

LEANDRO MARCOS SANTOS

**CLORTALIDONA (CTD): POLIMORFISMO, ENANTIOMERIA E SUBSTÂNCIAS
RELACIONADAS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Alfenas (PPGQ/UNIFAL-MG). Área de concentração: Físico-Química.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto.

Alfenas/MG

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal de Alfenas

Santos, Leandro Marcos

Clortalidona (CTD): Polimorfismo, enantiomeria e substâncias relacionadas. / Leandro Marcos Santos. -- Alfenas/MG, 2014.

110 f.

Orientador: Antônio Carlos Doriguetto.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2014.

Bibliografia.

1. Polimorfismo (Cristalografia). 2. Hidrolise - Clortalidona. 3. Clortalidona. 4. Acido carboxilico. I. Doriguetto, Antônio Carlos. II. Título.

CDD-541.3

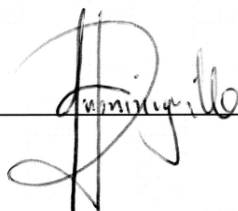
LEANDRO MARCOS SANTOS

**CLORTALIDONA (CTD): POLIMORFISMO, ENANTIOMERIA E
SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS.**

A Banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Físico-Química.

Aprovado em: 16 / 07 / 14

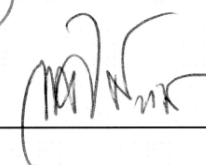
Prof. Dr. Prof. Dr. Antonio Carlos Doriguetto
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura: 

Prof. Dr. Javier Alcides Ellena
Instituição: Universidade de São Paulo-USP/São
Carlos

Assinatura: 

Prof. Dr. Marcello Garcia Trevisan
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura: 

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais, irmãos e amigos por me incentivarem e estarem presentes nos principais momentos de minha vida. À minha esposa e aos meus filhos que sempre serão a maior fonte de inspiração e motivação para a minha vida pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

À UNIFAL-MG pela infraestrutura e oportunidade oferecidas.

Ao Professor Doutor Antônio Carlos Doriguetto pela confiança e conhecimentos transmitidos.

A todos os membros do corpo gestor do Programa de Pós-Graduação em Química da UNIFAL-MG.

Aos órgãos de fomento à Ciência Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais-FAPEMIG e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPE.

A todos os membros do Grupo de Cristalografia da UNIFAL-MG.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”

George Bernard Shaw

RESUMO

Neste trabalho serão apresentados os quatro polimorfos do fármaco diurético e anti-hipertensivo Clortalidona, (*RS*)-2-Cloro-5-(1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)benzeno-1-sulfonamida (CTD), ressaltando que todos eles foram elucidados pelo Grupo de Cristalografia da UNIFAL-MG e que o polimorfo mais recentemente elucidado, forma II, é um resultado direto da condução deste trabalho de Mestrado. Será estabelecida uma correlação estrutura/propriedades do estado sólido para explicar as diferenças nos resultados obtidos pela caracterização dos polimorfos I e II da CTD por Espectroscopia de absorção no Infravermelho (IV) e Análises térmicas (TG/DSC) com base nas características estruturais de ambos os polimorfos, evidenciando como o fenômeno do polimorfismo pode impactar e afetar as propriedades físico-químicas de um *IFA* sólido. Também serão apresentadas duas estruturas cristalinas inéditas do ácido 4'-cloro-3'-sulfamoilbenzofenona carboxílico (CCA), o qual é um produto de hidrólise da CTD e consiste em uma impureza inerente às suas formulações, mas que também é um composto biologicamente ativo e pode atuar como diurético. Além disso, serão apresentadas as rotas sintéticas que resultaram na formação do CCA e de outras duas substâncias relacionadas à CTD, bem como um estudo mecanístico que permite prever e propor a síntese de outros compostos.

Palavras-chave: Polimorfismo. Correlação estrutura/propriedades do estado sólido. CTD. CCA.

ABSTRACT

In this work will be presented the four polymorphs of the diuretic and antihypertensive drug Chlorthalidone, (*RS*)-2-Chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)benzene-1-sulfonamide (CTD), noting that all of them were elucidated by the Group of Crystallography of the UNIFAL-MG and polymorph recently elucidated, is a direct result of the conduct of this work of Science Master. There will be correlation structure/properties of solid state to explain the differences in results obtained by the characterization of polymorphs I and II of the CTD by infrared spectroscopy and thermal analysis based on the intrinsic structural features of both polymorphs, showing as the phenomenon of polymorphism can impact and affect the physicochemical properties of a drug. Two novel crystal structures of 4'-chloro-3'-sulfamoylbenzophenone carboxylic acid (CCA) will also be presented. This is a hydrolysis product of CTD and also a biologically active compound that can act as a diuretic. Furthermore, synthetic routes that resulted in the formation of CCA and two other CTD related substances will be presented, as well as a mechanistic study that allows predict and propose the synthesis of other related compounds.

Keywords: Polymorphism. Structure/property relationship of solid state. CTD. CCA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Análise retrosintética da <i>m</i> -acetilbenzoni-trila.	18
Figura 2	– Tipos de sintons supramoleculares.	19
Figura 3	– Exemplo de retrosíntese supramolecular de uma rede 1D.	20
Figura 4	– Possíveis formas cristalinas para uma unidade padrão genérica.	22
Figura 5	– Exemplos hipotéticos de polimorfismo de sinton.	23
Figura 6	– Exemplos hipotéticos de tautômeros polimorfos.	23
Figura 7	– Principais anti-hipertensivos disponíveis no mercado atualmente.	33
Figura 8	– Molécula de CTD (1) com o carbono assimétrico em destaque.	34
Figura 9	– Representação gráfica do modo de ação da CTD (1) nos néfrons.	35
Figura 10	– Complexo R-CTD/Enzima Anidrase Carbônica.	35
Figura 11	– Grupos polimorfógenos da CTD (1)	37
Figura 12	– Grupo funcional das hidroxí ftalimidas.	40
Figura 13	– CTD (1) no estado sólido e em solução aquosa.	40
Figura 14	– Tautomerismo da CTD (1) e seu carbocátion lactima.	41
Figura 15	– Mecanismo de epimerização da CTD (1) e formação de (2)	42
Figura 16	– Tipos de reação e algumas substâncias relacionadas à CTD.	44
Figura 17	– Unidades assimétricas da CTD I, II e III.	55
Figura 18	– Difrátogramas sobrepostos: cristal medido/patente de 2006.	56
Figura 19	– Cristais de CTD II com propriedades ópticas opostas.	57
Figura 20	– <i>IV-RTA</i> da CTD: padrão de referência <i>USP</i> (a) e amostra C (b).	59
Figura 21	– <i>IV-RTA</i> da CTD I e II sobrepostos na região de 1750-1500 cm^{-1}	62
Figura 22	– Diagrama parcial do empacotamento cristalino da CTD I (a) II (b).	64
Figura 23	– <i>IV-RTA</i> da CTD I e II sobrepostos na região de 1360-1100 cm^{-1}	64
Figura 24	– <i>IV-RTA</i> da CTD I e II sobrepostos na região de 1080-990 cm^{-1}	66
Figura 25	– Curvas <i>TG</i> e <i>DSC</i> dos polimorfos I e II da CTD.	67
Figura 26	– Empacotamento cristalino da CTD I e II com apenas 4 moléculas.	68
Figura 27	– Representação gráfica da placa de CCD da síntese R_{1D}	70

Figura 28	– Esquema químico do éster metílico de CCA (8)	71
Figura 29	– Esquema <i>ORTEP</i> de (8) com elipsóides a 50% de probabilidade.	72
Figura 30	– Supercela, matriz de transformação e subcela de (8)	73
Figura 31	– <i>DRXPs</i> sobrepostos de (8) calculado com o experimental.	74
Figura 32	– <i>IV-RTA</i> de (8) comparado com o <i>IV-RTA</i> da CTD I.	75
Figura 33	– Átomos de C de (8) numerados conforme atribuição no Quadro 8.	76
Figura 34	– Padrões de <i>DRXP</i> sobrepostos das Formas I e II de (8)	78
Figura 35	– <i>IV-RTA</i> de (3) comparado com o espectro de <i>IV-RTA</i> da CTD I.	79
Figura 36	– Átomos de C de (3) numerados conforme atribuição no Quadro 9.	80
Figura 37	– Padrões de <i>DRXP</i> sobrepostos de (3) e CTD I.	82
Figura 38	– Mecanismo reacional de formação de (8) a partir da CTD.	83
Figura 39	– Mecanismo de esterificação do CCA resultando em (8)	84
Figura 40	– Mecanismo reacional da formação de (3)	85
Figura 41	– Representação gráfica placa de CCD da síntese R _{6H}	86
Figura 42	– Representação gráfica placa de CCD da síntese R _{5D}	87
Figura 43	– Representação gráfica placa de CCD da síntese R _{2D}	88
Figura 44	– Mecanismo reacional da formação de (7)	89
Figura 45	– Estrutura intramolecular do CCA I e II.	90
Figura 46	– Confômeros do CCA: vermelho-CCA I e azul-CCA II.	91
Figura 47	– Empacotamento cristalino parcial do CCA I.	91
Figura 48	– Empacotamento cristalino parcial do CCA II.	93
Figura 49	– <i>DRXPs</i> sobrepostos da amostra da síntese R _{2D} com CCA- <i>USP</i>	94
Figura 50	– <i>DRXPs</i> sobrepostos do CCA I experimental com o calculado.	95
Figura 51	– Espectros <i>IV-RTA</i> sobrepostos de CCA I e CCA- <i>USP</i>	95

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	– Dados da hipertensão arterial nas capitais brasileiras.	32
Quadro 2	– Condições experimentais para a obtenção das formas de CTD.....	38
Quadro 3	– Dados cristalográficos das formas cristalinas de CTD.	39
Quadro 4	– Dados cristalográficos dos dois polimorfos do CCA.....	45
Quadro 5	– Atribuição das principais bandas de absorção da CTD I e II.....	60
Quadro 6	– Interações de hidrogênio intermoleculares da CTD I e II.....	61
Quadro 7	– Dados cristalográficos da forma I de (8)	72
Quadro 8	– Deslocamentos químicos (δ , ppm) de (8)	77
Quadro 9	– Deslocamentos químicos (δ , ppm) de (3)	80
Quadro 10	– Interações de hidrogênio encontradas para o CCA I	92
Quadro 11	– Interações de hidrogênio encontradas para o CCA II	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	- Reação orgânica de adição-eliminação no carbono acílico
API	- Active pharmaceutical ingredient
CCA	- 4'-Chloro-3'-sulfamoylbenzophenone carboxylic acid
CCD	- Cromatografia em camada delgada
CLAE-FEQ/UV	- Cromatografia líquida de alta eficiência de fase estacionária quiral com detecção no Ultravioleta
CTD	- Clortalidona
DRX	- Difração de raios X
DRXM	- Difração de raios X por monocristal
DRXP	- Difração de raios X por policristais
DSC	- Differential scanning calorimetry
E ₁	- Reação orgânica de eliminação unimolecular
IFA	- Ingrediente farmacêutico ativo
IUPAC	- International union of pure and applied chemistry
IV-RTA	- Espectroscopia de absorção no infravermelho de reflectância total atenuada
LabCri-UFMG	- Laboratório de cristalografia da UFMG
Lacfar/UNIFAL-MG	- Laboratório de análise e caracterização de fármacos da UNIFAL-MG
LRMN/UNIFAL-MG	- Laboratório de ressonância magnética nuclear da UNIFAL-MG
MFQ	- Microscopia de fase quente
NCQ/UNIFAL-MG	- Núcleo de controle de qualidade da UNIFAL-MG
Nu	- Nucleófilo
OMS	- Organização mundial da saúde

PDB	- Protein data bank
pH	- Potencial hidrogeniônico
R _{1D}	- Reação de degradação da CTD em meio hidrometanólico com 1 dia de duração
R _{6H}	- Reação de degradação da CTD em meio hidrometanólico com 6 horas de duração
R _{5D}	- Reação de degradação da CTD em meio hidrometanólico com 5 dias de duração
R _{2D}	- Reação de degradação da CTD em meio aquoso com 2 dias de duração
RMN- ¹³ C	- Ressonância magnética nuclear de carbono-13
SBH	- Sociedade brasileira de hipertensão
SN ₁	- Reação orgânica de substituição nucleofílica unimolecular
TG	- Termogravimetria
UFMG	- Universidade federal de Minas Gerais
UNIFAL-MG	- Universidade federal de Alfenas-Minas Gerais
USP	- United states pharmacopeial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	POLIMORFISMO EM SÓLIDOS FARMACÊUTICOS	16
1.2	TÉCNICAS PARA DISCRIMINAÇÃO POLIMÓRFICA	25
1.2.1	Difração de raios x (DRX)	25
1.2.2	Espectroscopia e absorção no infravermelho (IV)	26
1.2.3	Espectroscopia terahertz (ETHz)	28
1.2.4	Análises térmicas (TG/DSC)	28
1.2.5	Microscopia de fase quente (MFQ)	29
1.3	PANORAMAS NACIONAL E MUNDIAL DA HIPERTENSÃO	30
1.4	CTD E O SEU MECANISMO DE AÇÃO	34
1.5	CTD NO ESTADO SÓLIDO: PERSPECTIVA HISTÓRICA	36
1.6	CTD EM SOLUÇÃO: SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS	39
1.7	ÁCIDO 4'-CLORO-3'-SULFAMOILBENZOFENONA CARBOXÍLICO	45
2	OBJETIVOS	48
3	METODOLOGIA DA PARTE EXPERIMENTAL	49
3.1	ANÁLISES DE MATÉRIAS-PRIMAS	49
3.1.1	Difração de raios x por pó (DRXP)	49
3.1.2	Difração de raios x por monocristal (DRXM)	50
3.1.3	Espectroscopia e absorção no infravermelho (IV-RTA)	50
3.1.4	Análises térmicas (TG/DSC)	51
3.1.5	Cromatografia líquida (CLAE-FEQ/UV)	51
3.2	CTD EM SOLUÇÃO: SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS	52
3.2.1	Reação R_{1D}	52
3.2.1.1	Acompanhamento das reações: CCD	52

3.2.1.2	Cristalização fracionada.....	53
3.2.2	Reação R_{6H} e R_{5D}	53
3.2.3	Reação R_{2D}: a síntese quantitativa do CCA	53
3.2.3.1	Cristalização por semente cristalina	54
3.2.4	Ressonância magnética nuclear (RMN-¹³C)	54
4.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	55
4.1	CTD FORMA II: POLIMORFISMO E ENANTIOMERIA.....	55
4.2	ESTRUTURA E PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO: <i>IV/RTA</i>	58
4.3	ESTRUTURA E PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO: <i>TG/DSC</i>	66
4.4	CTD EM SOLUÇÃO: SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS.....	69
4.4.1	Reação R_{1D}	69
4.4.2	Éster metílico de CCA (8)	71
4.4.2.1	Difração de raios x por monocristal (<i>DRXM</i>)	71
4.4.2.2	Difração de raios x por pó (<i>DRXP</i>).....	73
4.4.2.3	Espectroscopia e absorção no infravermelho (<i>IV-RTA</i>)	74
4.4.2.4	Ressonância magnética nuclear (<i>RMN-¹³C</i>)	76
4.4.2.5	Forma II de (8)	77
4.4.3	Éter metílico de CTD (3)	78
4.4.3.1	Espectroscopia e absorção no infravermelho (<i>IV-RTA</i>)	78
4.4.3.2	Ressonância magnética nuclear (<i>RMN-¹³C</i>)	80
4.4.3.3	Difração de raios x por pó (<i>DRXP</i>).....	81
4.4.4	Aspectos mecanísticos na formação de (8) e (3)	81
4.4.5	Reação R_{6H}	85
4.4.6	Reação R_{5D}	86
4.4.7	Reação R_{2D}: a síntese quantitativa do CCA (7)	87
4.4.7.1	Formas cristalinas do CCA.....	89
4.4.7.2	CCA Forma I pura	93

5	CONCLUSÕES	98
6	PERSPECTIVAS	99
	REFERÊNCIAS	100

1 INTRODUÇÃO

Nesta seção introdutória do trabalho será apresentada uma ampla revisão bibliográfica de tópicos importantes e atuais visando fornecer uma boa fundamentação teórica para o pleno entendimento do mesmo, conforme está disposto a seguir:

1.1 POLIMORFISMO EM SÓLIDOS FARMACÊUTICOS

O termo polimorfismo é originário do Grego *poli* = muito (a, os, as) e *morphos* = forma (s), significando, portanto, muitas formas. Nas ciências do estado sólido e áreas correlatas, o polimorfismo pode ser descrito como a capacidade que átomos/moléculas possuem de se arranjar em formas diferentes quando se empacotam no estado sólido cristalino, podendo então existir em mais de uma forma cristalina.¹⁻⁴ O termo polimorfismo foi inicialmente utilizado pelo químico alemão Martin Heinrich Klaproth em 1788, quando este conseguiu identificar a calcita e aragonita que são duas formas cristalinas do carbonato de cálcio (CaCO_3).⁵

Até meados do século XX o polimorfismo cristalino era tratado, pela maior parte da comunidade científica, apenas como um interessante fenômeno para ser simplesmente observado e contemplado. Contudo, a evolução das ferramentas instrumentais de estudo do estado sólido possibilitou vislumbrar a importância de uma compreensão mais acurada deste fenômeno capaz de fazer com que um mesmo átomo/molécula origine materiais com propriedades tão discrepantes. Podendo ser citados a grafita, o diamante e os fulerenos, que consistem em um ótimo exemplo de alótropos do carbono e que são *polimorfos elementares* (formas sólidas distintas constituídas por um único elemento químico).⁶ A partir de então, importantes estudos envolvendo a síntese racional de sólidos cristalinos sinalizaram o advento de uma importante área do conhecimento: a *Engenharia de Cristais*.

