal*, 2003, **9**, 5538-5548.

106. W. A. Caspari, *Journal of the Chemical Society*, 1928, 3235-3241.
107. J. Housty e M. Hospital, *Acta Crystallographica*, 1967, **22**, 288-&.
108. A. D. Bond, M. R. Edwards e W. Jones, *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online*, 2001, **57**, o143-o144.
109. V. R. Thalladi, M. Nüsse e R. Boese, *Journal of the American Chemical Society*, 2000, **122**, 9227-9236.
110. M. V. Roux, M. Temprado e J. S. Chickos, *Journal of Chemical Thermodynamics*, 2005, **37**, 941-953.
111. L. J. Thompson, R. S. Voguri, L. Male e M. Tremayne, *Crystengcomm*, 2011, **13**, 4188-4195.
112. S. Karki, T. Friscic e W. Jones, *Crystengcomm*, 2009, **11**, 470-481.
113. C. B. Aakeroy, S. V. Panikkattu, B. DeHaven e J. Desper, *Crystal Growth & Design*, 2012, **12**, 2579-2587.
114. C. B. Aakeroy, I. Hussain e J. Desper, *Crystal Growth & Design*, 2006, **6**, 474-480.
115. P. Lawniczak, K. Pogorzelec-Glaser, C. Pawlaczyk, A. Pietraszko e L. Szczesniak, *Journal of Physics-Condensed Matter*, 2009, **21**, 9.
116. M. R. Edwards, W. Jones e W. D. S. Motherwell, *Crystal Engineering*, 2002, **5**, 25-36.
117. D. Braga, E. Dichiarante, G. Palladino, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto e L. Pellegrino, *Crystengcomm*, 2010, **12**, 3534-3536.
118. Y. Yan, C.-D. Wu e C.-Z. Lu, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2003, **629**, 1991.
119. D. Min e S. W. Lee, *Inorganic Chemistry Communications*, 2002, **5**, 978-983.
120. X. M. Zhang, *Coordination Chemistry Reviews*, 2005, **249**, 1201-1219.
121. H. S. Huh e S. W. Lee, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2006, **27**, 1839-1843.
122. H. S. Huh e S. W. Lee, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2008, **29**, 2383-2389.
123. F. H. Allen, *Acta Crystallographica Section B-Structural Science*, 2002, **58**, 380-388.
124. J. J. McKinnon, M. A. Spackman e A. S. Mitchell, *Acta Crystallographica Section B-Structural Science*, 2004, **60**, 627-668.
125. F. L. Hirshfeld, *Theoretica Chimica Acta*, 1977, **44**, 129-138.
126. C. E. S. Bernardes, M. E. M. da Piedade e J. N. C. Lopes, *Journal of Physical Chemistry B*, 2012, **116**, 5179-5184.
127. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek e P. A. Wood, *Journal of Applied Crystallography*, 2008, **41**, 466-470.
128. Bruker AXS: SAINT+, release 6.22, Bruker Analytical Systems: Madison, WI, 2005.
129. Bruker AXS: SABADS, Bruker Analytical Systems: Madison, WI, 2005.
130. A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori e R. Spagna, *Journal of Applied Crystallography*, 1999, **32**, 115-119.
131. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A*, 2008, **64**, 112-122.
132. L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 1999, **32**, 837-838.
133. A. L. Spek, *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography*, 2009, **65**, 148-155.

ANEXOS

Aparelhos Utilizados na Caracterização

Difração de Raios-X de Pós (DRXP)

Todos os produtos obtidos foram analisados por DRXP. Os difractogramas de pós foram adquiridos em modo de reflexão (geometria Bragg-Brentano), à temperatura ambiente, utilizando um difractómetro D8 Advance Bruker AXS θ - 2θ , com uma radiação de Cu (Cu $K\alpha$, $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) e um monocromador secundário, operando a 40kV e 30mA.

Para alguns casos, recorreu-se à montagem de uma câmara de alta temperatura Anton Paar HTK 16N e de uma unidade de controlo de temperatura Paar TCU 2000N.

O programa MERCURY 3.0¹²⁷ foi utilizado para obter os padrões de difração calculados a partir dos dados fornecidos por DRXMC. A pureza da amostra foi sempre verificada por comparação dos padrões de DRX simulados e observados.

Difração de Raios-X de Monocristal (DRXMC)

Os dados de difração de raios-X de monocristal foram recolhidos num difractómetro Bruker AXS-KAPPA APEX II, utilizando radiação Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$) monocromada de grafite a 150 K. O gerador de raios-X foi operado a 50 KV e 30 mA e a recolha dos dados de raios-X foi obtida recorrendo ao programa APEX2.¹²⁸ As correções de absorção foram aplicadas utilizando os programas SAINT¹²⁸ e SADABS.¹²⁹ Todos os monocristais adequados para análise por DRXMC foram montados num *loop*, recorrendo ao óleo protetor Fomblin®.

As resoluções e o respetivo refinamento foram obtidos através de métodos diretos, com a utilização do programa SIR97¹³⁰ e SHELXL-97,¹³¹ ambos incluídos no pacote de programas WINGX-Version 1.80.05.¹³²

Os átomos constituintes dos vários compostos, à exceção dos átomos de hidrogénio, foram refinados anisotropicamente. Todos os átomos de hidrogénio foram inseridos em posições idealizadas com o refinamento associado (ou acoplado) ao átomo de carbono vizinho, com exceção dos átomos de azoto e oxigénio que foram localizados a partir dos respetivos mapas de densidades eletrónicas.

O programa MERCURY 3.0¹²⁷ foi usado para gerar as representações estruturais e o programa PLATON¹³³ foi usado para determinar as interações através de ligações de hidrogénio.

Calorimetria Diferencial de Varrimento (CDV)

Os termogramas foram obtidos num aparelho NETZSCH DSC 200 F3. As amostras estudadas foram colocadas em cápsulas fechadas de alumínio, onde se utilizou azoto como gás arrastador para eliminar eventuais vestígios voláteis que se possam ter formado em resultado da decomposição dos produtos com o aumento da temperatura. Foram utilizadas velocidades de aquecimento de 15, 5 e 0,6 °C.min⁻¹. Os pesos das amostras estavam compreendidas entre os 5 e os 10 mg.

Microscopia de Placa Quente (MPQ)

As experiências realizadas com placa quente foram executadas num aparelho Linkam TP94 conectado a uma placa de platina Linkam LTS350. As imagens foram coletadas, através do programa de imagem Cell, com um estereomicroscópio Olympus SZX10. Os cristais foram colocados com uma gota de óleo para permitir uma melhor visualização da libertação do solvente ou de produtos de decomposição.

Espetroscopia de Infravermelho (IV)

Os espectros de IV foram obtidos num espectrómetro Nexus-Thermo Nicolet (64 scans e resolução de 4 cm⁻¹) numa gama de 4000 a 400 cm⁻¹. As amostras foram diluídas em KBr (1:100 em peso).