Este termo “Engenharia de Cristais” foi inicialmente introduzido pelo químico e cristalógrafo alemão Gerhard Martin Julius Schmidt em 1971 para designar a ciência que se baseia no desenho e planejamento racional de sólidos orgânicos cristalinos

com propriedades físicas e químicas desejadas.^{7,8} Atualmente tal definição se aplica a todos os tipos de sólidos e materiais planejados (inorgânicos, metálicos, líquidos iônicos, entre tantos outros). Apesar de ser uma área consideravelmente nova, a Engenharia de Cristais teve uma rápida ascensão estabelecendo interfaces com várias áreas do conhecimento, entre elas a *Ciência e Engenharia de Materiais*, a *Cristalografia*, a *Química*, a *Física* e, mais recentemente, a *Nanotecnologia*.

Desde seu início a Engenharia de Cristais, por ter lançado o seu foco sobre os sólidos moleculares, sofreu grande influência da *Química Orgânica Sintética*, adotando vários termos e conceitos da *Síntese Orgânica* para estabelecer os seus próprios conceitos fundamentais. Percebe-se a força desta influência na existência de alguns de seus sinônimos, como “*Síntese Orgânica Não Covalente*” ou “*Síntese Orgânica Supramolecular*”. Neste sentido, o processo de síntese de um cristal orgânico para a Engenharia de Cristais assemelha-se ao processo de síntese de uma molécula-alvo na *Síntese Orgânica*.⁹⁻¹¹ Na *Síntese Orgânica* uma *molécula-alvo* é eleita conforme as propriedades que se deseja que ela tenha e é planejada sinteticamente por um processo conhecido como *Análise Retrosintética*. Este processo consiste em uma simplificação molecular envolvendo a fragmentação da molécula-alvo em *síntons moleculares*, os quais são subunidades estruturais da molécula geralmente ionizadas que revelam os possíveis intermediários reacionais (carbocátions, carbânions dentre outros) e, portanto, o mecanismo e o tipo de reação envolvidos na síntese. Estes *síntons* devem estar presentes nos *rétrons*, que são os seus respectivos equivalentes sintéticos comercialmente disponíveis.^{12,13} A Figura 1 apresenta a retrosíntese da *m*-acetilbenzoniitrila.

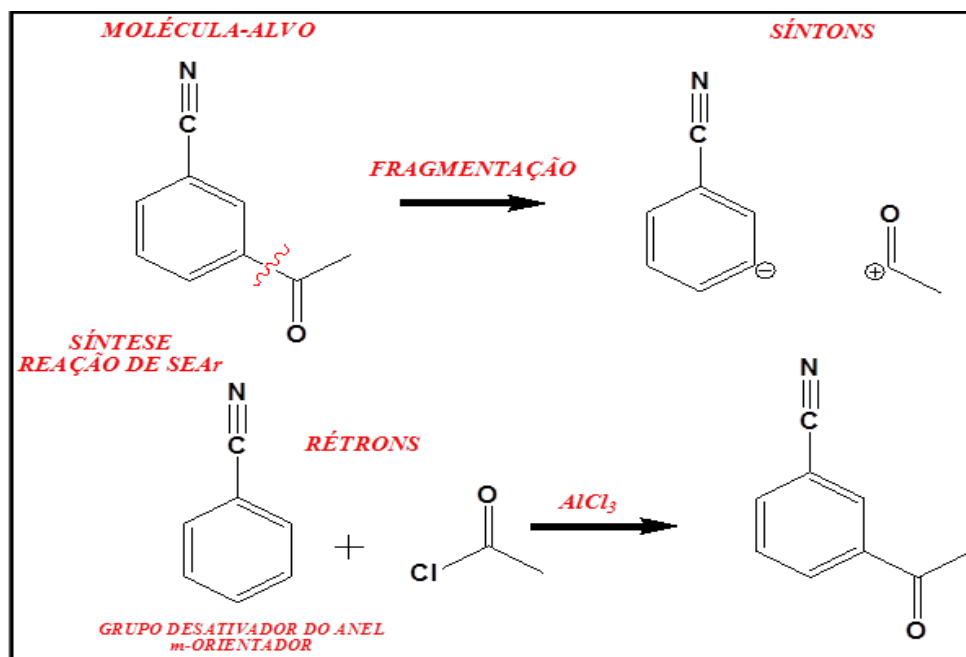


Figura 1 - Análise retrosintética da m-acetilbenzocetonitrila.
Fonte: Do autor

De forma análoga, na Engenharia de Cristais um cristal orgânico é considerado como uma *supermolécula de ligações não covalentes* (uma *rede-alvo*), que pode ser planejada racionalmente por meio da sua fragmentação em *síntons supramoleculares*. Esta terminologia foi introduzida pelo químico e cristalógrafo indiano Gautam Radhakrishna Desiraju em 1988 para designar os grupos formados pelas interações químicas intermoleculares, também chamadas de ligações não covalentes.^{9,14} Para facilitar o processo cognitivo é mais didático considerar nos exemplos seguintes somente as interações de hidrogênio, embora um sínton supramolecular possa ser formado pelos demais tipos de interações químicas. Estes síntons supramoleculares podem ser considerados como os grupos responsáveis pelo reconhecimento mútuo das moléculas através de suas interações químicas podendo ser classificados como *homosíntons homoméricos/heteroméricos* e *heterosíntons homoméricos/heteroméricos*,¹⁵⁻¹⁷ conforme pode ser visualizado na Figura 2.

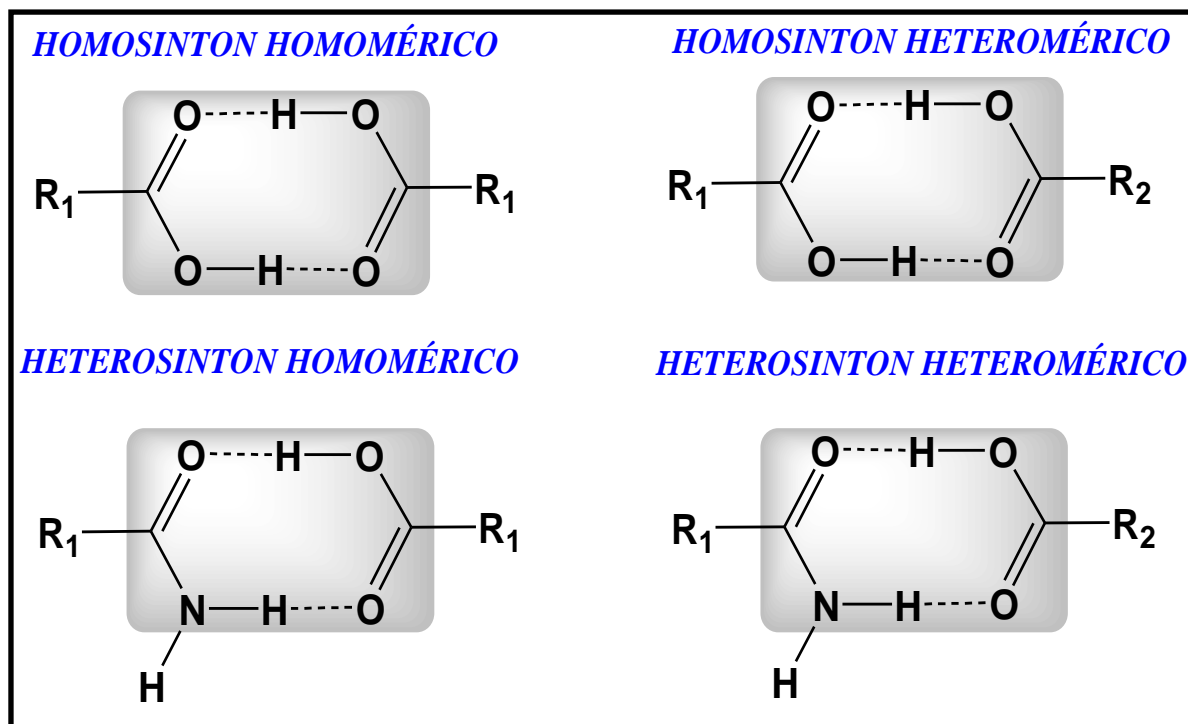


Figura 2 - Tipos de sintons supramoleculares.
Fonte: Do autor

Os homosintons ocorrem quando a interação química é estabelecida entre a mesma porção ou grupo funcional da molécula e geralmente são formados por grupos que possuem tanto o caráter doador quanto o caráter aceptor de interação de hidrogênio. Sendo assim, a porção carboxila ($-RCOOH$) pode ser vista como a junção da porção carbonila, aceptor, com a porção hidroxila, doadora, de interação de hidrogênio. Outras porções de caráter duplo que podem ser citadas são a porção amida ($-RCONH_2$) e sulfonamida ($-RSO_2NH_2$). Quando o homosinton é estabelecido entre duas moléculas idênticas ele é designado homosinton homomérico, quando o homosinton é estabelecido entre duas moléculas distintas ele é designado homosinton heteromérico. No caso da Figura 2, o homosinton usado como exemplificação foi o da porção carboxila, o qual também é comumente chamado de dímero de ácido carboxílico. Heterosintons correspondem aos sintons supramoleculares formados por grupos funcionais distintos. No caso da Figura 2, os heterosintons foram formados entre a porção carboxila e a porção amida. Quando estes dois grupos distintos pertencem à mesma molécula forma-se um heterosinton homomérico e quando eles pertencem a moléculas distintas forma-se um heterosinton heteromérico.

No processo de retrosíntese supramolecular de cristais planejados, os sítions são eleitos racionalmente e estes devem estar presentes em unidades moleculares designadas como *téctons*.¹⁷ A Figura 3 apresenta a retrosíntese supramolecular de uma suposta rede-alvo unidimensional (1D) formada por heterosíntons homoméricos estabelecidos pela interação química existente entre átomos de iodo e nitrogênio pertencentes à *p*-iodoanilina.

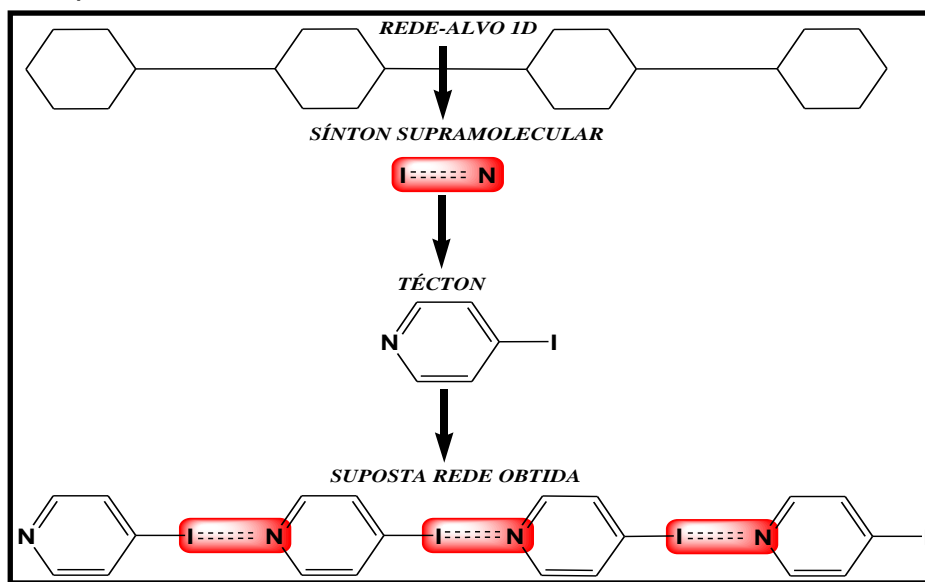


Figura 3 - Exemplo de retrosíntese supramolecular de uma rede 1D.
Fonte: Do autor

É pertinente salientar que assim como uma molécula-alvo é desenhada tendo como molde o sítio ativo de um receptor biológico ou um protótipo molecular já conhecido, uma rede-alvo geralmente é planejada com base em uma rede pré-existente, pois nem a mais prodigiosa das mentes humanas conseguiria eleger a molécula, formando os sítions supramoleculares corretos, capaz de originar a única rede-alvo de interesse com todas as características e propriedades desejadas em condições sintéticas previstas. Sendo assim, a Engenharia de Cristais pode contar com potentes softwares, como o *USPEX* e *XtalOpt*,^{18,19} que fazem a predição de estruturas cristalinas (*Crystal Structure Prediction, CSP em inglês*) e cálculos de energia livre para diferentes polimorfos.^{16,20}

Considerando os aspectos semânticos do polimorfismo e suas terminologias, ele pode ser dividido em *polimorfismo mono* e *multicomponente*.^{21,22} O *polimorfismo monocomponente*, inicialmente chamado de *polimorfismo verdadeiro*, ocorre quando moléculas neutras de um mesmo fármaco ou substância, representado pelo

descritor retangular da Figura 4, cristaliza em mais de uma forma cristalina, podendo ser dividido em *polimorfismo conformacional* e *de empacotamento*. No *polimorfismo conformacional*,²³ uma mesma molécula assume conformações distintas variando alguns ângulos de ligação e, principalmente, de torsão na sua estrutura intramolecular, mas se cristalizam no mesmo grupo espacial.⁵ Este tipo de polimorfismo ocorre mais frequentemente com moléculas flexíveis que possuem grupos funcionais em seu esqueleto químico que podem apresentar vários modos de liberdade angular e rotacional originando diferentes confôrmeros. Estes grupos receberão a nomenclatura, proposta pela primeira vez neste trabalho, de *grupos polimorfógenos*, uma vez que são as suas diferentes conformações que originam os diferentes polimorfos de uma molécula. Sendo assim, grupos como a carboxila, carboxamida, amino e sulfonamida são ótimos exemplos de grupos polimorfógenos, pois uma leve rotação em torno de sua ligação sigma e/ou uma mudança angular em relação ao restante da molécula pode(m) resultar no surgimento de uma nova forma polimórfica. Neste contexto, a própria ligação sigma pode ser considerada um *elemento polimorfógeno*. O *polimorfismo de empacotamento*,²⁴ ocorre para moléculas de considerável rigidez intramolecular que podem ou não apresentar a mesma conformação, mas se arranjam de formas diferentes dentro da rede cristalina podendo assumir diferentes empacotamentos cristalinos resultando em grupos espaciais distintos.

O *polimorfismo multicomponente*, inicialmente chamado de *pseudopolimorfismo* (termo este que está caindo em desuso),²⁴ ocorre quando moléculas de um mesmo fármaco ou substância cristaliza com moléculas de outras substâncias (descritor triangular na Figura 4). São exemplos que representam este tipo de polimorfismo: 1) *cocristsais*,¹⁷ duas moléculas de substâncias distintas não voláteis e não ionizadas, que antes da recristalização se encontravam no estado sólido à temperatura do ambiente;^{25,26} 2) *solvatos*,²² formados por moléculas de uma substância, que antes da recristalização se encontrava no estado sólido à temperatura do ambiente, mais moléculas do solvente (no estado líquido à temperatura do ambiente), sendo no caso específico em que o solvente é a água, chamado de hidrato;^{27,29} 3) *sais*,²⁴ formados por moléculas de uma substância na sua forma ionizada, mais moléculas de ácidos ou bases conjugadas advindos de suas bases ou ácidos de origem. A

Figura 4 apresenta as possíveis formas cristalinas para uma unidade padrão genérica (descritor retangular), em analogia à molécula de um *IFA*:

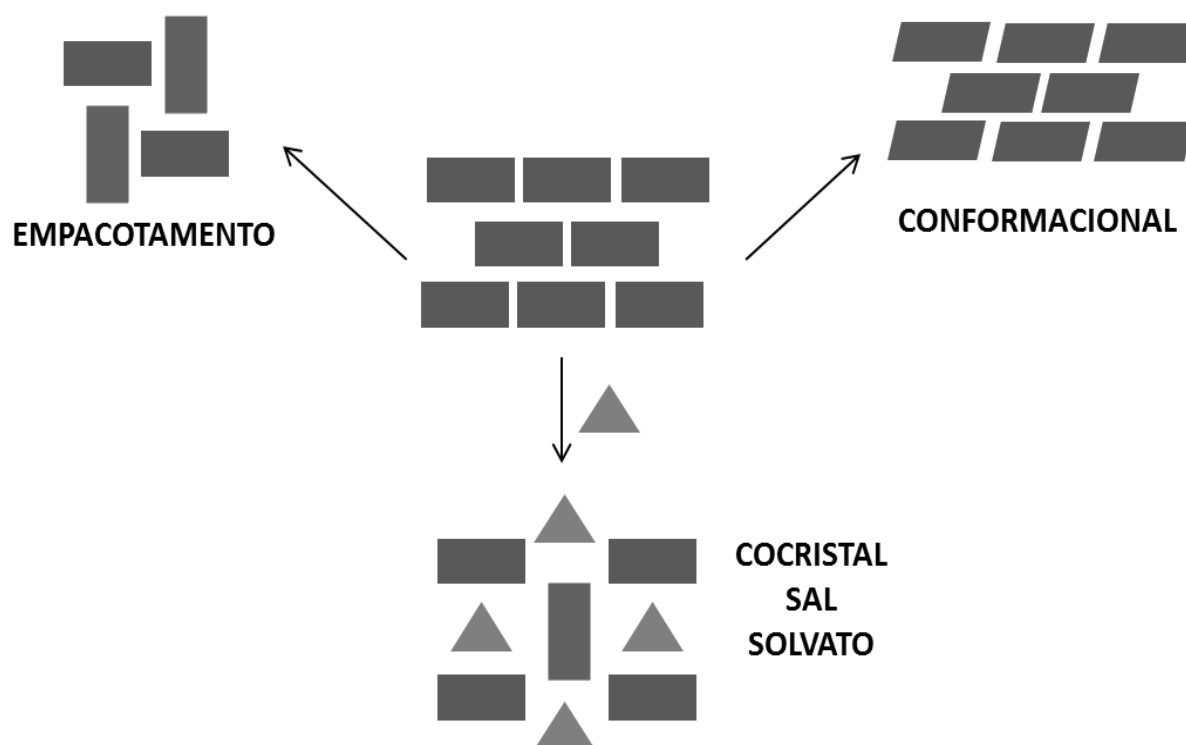


Figura 4 - Possíveis formas cristalinas para uma unidade padrão genérica.
Fonte: Do autor

Para a Engenharia de Cristais, o fenômeno do polimorfismo ocorre porque uma determinada molécula possui várias possibilidades de reconhecimento molecular mútuo durante o processo de cristalização. Este reconhecimento molecular engloba todas as possibilidades que uma molécula possui de estabelecer as suas interações químicas formando diferentes sítions supramoleculares. Com base nestes novos conceitos, as formas sólidas multicomponentes podem receber uma nomenclatura adicional e mais adequada se apresentarem polimorfos. Sendo assim, polimorfos de um cocristal podem ser classificados como *polimorfos de sítion*.³⁰ Nos *polimorfos de sítion* o que ocorre é que uma molécula reconhece a outra de forma diferente formando sítions supramoleculares distintos. A Figura 5 mostra o polimorfismo de sítion entre duas moléculas hipotéticas, uma contendo a porção clorosulfonila ($-SO_2Cl$), e a outra, a porção amino ($-NH_2$).

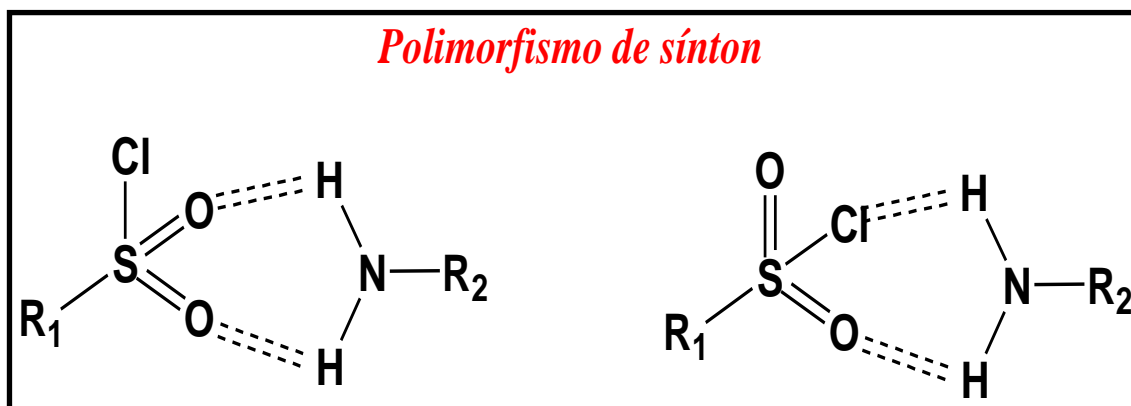


Figura 5 - Exemplos hipotéticos de polimorfismo de sinton.
Fonte: Do autor

Quando uma dada molécula pode exibir o fenômeno da *tautomeria*, que consiste em um caso particular de isomeria constitucional em que dois isômeros funcionais coexistem em equilíbrio dinâmico, as suas formas sólidas podem ser classificadas como *polimorfos tautoméricos*.³¹⁻³³ Neste tipo de polimorfismo podem surgir formas sólidas monocomponentes, em que um tautômero cristaliza-se em uma estrutura diferente do outro, ou formas sólidas multicomponentes, em que os dois tautômeros estão presentes no mesmo cristal. A Figura 6 apresenta de forma genérica a tautomeria amido-imida existente entre duas moléculas hipotéticas, cujos tautômeros amido e imida estão representados pelos descritores T_1 e T_2 , respectivamente, nos cristais.

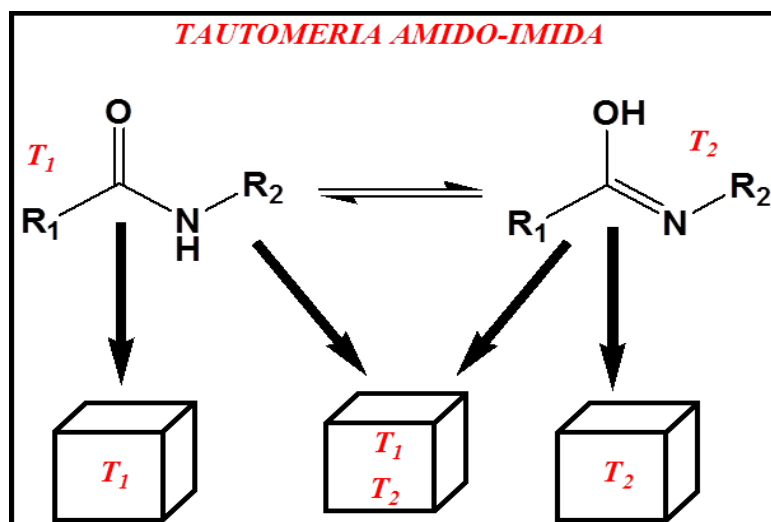


Figura 6 - Exemplos hipotéticos de tautômeros polimorfos.
Fonte: Do autor

Os polimorfos também podem ser classificados com base em suas propriedades térmicas como *polimorfos enantiotrópicos* e *monotrópicos*. No primeiro caso, existe uma temperatura de transição em que os dois polimorfos apresentam uma transformação sólido-sólido reversível. Nesta temperatura de transição, de uma forma cristalina na outra, os dois polimorfos exibem a mesma energia livre de Gibbs e se encontram em equilíbrio. Em temperaturas inferiores ou superiores a esta temperatura de transição somente um dos polimorfos é estável. No segundo caso, um dos polimorfos é termodinamicamente mais estável que o outro a qualquer temperatura abaixo da temperatura de fusão de ambos.²⁸

Considerando o(s) mesmo(s) componente(s), quando mais de uma destas possíveis formas cristalinas supracitadas se cristalizam nas mesmas condições experimentais, no entanto em estados termodinâmicos distintos, elas ainda podem ser classificadas como *polimorfos concomitantes*.^{26,33} É válido ressaltar que existem muitas controvérsias com relação ao emprego destes termos dentro da comunidade cristalográfica e um consenso entre as terminologias mais adequadas e suas semânticas parece estar em um horizonte não muito próximo. Mesmo por que muitos conceitos não exprimem com clareza as fronteiras entre as definições destas terminologias e, principalmente, pelo fato de o estado sólido cristalino poder se apresentar em múltiplas facetas, o que exige muitas vezes a criação de novas terminologias para classificá-lo. No entanto, independentemente de rótulos, o estado sólido cristalino sempre irá exercer o seu fascínio e continuar surpreendendo e provocando os pesquisadores que se prontificam a estudá-lo.

Levando em consideração questões de caráter mais pragmático, no âmbito de fármacos o fenômeno do polimorfismo é muito ocorrente,^{34,35} principalmente devido ao fato de a maioria dos *IFAs* comercializados se encontrarem no estado sólido, por proporcionarem a forma de administração mais segura e agradável aos pacientes, que é por via oral. No entanto, o polimorfismo cristalino pode representar uma desvantagem em relação aos *IFAs* líquidos, uma vez que fármacos geralmente possuem estruturas moleculares com diferentes grupos funcionais e com diversos modos de liberdade rotacional e angular o que contribui fortemente para que eles apresentem diferentes formas cristalinas.

Neste sentido indubitavelmente a Engenharia de Cristais vem se mostrando como uma ótima aliada da indústria farmacêutica para o estudo do polimorfismo e

obtenção de associações medicamentosas entre diferentes *IFAs* na forma de sólidos mono e multicomponentes.³⁶⁻³⁸ Isto porque, a ministração destas novas formas podem apresentar características promissoras em relação à ministração do polimorfo recomendado ou dos *IFAs* separadamente. Uma vez que diferentes polimorfos podem ter diferentes propriedades físico-químicas, incluindo solubilidade e dissolução, emerge a necessidade de identificar e controlar a ocorrência de polimorfos em medicamentos. Assim, o polimorfismo em sólidos farmacêuticos vem ganhando destaque nas indústrias farmoquímica e farmacêutica, uma vez que é somente conhecendo-o que se pode inferir como estas diferenças físico-químicas podem afetar propriedades ligadas à fabricação, eficácia e qualidade de uma formulação farmacêutica.^{2,38}

1.2 TÉCNICAS PARA DISCRIMINAÇÃO POLIMÓRFICA

A seguir será apresentada uma abordagem teórica das principais técnicas empregadas rotineiramente para a discriminação de diferentes fases cristalinas, destacando as suas potencialidades e algumas desvantagens:

1.2.1 Difração de raios x (*DRX*)

A difração de raios X (*DRX*) é uma das principais técnicas para a identificação e quantificação de formas cristalinas de sólidos em geral e, portanto, de ingredientes farmacêuticos ativos (*IFAs*) que apresentam o fenômeno do polimorfismo. Formas cristalinas distintas, geralmente, exibirão padrões de difração distintos devido a diferenças no seu arranjo cristalino, originárias ou de conformações distintas que a molécula do *IFA* pode assumir e/ou por diferentes formas de se empacotar no estado sólido cristalino.^{39,40}

A *DRX* pode ser empregada para análise de materiais monocristalinos (*DRXM*) e policristalinos (*DRXP*). A técnica de *DRXM* permite o acesso às estruturas molecular, cristalina e supramolecular do composto em análise. Por isto, além de ser

uma técnica inequívoca de elucidação estrutural, ela também permite a caracterização e a identificação de polimorfos. Por meio desta técnica é possível determinar a estrutura de micro e macromoléculas, como proteínas e ácidos nucléicos. É uma condição necessária de análise a amostra se apresentar em monocristais individuais e este pode ser considerado um fator limitante para o uso desta técnica, uma vez que a obtenção de monocristais adequados pode não ser tarefa fácil. No entanto, o tratamento matemático dos dados experimentais é bem mais rápido e menos laboral, uma vez que atualmente existem vários softwares potentes capazes de resolver e refinar uma estrutura cristalina em poucos minutos.⁴¹

Diferentemente da *DRXM* a técnica de *DRXP* tem como condição necessária de análise a amostra se apresentar na forma de policristais pulverizados. Esta técnica é bastante eficiente e rápida na identificação e descoberta de formas polimórficas, pois permite a rápida obtenção do padrão de difração da amostra para ser comparado com o do material de referência. No entanto, a caracterização de um novo polimorfo e a sua elucidação estrutural, apesar de ser possível pelo Método de Rietveld, não são tarefas tão rápidas se comparadas à *DRXM*, pois o tratamento matemático dos dados experimentais é bem mais complexo e extenso. Além disso, a *DRXP* também pode ser usada para determinação do grau de cristalinidade, análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos e para estudar a cinética das reações do estado sólido.⁴²

1.2.2 Espectroscopia e absorção no infravermelho (IV)

A radiação infravermelha compreende a parte do espectro eletromagnético entre as regiões do visível e das micro-ondas. Esta faixa de radiação é dividida em três regiões: infravermelho próximo ($14200\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$); infravermelho distante ($700\text{-}200\text{ cm}^{-1}$); e, infravermelho médio ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$), que corresponde à região de maior utilidade para a caracterização e identificação de compostos orgânicos e inorgânicos.⁴³

Quando irradiadas, as moléculas absorvem esta energia e têm os seus modos vibracionais excitados. Embora o processo seja quantizado, o espectro vibracional é

formado por um conjunto de bandas de absorção e não de linhas discretas, pois cada modo vibracional é composto por inúmeros modos rotacionais da molécula. O fenômeno de absorção ocorre quando o campo elétrico alternado da vibração, produzido pela mudança de distribuição de densidade eletrônica, acopla com o campo eletromagnético oscilante da radiação. Neste processo o momento de dipolo das ligações químicas varia e somente os modos vibracionais com momento de dipolo líquido que são ativos e observáveis no IV. Por isto a técnica de espectroscopia *Raman* é considerada complementar ao IV, pois um modo vibracional para ser ativo no *Raman* basta ter apenas variação da polarizabilidade da molécula e não necessariamente variação de dipolo.⁴³

As vibrações moleculares podem ocorrer como deformações axiais, formadas por estiramentos ao longo do eixo de ligação, e angulares, envolvendo a alteração dos ângulos entre os átomos ligados. É possível estimar a frequência aproximada das deformações axiais pela aplicação da Lei de Hooke, em que a frequência da vibração (ν) é diretamente dependente da constante de força da ligação (f) e inversamente dependente da massa reduzida dos átomos envolvidos (μ), como está expresso na equação a seguir:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f}{\mu}}$$

É fundamental salientar que a frequência e a forma de uma banda de absorção dependem também da geometria espacial dos átomos envolvidos e das interações intra e intermoleculares existentes no empacotamento cristalino do sólido, podendo se deslocar em relação a valores comuns de referência, além de alargar ou se estreitar. A intensidade da banda depende de quão intenso é o momento de dipolo da ligação, que por sua vez depende da eletronegatividade dos átomos ligados. Neste sentido, o IV é uma das técnicas mais importantes para a discriminação de diferentes fases cristalinas de sólidos farmacêuticos, uma vez que se baseia nos modos vibracionais e na magnitude das ligações químicas ela consegue diferenciar um polimorfo de outro porque, invariavelmente, eles apresentam interações intra e intermoleculares diferenciadas e com geometria e magnitudes também distintas, o que altera, de um polimorfo pro outro, a força da ligação química entre átomos dos

grupos funcionais da molécula envolvidos nestas interações originando diferenças notórias em seus espectros.^{2,24,44}

Além desta técnica espectroscópica de estado sólido, outras duas importantes técnicas convencionais como o *Raman* e a *Ressonância Magnética Nuclear de estado sólido* tem se tornado parte integral das técnicas básicas de caracterização de sólidos farmacêuticos.²

1.2.3 Espectroscopia terahertz (*ETHz*)

A radiação terahertz corresponde à região do espectro eletromagnético compreendida entre a região do *IV* e das micro-ondas abrangendo um intervalo espectral que vai de 3cm^{-1} a 600cm^{-1} que equivale, aproximadamente em terahertz, a 0,1THz e 20THz. A *ETHz* pode ser explorada como radiação pulsada ou contínua no domínio do tempo e consiste em um dos métodos analíticos mais modernos para a investigação e estudo do polimorfismo em sólidos farmacêuticos.⁴⁴⁻⁴⁶ A sua descoberta data do ano de 1994 e o primeiro espectrômetro terahertz comercial a ser produzido mundialmente apareceu para o mercado dez anos mais tarde. Uma das limitações de seu uso em análises de rotina é justamente o seu alto preço em relação às técnicas espectroscópicas convencionais como o *IV* e *Raman*.⁴⁷⁻⁵⁰

A faixa de energia da radiação *THz* se encontra na mesma faixa de energia das interações intermoleculares, por isto ela permite obter informações importantes sobre as características supramoleculares de uma molécula no estado sólido cristalino e também em solução. Considerando que polimorfos invariavelmente apresentam interações intermoleculares distintas, esta técnica é eficaz e ideal para discriminar um polimorfo do outro. Além de ser útil para fazer discriminação polimórfica ela também pode ser aplicada na determinação da cristalinidade de uma amostra, em estudos de transições de estado sólido e até mesmo na estimativa das entalpias de fusão de um sólido cristalino.⁵¹⁻⁵⁵

1.2.4 Análises térmicas (*TG/DSC*)

As análises de estabilidade térmica são técnicas muito importantes para a distinção de diferentes polimorfos de *IFAs*, uma vez que as propriedades térmicas de uma determinada substância são intimamente dependentes das forças intra e intermoleculares existentes em seu empacotamento cristalino.²

As técnicas de análises térmicas, como a Calorimetria Diferencial de Varredura (*DSC em inglês*) e Análise Termogravimétrica (*TGA em inglês*), distinguem polimorfos com base nas transições de fase que sofrem durante o aquecimento. Estas técnicas podem ser empregadas para se obter informações adicionais da amostra como o ponto de fusão, dessolvatação, cristalização e transição vítrea.¹⁰

A técnica de *DSC* mede a quantidade de energia absorvida ou liberada pela amostra quando esta é aquecida, resfriada ou mantida em temperatura constante. É uma técnica termoanalítica em que a diferença da quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de uma amostra e de um material de referência é medida como uma função da temperatura. Tanto a amostra quanto a referência são mantidas aproximadamente sob a mesma temperatura ao longo da análise.

A técnica de *TG* é um método de análise térmica no qual as mudanças nas propriedades físicas e químicas dos materiais são medidas como uma função do aumento da temperatura (com uma taxa de aquecimento constante), ou como uma função de tempo (com temperatura constante e/ou perda de massa constante). Estas técnicas podem ser empregadas para determinar a estabilidade relativa entre polimorfos e diferenciar sistemas enantiotrópicos e monotrópicos.^{2,10}

1.2.5 Microscopia de fase quente (*MFQ*)

A *MFQ* consiste numa combinação de duas técnicas, a microscopia óptica e a análise térmica. Esta técnica permite a visualização de todos os eventos e processos que o material sofre conforme a variação da temperatura e do tempo. Este exame visual do composto durante todo o intervalo de temperatura permite o acesso a informações valiosas sobre o seu ponto de fusão e sua pureza, transições

de fase cristalina, nucleação e crescimento de cristais e também sobre interações entre o *IFA* e os excipientes, no caso de fármacos manufaturados.^{56,57}

Esta técnica é instrumentalmente simples e relativamente barata, uma vez que a configuração do instrumento é composta basicamente por uma fase de aquecimento, um suporte de amostra e de controle da atmosfera gasosa acoplada com um microscópio de luz polarizada adequado provido de um sistema que permite a captura de imagens e vídeos e as medições e observações de temperaturas.⁵⁷

A *MFQ* possui várias aplicações no estudo de *IFAs* no estado sólido, excipientes e polímeros farmacologicamente relevantes, como a observação de: morfologia externa do composto (líquido / sólido / semissólido, cristalino / amorfo, hábito cristalino); birrefringência dos cristais (filtro polarizador obrigatório); evolução de gás (solventes imersos em óleo mineral); transformações de fases cristalinas; sublimação e / ou evaporação; deposição de vapor; fusão ou liquefação sobre aquecimento (transformações sólido-líquido); ebulição; crescimento e taxa de crescimento de cristal; e, decomposição.^{58,59}

Esta técnica é especialmente útil para avaliação da incidência e do controle do polimorfismo em sólidos farmacêuticos. A técnica é uma ferramenta poderosa para o rastreio de polimorfos e para o estudo de estabilidade relativa de cada polimorfo a uma dada temperatura. Durante o programa de aquecimento, é possível observar um polimorfo meta-estável se convertendo para a forma mais estável, antes da fusão. Além disso, a *MFQ* pode ser utilizada como ferramenta importante na busca por novas formas polimórficas de um *IFA*, uma vez que dispendo de um microscópio é fácil ver quando um sólido funde ou quando seus núcleos cristalinos começam a crescer ao ser resfriado. Estes dados sobre a cinética do crescimento do cristal e sua transformação, podem então ser usados para planejar novas formas sólidas com propriedades físico-químicas melhoradas.⁶⁰ Técnicas termomicroscópicas mais modernas vêm surgindo ultimamente combinando a microscopia óptica com *DSC*, *IV* e *Raman*, aumentando a sua potencialidade no campo do polimorfismo e o campo de informações que podem ser obtidas.⁶¹

1.3 PANORAMAS NACIONAL E MUNDIAL DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é responsável por 45% dos ataques cardíacos no âmbito mundial e 51% dos acidentes vasculares cerebrais, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).^{62,63} Silenciosa, e muitas vezes fatal, a doença não apresenta sintomas na maioria dos casos que só aumentam com o passar dos anos.^{64,65}

Após anos de estudo, a pressão ideal foi definida em 140 por 90 *mmHg*. Os números citados, aplicados na prática, representam a tensão nas paredes dos vasos sanguíneos gerada pelo bombeamento do sangue, que é feito pelo coração. O número maior indica a pressão provocada quando o coração se contrai para distribuir o sangue e o menor, quando ele relaxa. A pressão alta pode começar já na infância, 3% das crianças e adolescentes enfrentam o problema no mundo. No entanto, ela costuma se instalar entre os 30 e 50 anos e tem mais risco de se desenvolver conforme a idade. Além dos riscos de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral, a pressão alta pode prejudicar a visão. A doença crônica provoca alterações na microcirculação, enrijece as artérias e pode causar trombose na retina. Se configurando num quadro agudo em que o sangue não passa pela veia, ocasionando hemorragias e o comprometimento da visão.^{64,65}

O histórico genético tem alto peso sobre a incidência da hipertensão arterial, se o pai e a mãe possuem a doença, a chance de o filho também ser acometido é de 50%. Se apenas um dos genitores possui, o índice pode cair para 30%. Maus hábitos alimentares, consumo de alimentos industrializados, obesidade, bebidas alcoólicas, uso frequente de descongestionantes nasais e abuso do sal intensificam os riscos. Pessoas com problemas renais, endocrinológicos, hipertireoidismo, hipotireoidismo, entre outros, têm mais tendência a desenvolver o problema. A prevenção é evitar todos os hábitos que aumentam a incidência da doença: não ser sedentário, consumir legumes e frutas, controlar o consumo de bebidas alcoólicas e o estresse. O tratamento inclui uma rotina mais saudável e o uso de medicamentos de acordo com o perfil do paciente.⁶⁶⁻⁶⁹

Segundo pesquisa do Ministério da Saúde (MS) publicada pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), 24,3% da população brasileira tem hipertensão arterial.⁶⁵ Dados apontaram que esta doença acomete mais a população feminina (26,9%) que

a masculina (21,3%) e também varia de acordo com a faixa etária e o nível de escolaridade. Na faixa etária dos brasileiros com mais de 65 anos de idade, 59,2% são hipertensos, na faixa de 18-24 anos este número significa 3,8% e 8,8% na faixa de 25-34 anos. Os números mostraram que o nível de escolaridade é inversamente proporcional à hipertensão, significando que na parte da população com maior escolaridade menor é a incidência da doença. Entre as pessoas com até oito anos de educação formal 37,8% possuem a doença, já para as pessoas com doze anos ou mais de escolaridade este índice cai para 14,2%. A seguir a Quadro 1 apresenta alguns dados da hipertensão arterial nas capitais brasileiras.

Quadro 1 - Dados da hipertensão arterial nas capitais brasileiras.^{64,65}

(Continua)

Capitais/DF	Total (%)	Masculino (%)	Feminino (%)
Aracajú	26,6	24,9	28,1
Belém	17,9	16,7	19,0
Belo Horizonte	25,9	23,9	27,7
Boa Vista	16,6	17,0	16,2
Campo Grande	25,9	23,3	28,3
Cuiabá	25,2	20,9	29,2
Curitiba	24,2	21,2	26,8
Florianópolis	21,7	19,1	24,1
Fortaleza	20,8	18,0	23,2
Goiânia	22,9	20,3	25,2
João Pessoa	25,7	21,4	29,2
Macapá	19,3	14,6	23,7
Maceió	26,7	23,3	29,4
Manaus	19,0	16,2	21,6
Natal	24,8	20,3	28,5
Palmas	17,2	17,1	17,4
Porto Alegre	26,2	23,3	28,6
Porto Velho	18,9	14,8	23,2
Recife	26,9	22,5	30,4
Rio Branco	22,4	18,2	26,1
Rio de Janeiro	29,7	25,4	33,2

Salvador	25,7	23,7	27,4
São Luís	18,2	14,9	20,9
São Paulo	23,5	20,0	26,6
Teresina	20,9	19,4	22,0
Vitória	24,7	22,5	26,5
Distrito Federal	23,9	24,0	23,8

(Conclusão)

O tratamento da hipertensão arterial crônica geralmente inclui a administração de fármacos. Anti-hipertensivos sempre ocupam posições de destaque nas listas dos fármacos mais vendidos mundialmente, visto o crescente número de pessoas acometidas por esta doença. A Figura 7 mostra alguns dos principais anti-hipertensivos disponíveis no mercado atualmente:

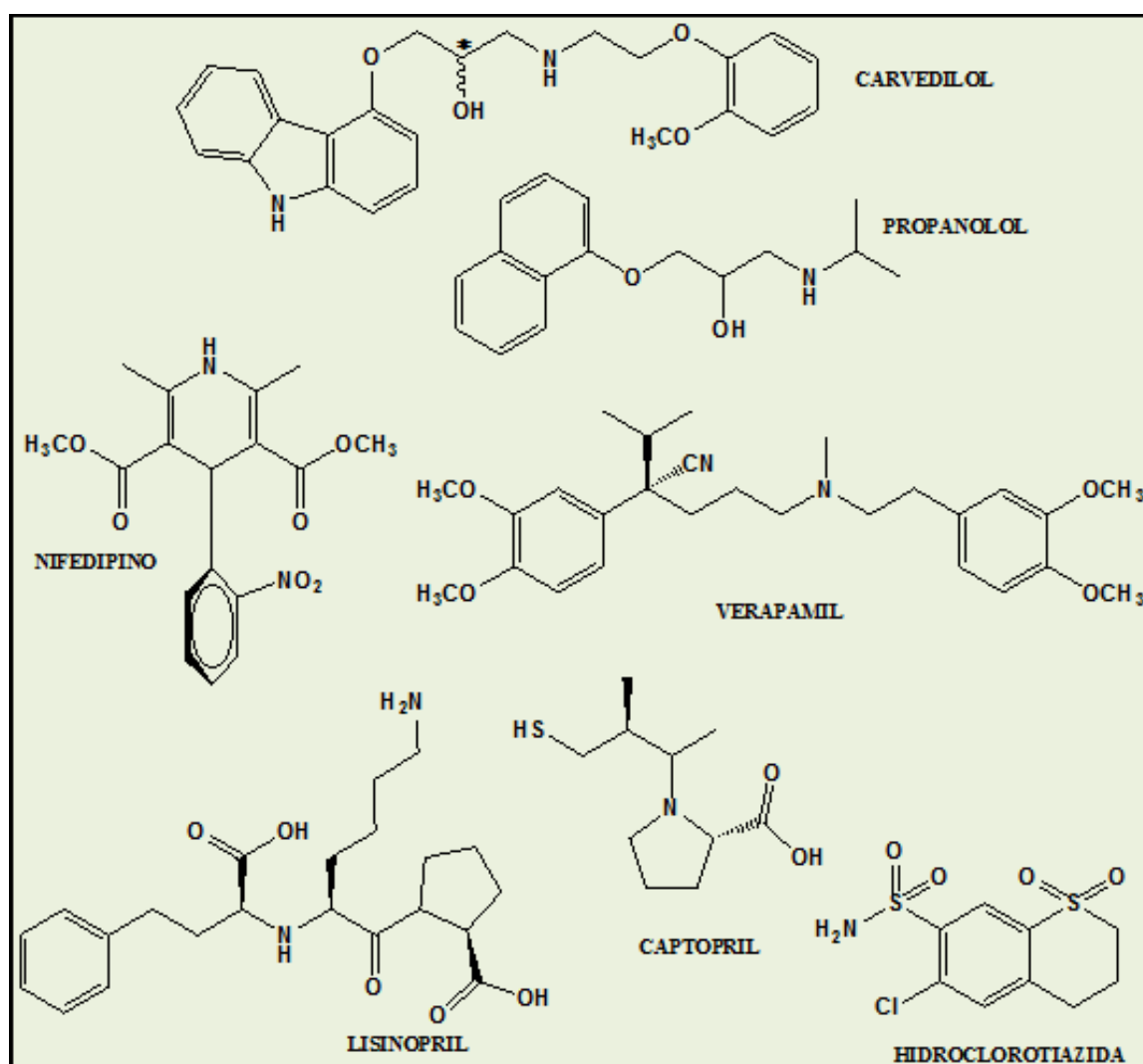


Figura 7 - Principais anti-hipertensivos disponíveis no mercado atualmente.

Fonte: Do autor

Estes fármacos são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação,^{66,67} sendo assim podem ser citados: carvedilol e propranolol (beta bloqueadores), que atuam bloqueando o efeito da adrenalina no sistema cardiovascular reduzindo a rotina cardíaca e, conseqüentemente, a pressão nas artérias; nifedipino e verapamil (bloqueadores dos canais de cálcio), que atuam dilatando as artérias e reduzindo a força das contrações cardíacas; captopril e lisinopril (inibidores de angiotensina), que também atuam dilatando as artérias; e, por fim, os diuréticos, dentre os quais se destacam a hidroclorotiazida e a clortalidona, sendo esta última um dos principais objetos de estudo deste trabalho.

1.4 CTD E O SEU MECANISMO DE AÇÃO

Dentre os vários fármacos estudados pelo nosso grupo de pesquisa, pertencentes às mais diversas classes terapêuticas, se encontra a Clortalidona (CTD **(1)**, Higroton[®] Novartis), (*RS*)-2-Cloro-5-(1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)benzeno-1-sulfonamida, Figura 8.

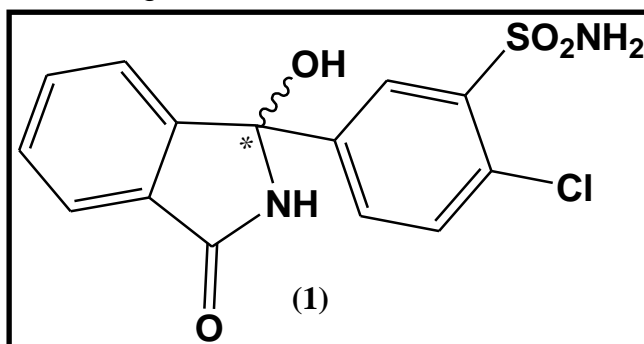


Figura 8 - Molécula de CTD **(1)** com o carbono assimétrico em destaque.
Fonte: Do autor

A CTD pertence à classe dos diuréticos e anti-hipertensivos tiazídicos-símiles. Os diuréticos símiles aos tiazídicos em geral atuam localmente nas células nefríticas impedindo que os íons Cl^- se liguem aos canais proteicos transmembranares e sejam transportados do lúmen para o interior da célula epitelial tubular distal e, com isso, impedem também o co-transporte dos íons Na^+ para manter a eletro neutralidade no lúmen,^{72,73} Figura 9.

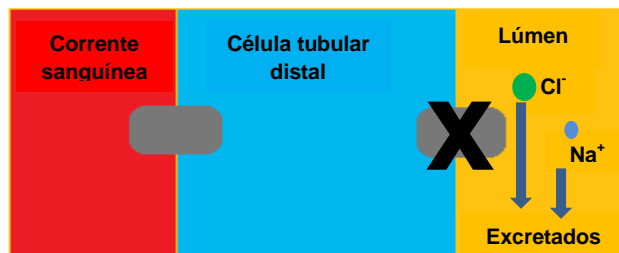


Figura 9 - Representação gráfica do modo de ação da CTD (1) nos néfrons.
Fonte: Do autor

Estes diuréticos também atuam inibindo a enzima anidrase carbônica, a qual pertence à família das metalo-enzimas (tipo de enzimas cujo sítio ativo contém um ou mais elementos metálicos) que está localizada nos rins e hemácias, sendo responsável pelo controle do *pH* sanguíneo, catalisando a interconversão rápida de ácido carbônico (H_2CO_3) em hidrônio (nome *IUPAC* para o cátion hidrogênio, H^+) mais hidrogênio carbonato, HCO_3^- .⁷³ A inibição desta enzima pela CTD e, conseqüentemente, a diminuição de íons H^+ para a troca com os íons Na^+ aumenta a excreção de sódio, bicarbonato (devido à alcalinização da urina) e principalmente potássio, sendo que a excreção exacerbada deste último íon caracteriza o efeito hipocalêmico, o qual é um dos principais efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos.¹⁵ A formação do complexo *CTD-Enzima* ocorre quando a *R-CTD* na sua forma tautomérica lactímica, além de estabelecer fortes interações de hidrogênio e iônicas com resíduos de aminoácidos do sítio ativo daquela enzima, também tem o seu grupo amino da sua porção sulfonamida desprotonado e um dos átomos de oxigênio coordenados ao átomo de Zn (II),^{74,75} como pode ser visualizado na Figura 10.

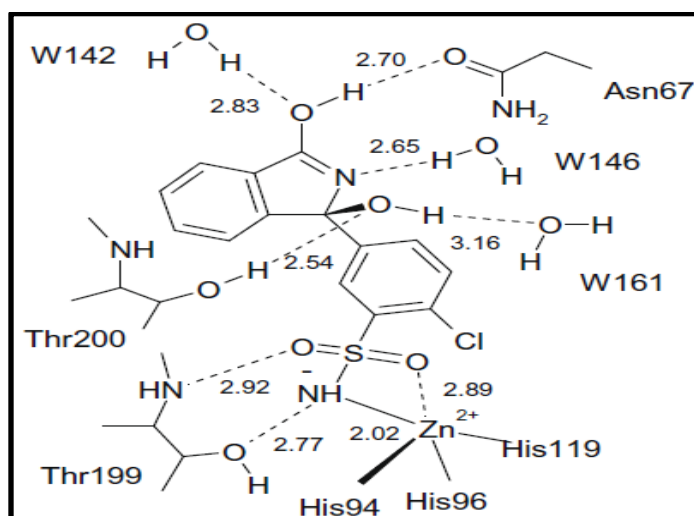


Figura 10 - Complexo R-CTD/Enzima Anidrase Carbônica.
Fonte: TEMPERINI et al. 2009, p.322

1.5 CTD NO ESTADO SÓLIDO: PERSPECTIVA HISTÓRICA

A CTD pode ser considerada um fármaco que ilustra muito bem a ocorrência do polimorfismo em sólidos farmacêuticos. Nos sólidos moleculares em geral, pode-se dizer que o fenômeno do polimorfismo ocorre devido à presença de grupos polimorfógenos comuns que todos eles possuem em seus esqueletos químicos, como: a existência de grupos na molécula que possam estabelecer interações químicas intra e intermoleculares em conformações moleculares e com direcionalidades distintas envolvendo somente as moléculas do sólido em particular (polimorfismo conformacional ou por empacotamento) ou envolvendo as moléculas deste sólido e moléculas de outro sólido (cocrystal), ou moléculas de solvente (solvatomorfo); a presença de ligações simples do tipo sigma passíveis de rotação, também podem originar polimorfos conformacionais ou por empacotamento; e, a presença de grupos ionizáveis na molécula, que podem originar cristais de sais moleculares, nos quais imperam as forças de natureza coulombiana. Neste sentido, pode-se dizer que estas características moleculares são condições *sine qua non* (indispensáveis) para a ocorrência do polimorfismo em qualquer sólido molecular e é com base nelas que é possível prever a existência de polimorfos e até mesmo desenhar e obter, com base na engenharia de cristais moleculares, novas formas cristalinas para um mesmo composto.^{2, 3,10}

Explorando este ponto de vista estrutural e analisando mais detalhadamente a estrutura molecular da CTD, Figura 11, pode-se perceber a presença de grupos polimorfógenos como as porções álcool (-OH), Cloro (-Cl), sulfonamida (-SO₂NH₂) e lactama (-R₁CONHR₂), que podem estabelecer interações intra e intermoleculares mais fortes, como interações de hidrogênio, uma vez que estas porções possuem átomos que são clássicos doadores e aceptores de interações deste tipo. Os anéis aromáticos podem estabelecer interações intermoleculares mais fracas do tipo π -stacking, caracterizadas pelo empilhamento orbitalar envolvendo as nuvens de densidade eletrônica dos orbitais dos átomos de Csp² dos anéis. Além disto, é possível perceber a presença de ligações do tipo sigma passíveis de rotação, entre elas a que une as porções oxiindólica e a 4'-cloro-3'-sulfamoilbenzila.

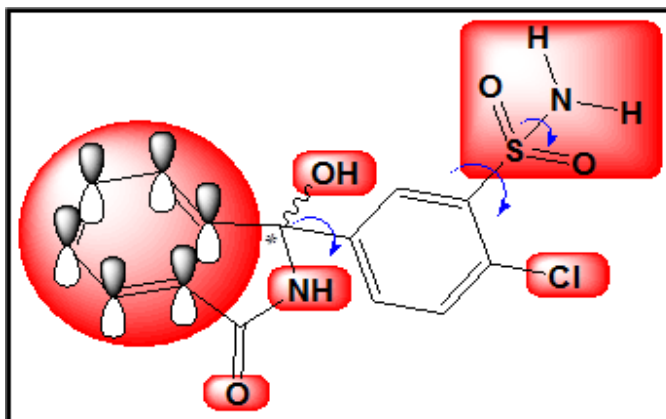


Figura 11 - Grupos polimorfógenos da CTD (1).
Fonte: Do autor

Estes requisitos moleculares podem justificar o fato de a CTD possuir, até o momento, quatro formas cristalinas reportadas na literatura, designadas CTD formas I, II, III e IV.⁷⁶⁻⁷⁸ As formas I, II e III são polimorfos monocomponentes e a forma IV é multicomponente, mais especificamente, um solvato de clorofórmio da CTD. As formas I e III são polimorfos conformacionais entre si, e juntas, são polimorfos por empacotamento da CTD forma II.

A CTD, apesar de ser ministrada desde meados do século passado como diurético e anti-hipertensivo, só teve a sua primeira forma cristalina relatada na literatura, CTD forma I, em 1992 por Kountorellis e colaboradores.⁷⁹ A sua segunda forma cristalina, CTD forma II, foi relatada 14 anos mais tarde, em 2006, por Ashok Kumar e colaboradores.⁸⁰ Apesar de os autores de ambos os trabalhos relatarem na literatura a existência e ocorrência destas duas formas cristalinas da CTD, elas ainda permaneciam desconhecidas do ponto de vista cristalográfico e supramolecular, sendo que somente a partir de 2009 começaram ser publicadas na literatura trabalhos com a elucidação estrutural feita por *DRXM* das quatro formas cristalinas da CTD, todos eles desenvolvidos pelo Grupo de Cristalografia da UNIFAL-MG.

No ano de 2009 foi possível obter monocristais de CTD para serem analisados por *DRXM* partindo de insumo policristalino contendo a forma I. Após os experimentos de *DRXM*, surpreendentemente, conseguiu-se elucidar não somente a arquitetura supramolecular da forma I, mas também descobrir e elucidar a estrutura cristalina de outra forma cristalina inédita da CTD, a forma III.⁷⁶ Posteriormente, em 2012, uma

nova forma cristalina da CTD foi obtida, designada CTD forma IV, cuja elucidação de sua estrutura cristalina revelou que se tratava de um solvatomorfo de CTD com moléculas de clorofórmio preenchendo de forma não estequiométrica canais gerados pelo empacotamento das moléculas de CTD.⁷⁷ É oportuno salientar que nestes dois trabalhos o discente deste projeto não teve nenhuma participação ou co-autoria.

Até 2012 a CTD possuía quatro formas cristalinas reportadas (I, II, III e IV), com três delas elucidadas (I, III e IV) e a forma II ainda permanecia desconhecida. No entanto, no segundo semestre deste mesmo ano, o Dr. Rudy Bonfilio (então bolsista do PNPD) conseguiu identificar por *DRXP*, através de análises conduzidas pelo responsável por este projeto, que algumas amostras de CTD comercializadas por farmácias de Alfenas e região continham não somente a forma I, que é a preconizada, mas também continham a forma II. Esta descoberta representou uma das principais motivações para o desenvolvimento deste projeto explorando este fármaco, e mais especificamente esta forma cristalina, como seu principal objeto de estudo, uma vez que ainda não se tinha até o momento nenhuma evidência da ocorrência da forma II da CTD em insumos comercializados. Posteriormente, em posse do insumo policristalino da forma II foram obtidos vários monocristais, que foram analisados por *DRXM* revelando a estrutura cristalina deste polimorfo e esclarecendo parcialmente a sua identidade química.⁷⁸ Isto porque ao elucidar a sua estrutura percebeu-se que o cristal analisado era formado por apenas um dos enantiômeros da CTD, o *R*-CTD, ao contrário das demais formas que são formadas por cristais racêmicos deste fármaco.²⁷ Estes resultados inéditos culminaram na publicação de um artigo, que se encontra em anexo, o qual é representativo de parte dos principais resultados deste projeto.

O Quadro 2 apresenta as condições experimentais em que os quatro polimorfos da CTD foram obtidos:

Quadro 2 - Condições experimentais para a obtenção das formas de CTD.
(Continua)

Polimorfo	Solvente de recristalização	Técnica de recristalização
-----------	--------------------------------	-------------------------------

CTD Forma I	Metanol	Evaporação lenta ⁷⁶
CTD Forma II	Água	Solvotérmica ⁷⁸
CTD Forma III	Diclorometano	Evaporação lenta ⁷⁶
CTD Forma IV	Clorofórmio	Evaporação lenta ⁷⁷

(Conclusão)

O Quadro 3 apresenta os principais dados cristalográficos das quatro formas cristalinas da CTD:

Quadro 3 - Dados cristalográficos das formas cristalinas de CTD.

	CTD Forma I	CTD Forma II	CTD Forma III	CTD Forma IV
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ S	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ S	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ S	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ S.CHCl ₃
Sist. Cristalino	Triclínico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	P2 ₁	P-1	P-1
a	6,2270(2)	8,1051(3)	7,9957(2)	7,763(2)
b	8,3870(3)	7,1178(3)	8,1467(2)	12,938(5)
c	14,3640(4)	12,2732(5)	11,4761(3)	17,221(7)
α(°)	92,141(2)	90	80,448(2)	72,48(2)
β(°)	101,050(2)	103,646(4)	79,277(2)	87,18(2)
γ(°)	107,024(2)	90	86,106(2)	86,20(2)
V	700,50(4)	688,06(5)	723,77(3)	1645(1)
Densidade (mg/m³)	1,606	1,635	1,554	1,488
R(%)	4,98	2,80	5,34	6,59

1.6 CTD EM SOLUÇÃO: SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS

A CTD pertence à família de compostos orgânicos conhecidos como hidroxifalimidas, Figura 12.

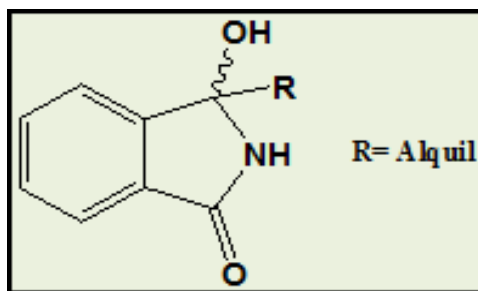


Figura 12 - Grupo funcional das hidroxi ftalimidas.
Fonte: Do autor

Compostos com estas características moleculares apresentam um comportamento particular quando solubilizados em soluções aquosas. Na estrutura química destes compostos existe um átomo de carbono assimétrico que lhes confere quiralidade e os fazem existir como par enantiomérico. Estes compostos possuem o grupo hidroxila ($-OH$) ligado ao átomo de carbono assimétrico terciário e podem sofrer um processo de epimerização em solução. Este processo consiste na autoracemização do composto na qual os seus dois enantiômeros se convertem espontaneamente um no outro devido à mudança dinâmica do lado pelo qual a hidroxila se liga ao átomo de carbono assimétrico, que neste caso pode ser chamado de carbono epimérico. No caso específico da CTD este processo ocorre por meio de um equilíbrio dinâmico triparticionado em meio aquoso em que as moléculas de água catalisam a interconversão das configurações e também provocam o surgimento de um produto de desidratação aquiral minoritário **(2)**.⁸¹ A Figura 13 apresenta um esquema do processo que ocorre quando a CTD passa do estado sólido para uma solução aquosa:

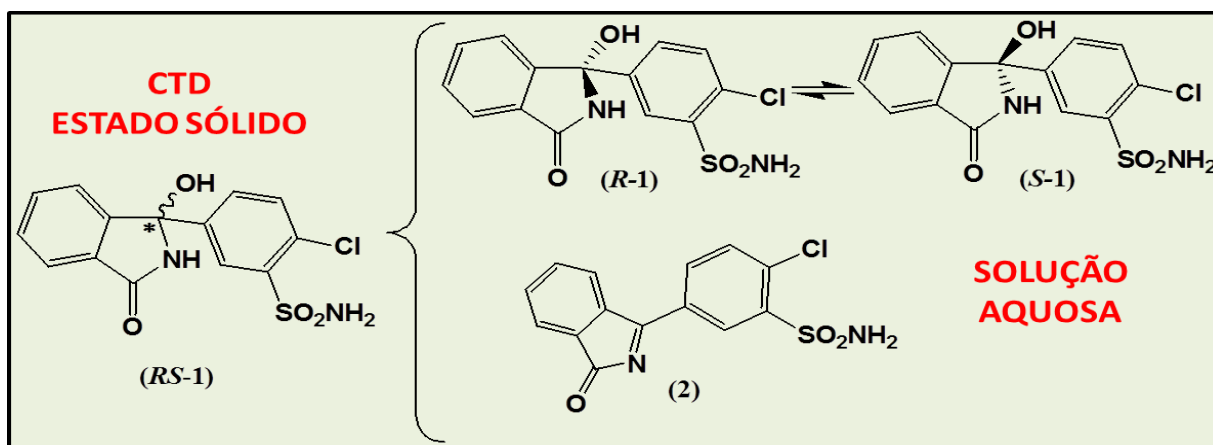


Figura 13 - CTD **(1)** no estado sólido e em solução aquosa.
Fonte: Do autor

Neste processo inicialmente ocorre a formação de uma carbocátion terciário o qual é estabilizado por várias estruturas de ressonância.^{13,82} Pela regra da aromaticidade de Huckel, que enuncia que uma estrutura para ser aromática precisa ter o número de elétrons π igual a quatro vezes o número de anéis acrescido de duas unidades ($e^- \pi = 4n+2$, em que n é o número de anéis), pode-se dizer que o carbocátion da CTD na sua forma lactima é uma estrutura aromática,^{82,83} Figura 14:

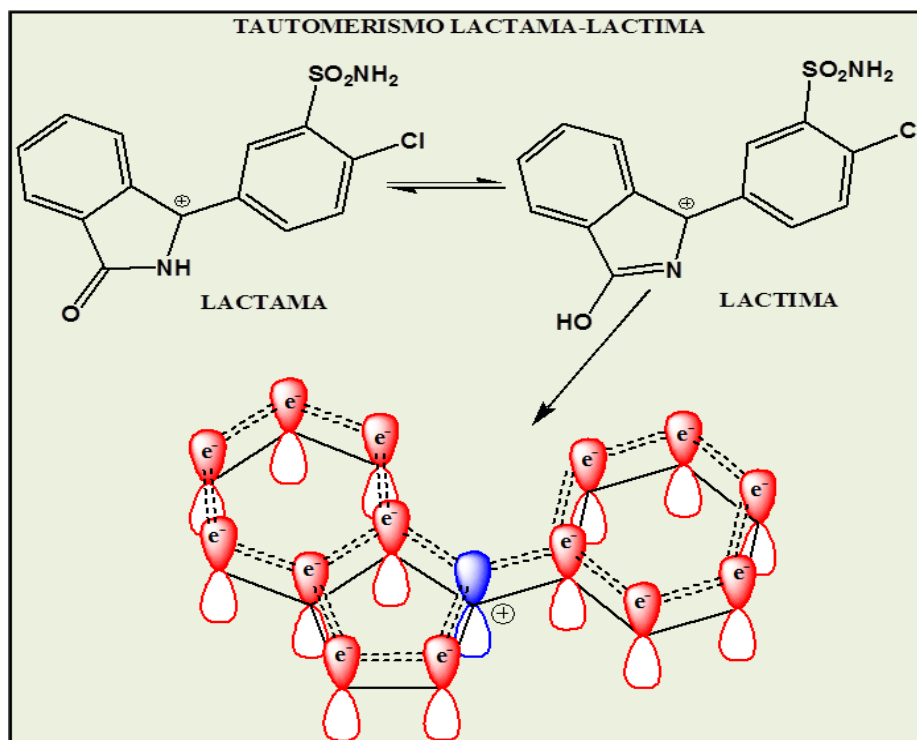


Figura 14 - Tautomerismo da CTD (**1**) e seu carbocátion lactima.
Fonte: Do autor

Somente na sua forma lactima o intermediário carbocatiônico é aromático, pois todos os átomos dos anéis possuem hibridização sp^2 , e isto possibilita a deslocalização da carga positiva por toda a estrutura, sendo possível propor várias estruturas de ressonância com a carga migrando por cada um dos átomos destes três anéis. Com isto o carbocátion formado a partir da CTD é estabilizado tanto pelo efeito da doação de densidade eletrônica dos três grupos alquílicos diretamente ligados ao carbono carregado quanto pelo efeito de ressonância de deslocalização da carga positiva.^{82,86} A alta estabilidade deste carbocátion pode ser verificada empiricamente por meio de um ensaio simples de identificação da CTD descrito na

United States Pharmacopeial (USP). Este ensaio consiste em adicionar gotas de ácido sulfúrico concentrado em uma amostra de CTD e imediatamente nota-se a mudança de coloração da amostra, que passa de branca a amarela devido à formação do carbocátion.⁸⁷

Esta estrutura carbocatiônica possui dois sítios eletrofílicos passíveis de um ataque nucleofílico por moléculas de água, um consiste no átomo de carbono terciário carregado e a outra é o hidrogênio ácido da subunidade lactama. Evidentemente que este último é um centro bem menos eletrofílico que aquele e isto explica porque o produto de desidratação **(2)** é minoritário e o processo de inversão de configuração ocorre predominantemente, pois o ataque nucleofílico ocorre preferencialmente no carbocátion em detrimento da abstração do hidrogênio ácido lactâmico, Figura 15.

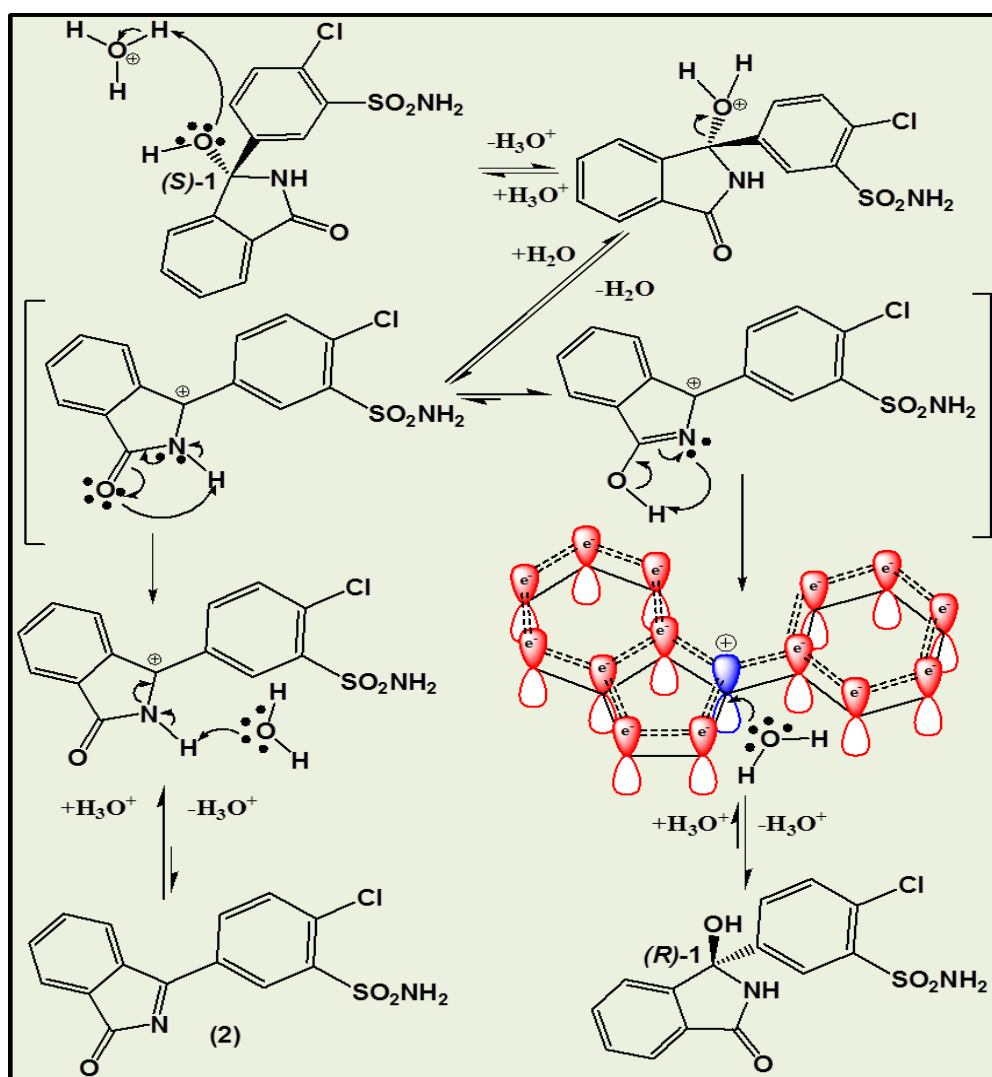


Figura 15 - Mecanismo de epimerização da CTD **(1)** e formação de **(2)**.
Fonte: Do autor

Segundo Severin,⁸¹ este produto **(2)** é formado com apenas 0,7% de rendimento no equilíbrio a 25°C e não acarreta uma degradação significativa da CTD em solução aquosa. Em decorrência deste processo de epimerização talvez se torna desnecessário promover a enantioseparação da CTD, uma vez que ela poderá também se autoracemizar no meio fisiológico humano, embora estudos *in vivo* careçam de ser feitos para esta comprovação. Além disso, deve-se salientar que já ficou provado por Supuran e colaboradores que ambos os enantiômeros da CTD atuam nos mesmos alvos biológicos, no entanto o (S)-CTD exerce maior atividade.⁷⁴

A CTD pode se decompor em mais produtos quando solubilizada em meios hidroalcoólicos. Esta variedade de produtos surge pelo fato de as moléculas do álcool, como metanol e etanol, também atuarem como nucleófilos competindo com as moléculas de água. A Figura 16 apresenta um resumo das principais reações e substâncias relacionadas à CTD, advindas de sua degradação em solução hidroalcoólica:

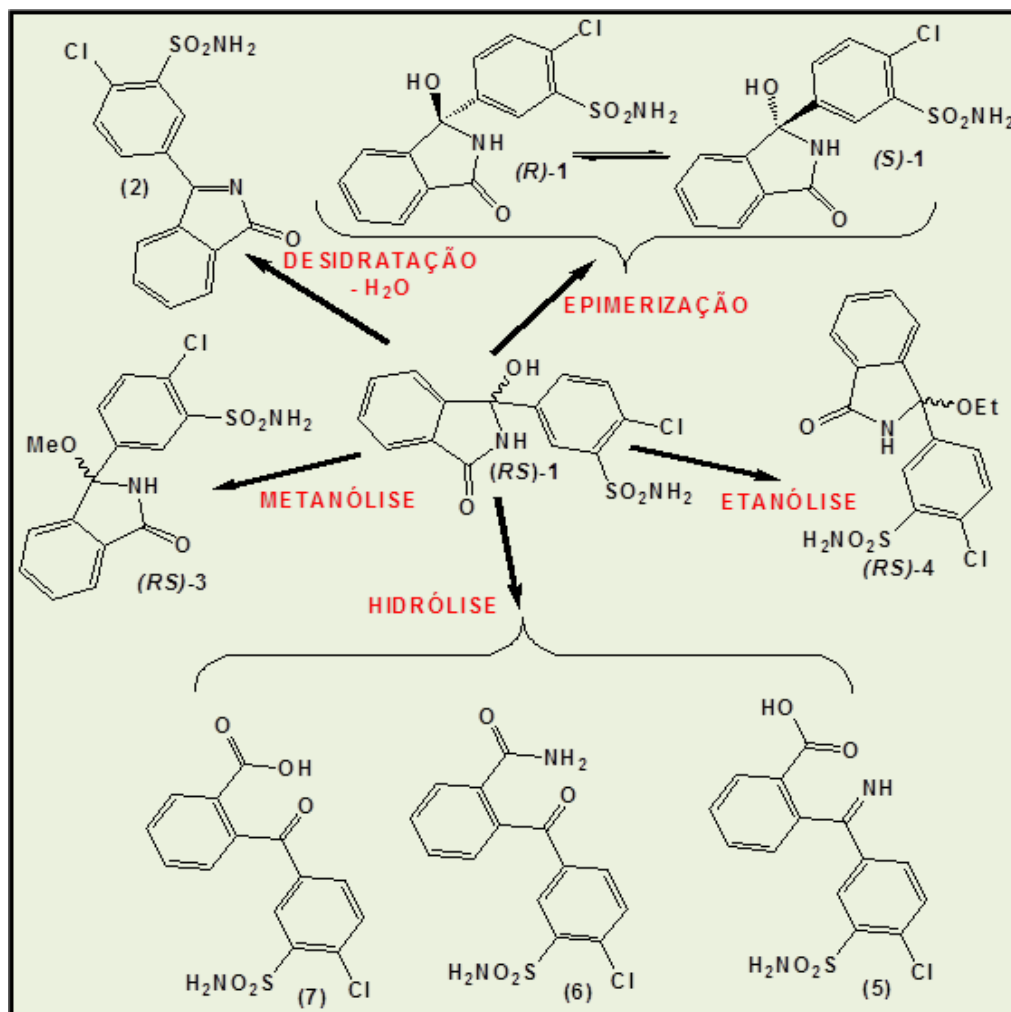


Figura 16 - Tipos de reação e algumas substâncias relacionadas à CTD.
Fonte: Do autor

Os processos de epimerização, interconversão de **(R)-1** em **(S)-1**, e desidratação, formação de **(2)**, ocorrem em soluções aquosas neutras e com caráter levemente ácido ou básico.⁸¹ Os processos de metanólise e etanólise ocorrem mais acentuadamente em soluções hidro alcoólicas na presença de ácidos minerais ou de Lewis na síntese de **(4)**.⁸⁸ Em soluções aquosas fortemente ácidas ocorre predominantemente o processo de hidrólise formando os compostos **(5)**, **(6)** e **(7)**, sendo que este último, o ácido 4'-cloro-3'-sulfamoilbenzofenona carboxílico (*CCA em inglês*), é o produto majoritário ou o único produto formado dependendo das condições reacionais, o qual será melhor apresentado no item seguinte.

1.7 ÁCIDO 4'-CLORO-3'-SULFAMOILBENZOFENONA CARBOXÍLICO (CCA)

Durante os trabalhos de recristalização da CTD no projeto de Iniciação Científica deste autor, foram obtidas, fortuitamente, duas estruturas cristalinas inéditas do CCA, designado composto **(7)** da Figura 16. Em um dos experimentos dissolveu-se a CTD no solvente Metanol/Água e adicionou-se uma gota de ácido sulfúrico concentrado. Em outro experimento, com o mesmo sistema solvente, adicionou-se uma dada massa de ácido pícrico e uma gota de ácido sulfúrico concentrado. Cristais incolores e adequados para medidas de *DRXM* foram obtidos e separados, salientando que eles foram coletados por exibirem hábitos cristalinos diferentes em relação aos cristais de CTD I, o que poderia ser um indício de que novas formas cristalinas haviam sido obtidas. Um estudo cristalográfico foi realizado e suas estruturas cristalinas foram elucidadas, revelando, surpreendentemente, duas novas formas cristalinas distintas, mas não de CTD, e sim do CCA, o qual é também conhecido e comercializado como *Composto A relacionado à Clortalidona*.⁸⁷

Como nenhuma estrutura cristalina de **(7)** ainda não foi relatada, ambas as formas polimórficas podem ser consideradas inéditas, e seus resultados serão posteriormente divulgados na forma de artigo sendo que parte da discussão de suas estruturas será apresentada na seção 4.3.7.1. Além disso, é oportuno realçar que estes resultados foram obtidos durante os trabalhos de Iniciação Científica deste discente no semestre que antecedeu o seu ingresso no Mestrado e, portanto, também foi uma das principais motivações deste projeto.

O Quadro 4 apresenta os principais parâmetros cristalográficos dos dois polimorfos do CCA, designados CCA forma I e CCA forma II:

Quadro 4 - Dados cristalográficos dos dois polimorfos do CCA.

(Continua)

Dados	CCA Forma I	CCA Forma II
Fórmula Empírica	C ₁₄ H ₁₀ N O ₅ S Cl	C ₁₄ H ₁₀ N O ₅ S Cl
Peso Molecular	339,46	339,46
T(K)	111.8	120.0
Comprimento de onda (nm)	0.71073	0.71073
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico

Grupo Espacial	(Conclusão)	
	C2/c	P2 ₁ /n
a(Å)	25,367(5)	12,502(5)
b(Å)	7,3358(3)	7,805(5)
c(Å)	15,566(5)	15,314(5)
β (°)	91,8279	111,795(5)
V(Å ³)	2896,5(5)	1387,5(3)
Z	8	4
Coef. de absorção	0.2152	0,08597
F(000)	1240.0	696.0
Intervalo de θ (°)	2.0355-29.4592	2.6044-29.3674
Intervalo de Índices de Miller	-18<h>34;-9<k>9;-21<l>21	-17<h>10;-10<k>10;-17<l>21
N° de reflexões coletadas	8092	6855
N° de reflexões independentes	2844 R(int)= 0.0557	2612 R(int)= 0.0577
Completeza(%)	96.1	95.2
Método de Refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F ²	Mínimos quadrados de matriz completa em F ²
GOF em F ²	1.035	1.038
Índices R para I>2 σ (I)	R1 = 0.0379; wR2 = 0.0948	R1 = 0.0412; wR2 = 0.1026

A CTD deve apresentar em suas formulações farmacêuticas não mais que 1% de CCA (USP, 1119309),⁸⁷ que é um de seus precursores sintéticos e também uma de suas impurezas que aparece durante o seu processo de manufatura. O fato de este composto estar relacionado a um fármaco que é largamente usado para o tratamento da hipertensão, somado ao fato de o mesmo possuir estudos farmacológicos que reportam a sua atividade diurética o tornam tão importante quanto o próprio fármaco.⁸⁹

Além do mais, reconhecer **(7)** e seus análogos como compostos com potencial de atividade biológica pode se tornar fácil com base nos grupos farmacofóricos existentes em sua estrutura molecular.⁹⁰⁻⁹³ Nota-se que **(7)** é um ácido pertencente à família das benzofenonas, que são compostos que possuem um amplo leque de atividade biológica relatada, como atividade antineoplásica, antibiótica, anti-inflamatória, antifúngica, dentre outras.⁹⁴⁻⁹⁷ Além disso, a sua similaridade estrutural à CTD com o seu grupo sulfonamida (-SO₂NH₂) justifica a sua atividade diurética, pois sulfas atuam inibindo a enzima anidrase carbônica desencadeando este efeito, como já foi adequadamente explicado no mecanismo de ação da CTD na seção 1.4.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Tendo em vista a importância farmacêutica e biológica de **(7)** ainda pouco explorada e que a sua obtenção fortuita permanecia inexplicada até o momento, se faziam necessários que estudos fossem desenvolvidos na tentativa de entender e explicar a sua formação acidental naqueles meios, bem como responder se a sua origem se devia à porcentagem de impureza (mesmo que ínfima) inerente às formulações de CTD ou se devia à reação de degradação da CTD. Conjecturando que esta última hipótese seria a mais provável, restaria responder se esta reação originava somente **(7)** ou também formavam co-produtos, bem como responder com que extensão ela ocorria e quais as suas condições otimizadas. Em face de todos estes questionamentos relacionados ao composto **(7)** e de outras questões relacionadas ao polimorfismo/enantiomeria da forma II da CTD, competiu ao autor deste trabalho, em colaboração com outros membros do grupo, tentar buscar tais respostas no desenvolvimento desta dissertação de Mestrado, cujos principais objetivos estão elencados a seguir.

2 OBJETIVOS

Os principais objetivos deste projeto de pesquisa em nível de Mestrado foram:

- 1) Revelar a identidade da Forma II da CTD;
- 2) Estabelecer uma correlação estrutura/propriedades do estado sólido entre os polimorfos I e II da CTD, com base nos resultados de *IV-RTA*, *TG* e *DSC*;
- 3) Tentar obter o ácido 4'-cloro-3'-sulfamoilbenzofenona carboxílico (CCA) em quantidades significativas pela provável reação de degradação da CTD;
- 4) Reproduzir as formas I e II do CCA a fim de realizar caracterizações de estado sólido;
- 5) Tentar obter outras substâncias relacionadas à CTD.

3 METODOLOGIA DA PARTE EXPERIMENTAL

Nesta seção será descrita detalhadamente toda metodologia empregada na realização dos experimentos:

3.1 ANÁLISES DE MATÉRIAS-PRIMAS

As matérias-primas de CTD juntamente com o seu padrão de referência certificado pela *USP* foram fornecidos pelo Núcleo de Controle de Qualidade da UNIFAL-MG (*NCQ/UNIFAL-MG*) e também adquiridos em algumas farmácias de manipulação da cidade de Alfenas e Região. As análises para elucidação estrutural, identificação e discriminação polimórfica destas amostras de CTD, CCA e de outras substâncias relacionadas obtidas experimentalmente, foram realizadas por meio das técnicas: Difração de Raios X por Pó (*DRXP*) e por Monocristal (*DRXM*); Termogravimetria (*TG*), Calorimetria Diferencial de Varredura (*DSC*) e Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho de reflectância total atenuada (*IV-RTA*).

Para promover a separação enantiomérica da CTD e revelar a identidade da CTD II, além da *DRXM*, foi usada a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência de Fase Estacionária Quiral com detecção no Ultravioleta (*CLAE-FEQ/UV*). Para acompanhar o andamento das reações de degradação da CTD foi usada a técnica de Cromatografia em Camada Delgada (*CCD*). Por fim, para determinação da estrutura molecular das substâncias relacionadas à CTD, além das técnicas de *DRXM* e *IV-RTA*, foi usada a técnica de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 no estado líquido (*RMN-¹³C*). Os resultados das análises de *DRXP* e *IV-RTA* das nove matérias-primas de CTD adquiridas foram condizentes com os resultados apresentados no artigo da referência 107 e por esta razão não serão novamente apresentados nesta dissertação.

3.1.1 Difração de raios x por pó (*DRXP*)

Os experimentos de *DRXP* foram conduzidos junto ao Laboratório de Cristalografia da UNIFAL-MG em um equipamento da Rigaku® modelo ULTIMA IV, o qual foi disposto na geometria Bragg-Brentano e é provido de um tubo selado de raios X composto por um ânodo de Cu operando a voltagens e correntes de até 40 KV e 30 mA, respectivamente. Este aparelho trabalha com radiação k_{α} do comprimento de onda do Cu de 1,5406 Å.

Todas as análises foram realizadas utilizando um suporte de vidro para as amostras, fenda de feixe de 10 mm, amostragem de 3-63° (2θ), passo de 0,01° e um tempo por passo de 1 segundo. Os resultados se encontram em anexo.

3.1.2 Difração de raios x por monocristal (*DRXM*)

As análises de *DRXM* foram realizadas no Laboratório de Cristalografia da Universidade Federal de Minas Gerais (*LabCri-UFMG*), o qual é equipado com um difratômetro GEMINI para o estudo de amostras monocristalinas. Este é um equipamento provido de um goniômetro de geometria Kappa com detector do tipo CCD (sigla inglesa para *charge-coupled device*) e com possibilidade de opção de uso de radiação de tubos de *Mo* ou de *Cu*, dotado de acessórios para estudos em altas e baixas temperaturas (90 a 650K) e altas pressões (< 3atm) sendo muito útil para a determinação de estruturas cristalinas.

3.1.3 Espectroscopia e absorção no infravermelho (*IV-RTA*)

Os experimentos de *IV-RTA* foram conduzidos no *NCQ/UNIFAL-MG*. Optou-se por conduzir estas análises em um equipamento de *IV-RTA* para evitar o risco de uma possível transição de fase cristalina que uma amostra pode sofrer durante o preparo das pastilhas de *KBr* devido às altas pressões de prensa empregadas. Os espectros de *IV-RTA* foram obtidos usando um Espectrofotômetro de infravermelho por

transformada de Fourier Shimadzu[®], modelo Affinity-1 (Shimadzu[®], Tokyo, Japan) acoplado à um acessório de amostragem por refletância total atenuada Pike Miracle[®] com cristais de ZnSe (Pike Technologies[®], Madison, Wisconsin, USA).

3.1.4 Análises térmicas (TG/ DSC)

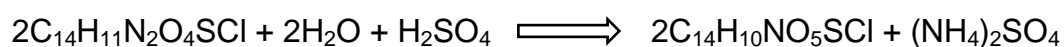
As análises térmicas dos polimorfos I e II da CTD foram conduzidas juntas ao Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos da UNIFAL-MG (Lacfar/UNIFAL-MG). O equipamento de Termogravimetria utilizado foi o SII TG/DTA 7300 EXSTAR e o de Calorimetria Diferencial Exploratória de Varredura foi o SII DSC 7020 EXSTAR. As análises de TG e DSC foram realizadas em cadinhos de Alumínio em atmosfera de Nitrogênio com taxa de aquecimento de 10°C/min em sistema aberto com fluxo de 50 mL/min em uma faixa de trabalho de 50-250°C.

3.1.5 Cromatografia líquida (CLAE-FEQ/UV)

Os experimentos de CLAE-FEQ/UV foram conduzidos junto ao NCQ/UNIFAL-MG em um Cromatógrafo a líquido Shimadzu[®], série LC-10A (Quioto, Japão), com injetor manual 7725i e alça de amostragem de 20 mL (Rheodyne[®], Rohnert Park, Califórnia, EUA), detector de UV SPD-10AVP (Quioto, Japão), válvula FCV-10ALVP (Quioto, Japão), forno de coluna CTO-10AVP (Quioto, Japão) e controlador SCL-10Avp (Quioto, Japão). A coluna utilizada foi a Chiral-AGP (ChromTech[®] CHIRAL HPLC COLUMNS) 100 X 4,0 mm, 5 µm, a qual é composta por uma glicoproteína ácida. As condições de análise utilizadas foram fluxo de 2 mL/min, temperatura de 25°C, volume de injeção de 20 µL, tempo de corrida de 60 minutos, comprimento de onda de 254nm e eluente formado tampão fosfato de potássio monobásico pH 7,0: Acetonitrila (95:5).¹⁰²

3.2 CTD EM SOLUÇÃO: SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS

Como alguns cristais de CCA, **(7)** ($C_{14}H_{10}NO_5SCI$), foram obtidos fortuitamente num meio contendo CTD, **(1)** ($C_{14}H_{11}N_2O_4SCI$), em MeOH:H₂O (8:2) e ácido sulfúrico concentrado (98%), então a primeira síntese realizada foi uma reprodução destas condições reacionais. Previamente foi feito um estudo estequiométrico da reação que conduz na formação de **(7)** e a equação química balanceada está descrita a seguir:



Estabelecer a estequiometria correta da reação é fundamental numa síntese, pois permite a adição quantitativa de cada reagente evitando gastos exagerados e proporciona a obtenção de melhores rendimentos reacionais.

3.2.1 Reação R_{1D}

Com base na estequiometria da reação, pesou-se 500 mg de CTD e transferiu-se para um balão de fundo chato de 250 mL, adicionou-se 40 mL de água destilada e 0,2 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%). Para dissolver totalmente a CTD no meio reacional adicionou-se 160 mL de metanol. O balão contendo os reagentes foi adequadamente montado em um sistema de refluxo aquecido a 55°C e agitado vigorosamente com uma barra magnética por meio de uma chapa magnética aquecedora.

3.2.1.1 Acompanhamento das reações: CCD

Todas as reações foram acompanhadas usando a técnica de cromatografia em camada delgada (CCD), empregando placas finas de sílica como fase estacionária

(polar, ácida), meio eluente formado por hexano:acetona (5,5:4,5) e lâmpadas de luz ultravioleta para revelação.

3.2.1.2 Cristalização fracionada

O meio reacional de composição química multicomponente (quatro compostos, dois além da CTD e do CCA) obtido com R_{1D} foi condicionado em um bécker de 250mL e deixado para evaporar lentamente por três dias sob temperatura ambiente de 30°C, aproximadamente. Após este tempo notou-se a presença de cristais incolores do primeiro composto com fator de retenção (R_f) de 0,74 no fundo do recipiente. Os cristais foram separados da solução por filtração à pressão ambiente utilizando-se um funil de filtração simples e 5mL de água destilada resfriada a 5°C para remover impurezas superficiais como gotículas de solução fortemente ácida e sulfato de amônio dissolvido. Os cristais e o filtrado foram analisados por CCD para avaliar a pureza dos cristais obtidos e qual era a composição química do filtrado.

Os cristais do segundo composto ($R_f = 0,51$) foram obtidos repetindo o mesmo procedimento descrito no parágrafo anterior deixando o filtrado evaporando lentamente por mais dois dias.

3.2.2 Reação R_{6H} e R_{5D}

Para avaliar se o tempo e a temperatura influenciavam na composição química do meio reacional resultante bem como na quantidade de CTD que se converteu em produto(s) o procedimento de R_{1D} foi repetido com seis horas de reação a 45°C, R_{6H} , e cinco dias de reação a 65°C, R_{5D} .

3.2.3 Reação R_{2D} : a síntese quantitativa do CCA

Pesou-se 500mg de CTD e transferiu-se para um balão de fundo chato de 250mL, ao qual adicionou-se 150mL de água destilada e 0,2mL de ácido sulfúrico concentrado (98%). O sistema de refluxo foi adequadamente montado, aquecido a 105°C e agitado vigorosamente por dois dias com uma barra magnética por meio de uma chapa magnética aquecedora. Após a reação ser interrompida e a temperatura cair para 90°C, o CCA inicia a sua cristalização dando origem a uma amostra policristalina formada por uma mistura das duas fases cristalinas do CCA, os polimorfos I e II.

3.2.3.1 Cristalização por semente cristalina

A obtenção das sementes cristalinas de CCA I foi possível recristalizando 5mg do CCA (padrão *USP*) em 10ml de metanol evaporando lentamente por dois dias sob uma temperatura ambiente de 28°C, aproximadamente. As sementes foram separadas manualmente com o auxílio de um microscópio estereoscópico trinocular da marca OLYMPUS® modelo SZ-6145TR. Posteriormente as sementes deste polimorfo foram implantadas em um recipiente de recristalização. Este recipiente foi aquecido até aproximadamente 98°C e nele foram adicionados 25ml de solução supersaturada de CCA a 95°C. Este recipiente foi transferido para uma caixa isolante térmica para evitar o decaimento abrupto da temperatura, o que poderia originar uma mistura das duas fases. Após uma hora nota-se a presença dos cristais no fundo do recipiente.

3.2.4 Ressonância magnética nuclear ($RMN-^{13}C$)

Os experimentos de $RMN-^{13}C$ em estado líquido foram conduzidos juntos ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da UNIFAL-MG (*LRMN/UNIFAL-MG*). Foi utilizado o Espectrofotômetro de RMN da marca Bruker®, modelo Advance III 300MHz, console tipo microbay por transformada de Fourier com magneto superconductor operando a 75MHz para ^{13}C .

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos com o desenvolvimento deste projeto, conforme disposto nos itens a seguir:

4.1 CTD FORMA II: POLIMORFISMO E ENANTIOMERIA

As indagações concernentes à enantiomeria dos cristais de CTD surgiram depois da elucidação estrutural de sua forma II. Diferentemente das três outras formas até então conhecidas, I, III e IV (Figura 17), esta forma não mostrou ser constituída por cristais racêmicos, mas sim por um cristal enantiopuro, formado unicamente pelo enantiômero *R*-CTD.

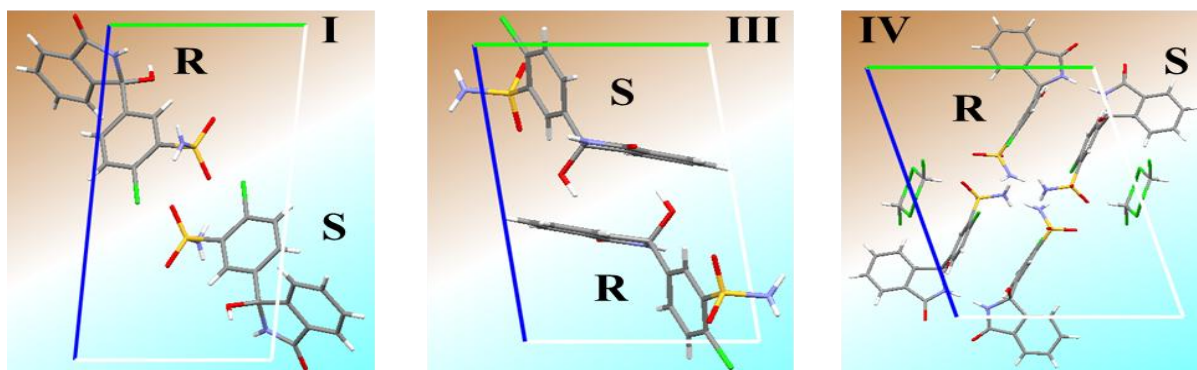


Figura 17 - Unidades assimétricas da CTD I, II e III.
Fonte: Do autor

Inicialmente cogitou-se que se tratava de uma quinta forma cristalina da CTD. No entanto, partindo dos dados cristalográficos refinados deste cristal foi gerado o seu padrão de *DRXP* simulado. Surpreendentemente, este se ajustou perfeitamente ao padrão de *DRXP* da forma II relatado em sua patente de 2006,⁸⁰ Figura 18.

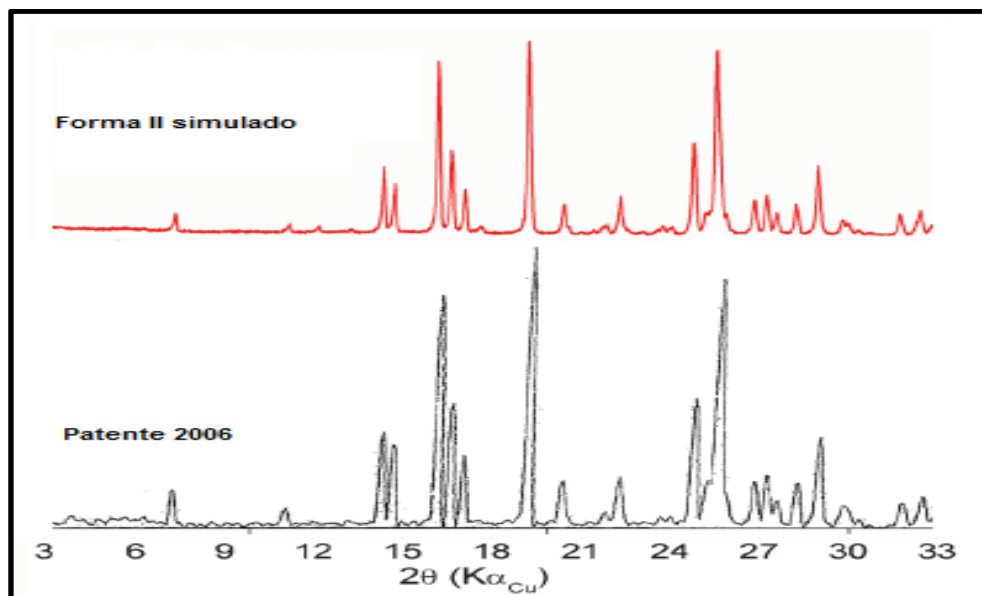


Figura 18 - Difratomogramas sobrepostos: cristal medido/patente de 2006.
Fonte: Do autor

Diante desse resultado, inicialmente pensou-se que a forma II da CTD era uma amostra enantiopura, ou seja, constituída por somente um de seus enantiômeros. Contudo, dados de polarimetria e cromatografia quiral indicavam que o material policristalino cujo difratograma de raios X por pó experimental coincidia com o simulado da forma II tratava-se de uma mistura racêmica da CTD. Portanto, podia-se cogitar que a forma II da CTD era um conglomerado, que consiste de uma mistura física de cristais enantiopuros de uma molécula quiral.

Creriosamente a formulação da hipótese da enantiopureza da CTD podia ser considerada menos plausível, pois se calcava em dados obtidos através de um monocristal, que poderia não representar a constituição enantiomérica de todo o insumo policristalino da CTD II. Considerando também que a descoberta de um trabalho que relatava a epimerização da CTD em solução aquosa lançou dúvidas sobre a metodologia de recristalização de cristais de CTD II que é hidrotérmica a 50°C. Logo o insumo de partida poderia ser enantiopuro, mas se autoracemizava em solução devido a estas condições de síntese.

Por outro lado a hipótese do conglomerado parecia a mais fidedigna, pois nenhuma rota sintética da CTD descrevia uma etapa enantioespecífica, portanto todas as suas

sínteses originariam racematos de CTD.^{103,104} Experimentos de *CLAE-FEQ/UV* e polarimetria foram realizados com o insumo de CTD II e deram suporte a esta última hipótese, a de que o insumo de CTD II poderia ser um conglomerado. Estes resultados foram publicados no artigo “*The form II of the antihypertensive drug Chlorthalidone*”, listado como referência 78 dessa dissertação. No entanto, ainda faltava a elucidação da estrutura de um cristal forma II da S-CTD e que fossem feitos estudos de *CLAE-FEQ/UV* injetando-se soluções preparadas a partir de um único monocrystal cuja estereoisomeria tivesse sido previamente determinada por medidas de difração de monocrystal (refinando-se o parâmetro de Flack) com o intuito de comprovar a autoracemização da CTD em solução.

Neste sentido, os experimentos de recristalização com o insumo policristalino da CTD II foram otimizados, permitindo a obtenção de monocristais que foram selecionados para análise de *DRXM*. A separação dos cristais foi realizada com o auxílio de um microscópio estereoscópico provido de um acessório de plano-polarização de luz transmitida. Os cristais de CTD II, por serem quirais, demonstraram comportamento óptico oposto frente a este tipo de luz, como pode ser visualizado na Figura 19.

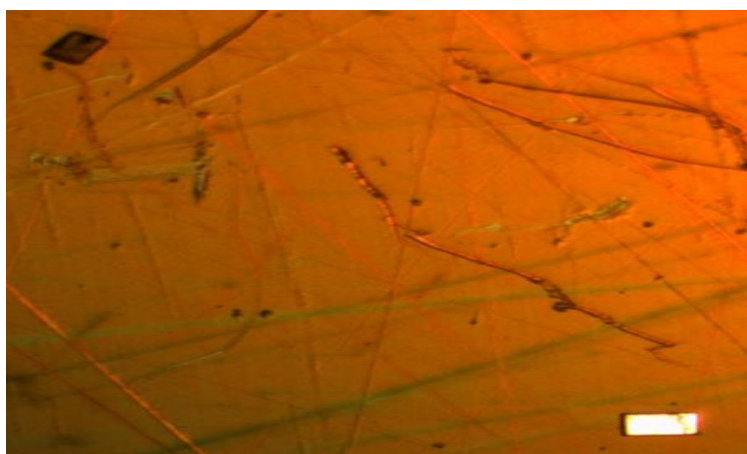


Figura 19 - Cristais de CTD II com propriedades ópticas opostas.
Fonte: Do autor

Estes novos resultados preliminares, que serão em breve divulgados na forma de artigo, estão conduzindo à conclusão de que no estado sólido a CTD II consiste parcialmente de um conglomerado, pois foi provada a existência de cristais *R* e *S*-CTD enantiopuros, e parcialmente de uma solução sólida contendo cristais

enantioenriquecidos que podem ser interpretados como cristais escalêmicos contendo os dois enantiômeros em proporções variadas.

4.2 ESTRUTURA E PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO: *IV-RTA*

A correlação da estrutura com as propriedades de *IV-RTA* de ambos os polimorfos foi calcada basicamente nas diferentes forças intermoleculares que resultaram em diferenças de comprimentos e forças de ligação. Com a ressalva de que embora ambas as estruturas cristalinas tenham sido analisadas por *DRXM* em temperaturas consideravelmente diferentes (a CTD I a temperatura ambiente e a CTD II a baixa temperatura), conforme Quadro 3, e sabendo que os comprimentos de ligação dependem da temperatura. No entanto, ainda sim foi possível estabelecer uma relação entre as diferenças estruturais destes dois polimorfos com as suas respectivas diferenças espectroscópicas para evidenciar como o fenômeno do polimorfismo pode interferir nas propriedades de estado sólido de um dado composto.

Analisando minuciosamente o espectro de *IV-RTA* do padrão de referência *USP* da CTD I e o da amostra C (forma II), Figura 20, foi possível atribuir as suas principais bandas de absorção, as quais são apresentadas no Quadro 5. As variações de frequência mostram que há bandas discriminatórias oriundas de características estruturais peculiares das duas formas cristalinas que podem ser utilizadas em suas identificações qualitativas e quantitativas:

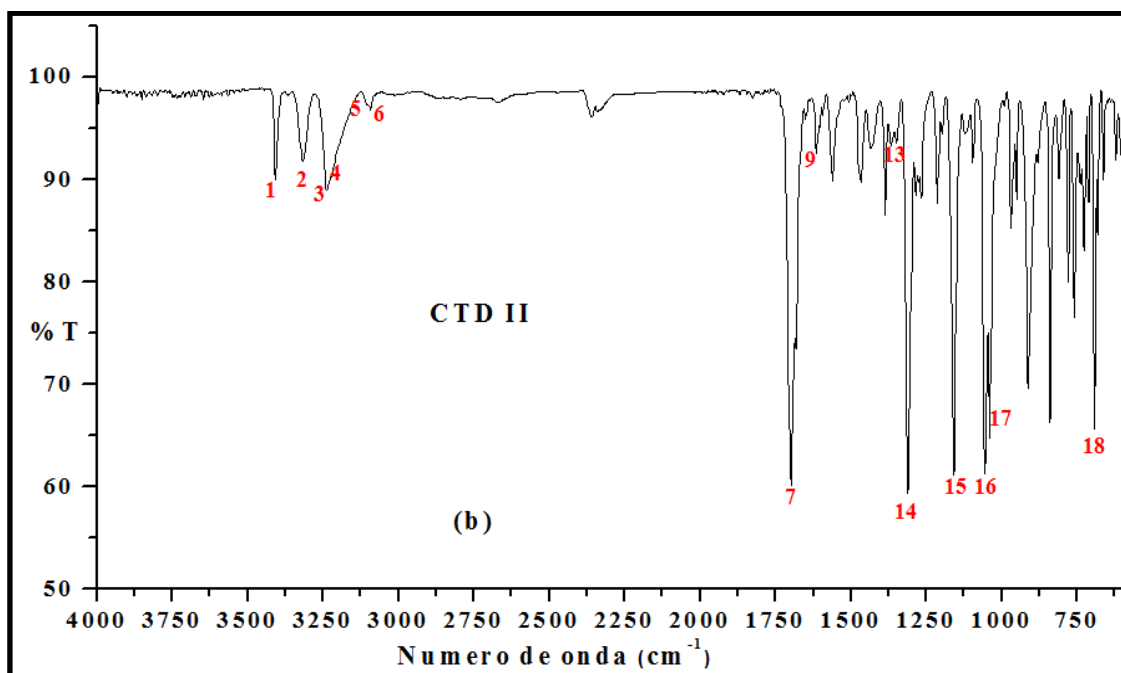
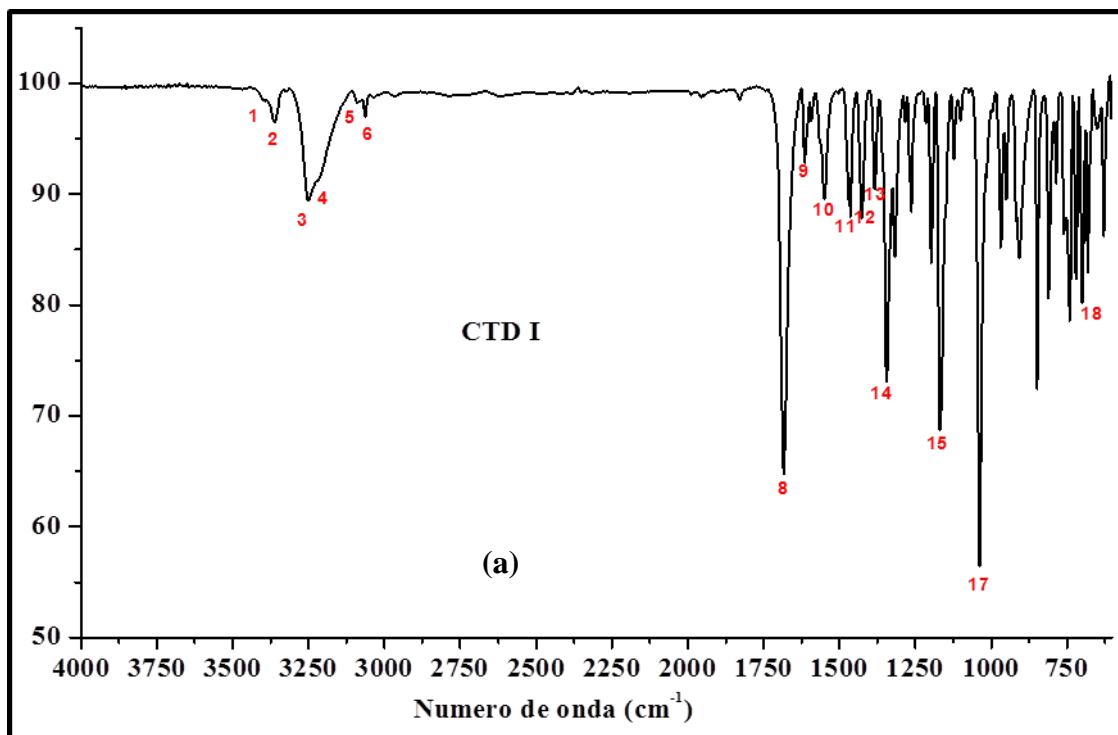


Figura 20 - IV-RTA da CTD: padrão de referência USP (a) e amostra C (b).
Fonte: Do autor

Neste Quadro os descritores denotam u =deformação axial, u_s =deformação axial simétrica, u_{as} =deformação axial assimétrica, δ =deformação angular.

Quadro 5 - Atribuição das principais bandas de absorção da CTD I e II.

(Continua)

Banda de absorção	CTD I Número de onda/cm⁻¹	CTD II Número de onda/cm⁻¹	Variação Número de onda/cm⁻¹	Modo vibracional
1	3401,6	3408,1	-6,5	u _{as} de N-H da porção sulfonamida com interação de H
2	3358,9	3316,6	42,3	u _s de N-H da porção sulfonamida com interação de H
3	3251,9	3236,6	15,3	u de O-H com interação de H
4	3215,3	3221,4	-6,1	u de NH da porção amida
5	3088,3	3106,7	-18,4	u de CH aromático alfa ao átomo de Cl
6	3064,9	3094,1	-29,2	u de C-H Aromático
7	-	1701,1	-	u de C=O de amida secundária
8	1683,9	1683,9	0	u de C=O de amida secundária
9	1614,9	1612,7	2,2	u de C=C do anel aromático
10	1548,1	1562,2	-14,1	δ de NH da porção amida
11	1463,1	1462,5	0,6	u de C=C do anel

				(Conclusão)
				aromático
12	1426,8	1421,7	5,1	u de C=C do anel aromático
13	1383,2	1387,6	-4,4	u de C-N
14	1345,6	1309,1	36,5	u _{as} de SO ₂ da porção sulfonamida
15	1168,7	1159,4	9,3	u _s de SO ₂ da porção sulfonamida
16	-	1055,2	-	u de C-O da porção álcool
17	1038,4	1039,1	0,3	u de C-Cl
18	700,1	692,2	7,9	δ de OH fora do plano

O Quadro 6 apresenta as principais interações de hidrogênio intermoleculares ocorrentes nos dois polimorfos que podem ser correlacionados às variações de suas bandas de absorção de IV. Neste Quadro os descritores denotam: D, doador de H; A, acceptor de H. Operador de simetria a: -x, -y, -z; Operador de simetria b: -1 + x, y, z; Operador de simetria c: -x, 1 - y, 1 - z; Operador de simetria d: 1 - x, -y, -z; Operador de simetria e: 1+x,y,z; Operador de simetria f: -x,-1/2+y,-z; Operador de simetria g: -x,1/2+y,1-z; Operador de simetria h: 2-x,1/2+y,2-z.

Quadro 6 - Interações de hidrogênio intermoleculares da CTD I e II.

(Continua)

Polimorfo	D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A(°)
CTD I	N1-H1...O1a	0.85(3)	2.15(3)	2.98(3)	167(2)
	N2-H2b...O2b	0.75(4)	2.31(4)	3.04(3)	167(4)
	N2-H2c...O4c	0.81(3)	2.37(3)	3.14(3)	159(3)
	O2-H2a...O1d	0.83(3)	2.02(3)	2.85(2)	174(3)

					(Conclusão)
CTD II	N1-H1 ··· O3e	0,86(1)	2,76(6)	3,54(2)	166(4)
	N2-H2b ··· O3f	0,86(5)	2,16(6)	3,01(2)	165(2)
	N2-H2c ··· O4g	0,81(3)	2,07(2)	2,88(4)	173(4)
	O2-H2a ··· O1h	0,82(1)	1,94(2)	2,75(4)	170(4)

A interação $O_2-H_{2a} \cdots O_1$, a qual ocorre nos dois polimorfos, pode fornecer informações importantes sobre a banda de absorção bem característica da CTD que é a banda de deformação axial da ligação C=O da carbonila. Poderia se conjecturar que esta interação ($O_2-H_{2a} \cdots O_1$) é pouco mais intensa na CTD II que na CTD I, devido à menor distância do hidrogênio ao átomo aceptor, e isto, portanto, provocaria uma pequena diferença na frequência de absorção desta banda nas duas formas esperando-se que na CTD II ela aparecesse em frequências menores em relação à CTD I. Não obstante, na prática observou-se o contrário como pode ser visto na Figura 21.

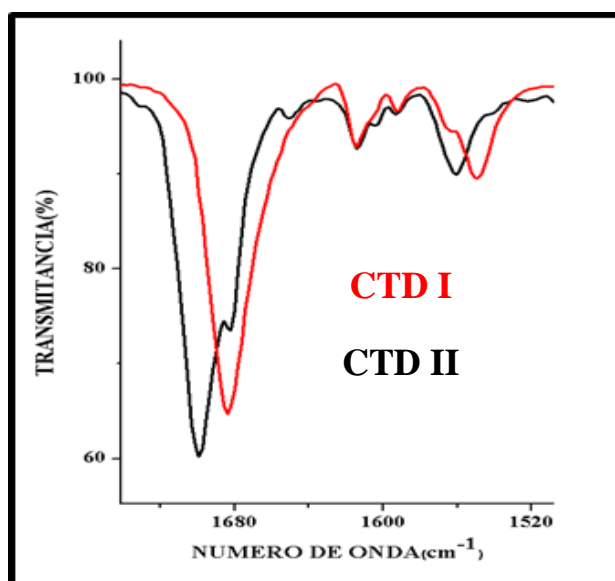
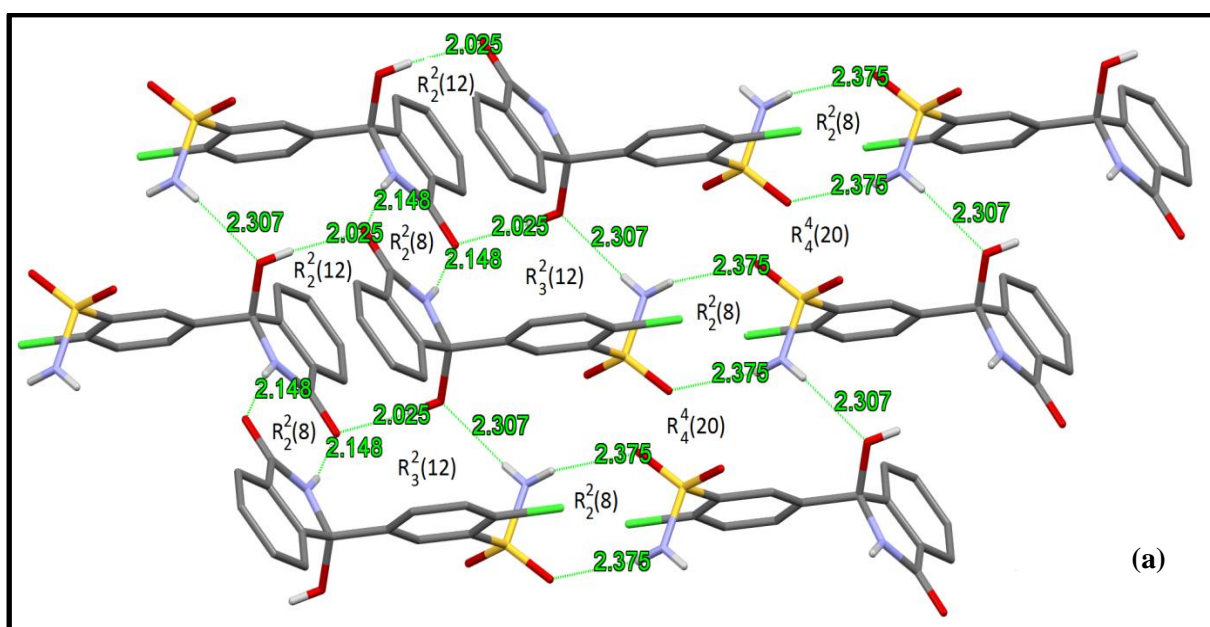


Figura 21 - IV-RTA da CTD I e II sobrepostos na região de 1750-1500 cm^{-1} .
Fonte: Do autor

A banda de deformação axial da ligação C=O da carbonila da CTD II apareceu em frequência maior ($1701,1 \text{ cm}^{-1}$) que a CTD I ($1683,9 \text{ cm}^{-1}$). Isto pode ser explicado pelo fato de na CTD I o átomo de oxigênio da carbonila ser um aceptor bifurcado de

duas interações de hidrogênio ($O_2-H_{2a} \cdots O_1$ e $N_1-H_1 \cdots O_1$) enquanto que na CTD II o mesmo está envolvido em apenas uma interação ($O_2-H_{2a} \cdots O_1$). A interação de hidrogênio bifurcada envolvendo a carbonila da forma I pode ter enfraquecido a ligação C=O deslocando sua banda característica para menores frequências. Apesar dos dados para a determinação das estruturas das formas I e II por difração de raios X por monocristal terem sido feitas a temperaturas diferentes (forma I a 298 K e forma II a 150 K) o maior comprimento da ligação C=O na CTD I (1,424 Å) do que a CTD II (1,424 Å) colabora no suporte a essa conclusão. Os empacotamentos cristalinos parciais das duas formas mostrando as principais ligações de hidrogênio intermoleculares não ilustrados na Figura 22.



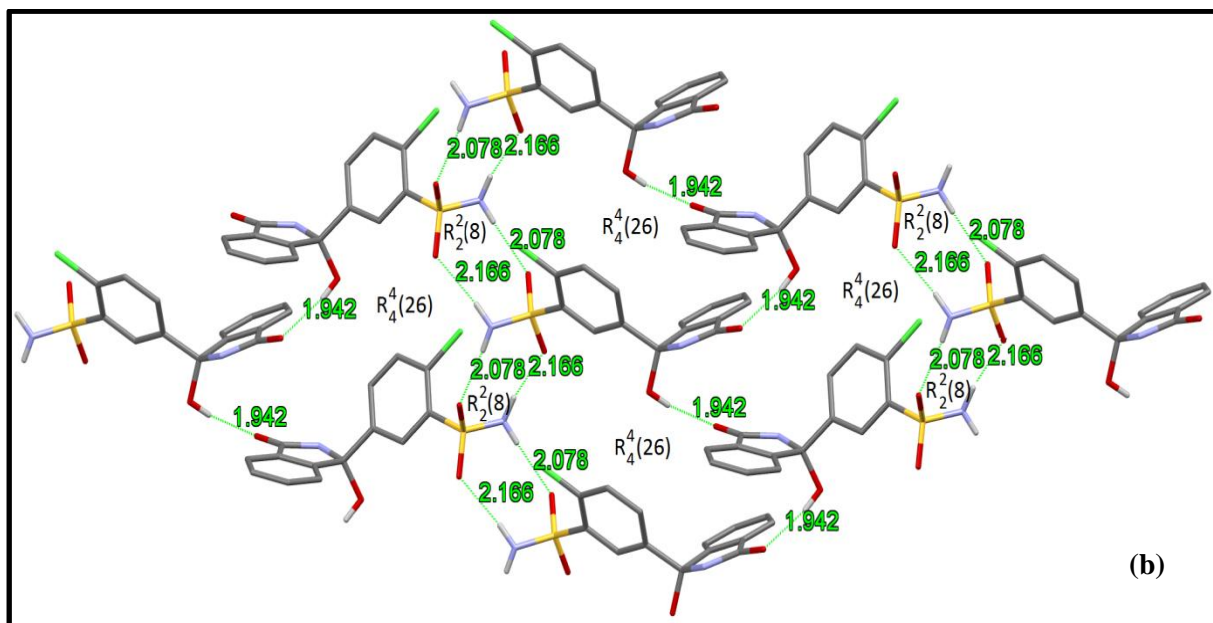


Figura 22 - Diagrama parcial do empacotamento cristalino da CTD I (a) II (b).
Fonte: Do autor

Os dubletos referentes às bandas de deformação axial assimétrica e simétrica de -SO₂ da porção sulfonamida da CTD I apareceram em frequências pouco maiores em relação à CTD II (1345,6/1168,7 para a CTD I e 1309,1/1159,4 para a CTD II), Figura 23.

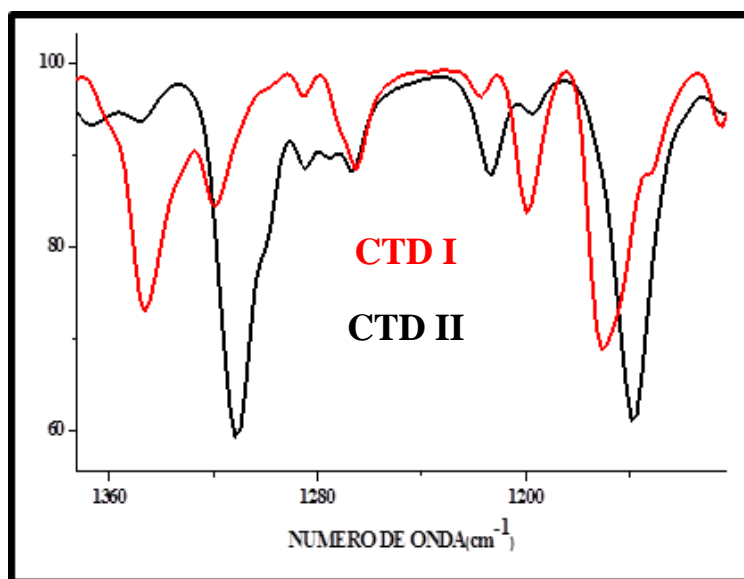


Figura 23 - IV-RTA da CTD I e II sobrepostos na região de 1360-1100 cm⁻¹.
Fonte: Do autor

Apesar de terem suas estruturas medidas em temperaturas diferentes, pode-se fazer uma correlação das diferenças observadas no espectro *IV-RTA* com a geometria intramolecular dos polimorfos. Observa-se que as ligações S=O são mais curtas na CTD I mesmo tendo a medida experimental de difração de raios X sido feita a maior temperatura (298 K) do que a da CTD II (150 K). Observa-se ainda que para a CTD I as duas ligações S=O possuem comprimentos diferentes quando comparadas às da CTD II (1,429(2) Å e 1,419(2) Å para a CTD I e 1,437(1) e 1,437(2) Å para a CTD II) e isto se deve ao fato de somente um dos átomos de oxigênio do -SO₂ da CTD I estabelecer interação de hidrogênio intermolecular (com o grupo -NH₂ da sulfonamida, Figura 20a) enquanto que na CTD II ambos os átomos de oxigênio atuam como receptores de interações de hidrogênio intermoleculares (grupos -NH₂ da sulfonamida, Figura 20b). Ou seja, no caso da CTD I apenas uma das ligações S=O é encurtada por interação de hidrogênio intramolecular enquanto na CTD II as duas ligações S=O sofrem esse efeito o que explica nesse último caso, a fato dos comprimentos da ligação S=O serem iguais (1,437(1) e 1,437(2) Å) e mais longas em comparação a CTD I e absorvendo, portanto, em frequências menores.

A banda de deformação axial da ligação C-O da porção álcool da CTD II aparece em frequência maior em relação à CTD I (1038,4 cm⁻¹ para a CTD I e 1055,2 cm⁻¹ para a CTD II), Figura 24. Isto se deve ao fato de o átomo de O da ligação C-O da porção álcool da CTD I atuar tanto como doador (para a carbonila) e como acceptor (do grupo -NH₂ da sulfonamida) de interações de hidrogênio com duas moléculas vizinhas enquanto. Por outro lado o átomo de O da ligação C-O da porção álcool da CTD II só atua como doador de interação de hidrogênio. A dupla função do oxigênio na CTD I restringe a vibração deslocando-a para menores frequências. Isso faz também que essa banda na CTD I aparece sobreposta à banda de deformação axial da ligação C-Cl (1038,4 cm⁻¹) e isto justifica o fato de haver apenas uma banda intensa nessa região de seu espectro. Diferentemente do observado para a CTD II onde ocorrem duas bandas, uma referente à ligação C-O (1055,2 cm⁻¹) e outra à ligação C-Cl (1039,1 cm⁻¹) separadas por 16,1 cm⁻¹.

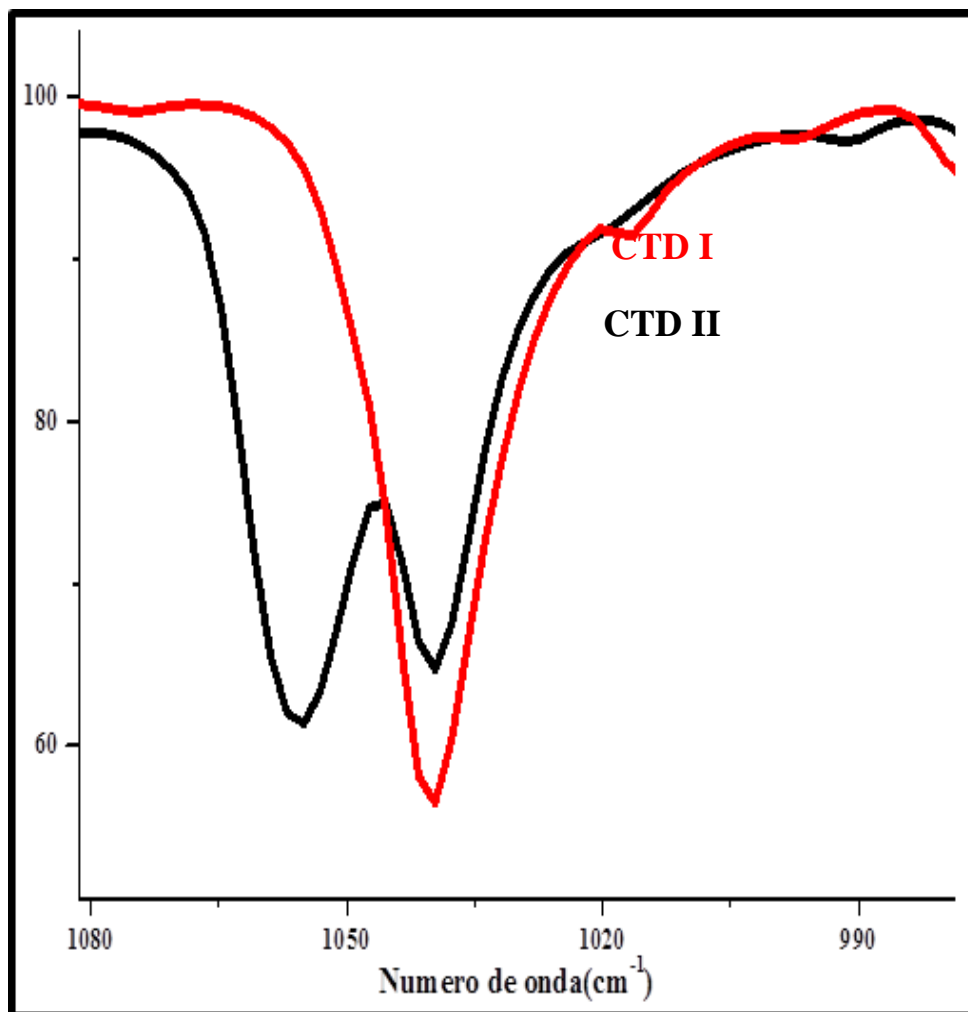


Figura 24 - IV-RTA da CTD I e II sobrepostos na região de 1080-990 cm^{-1} .
Fonte: Do autor

4.3 ESTRUTURA E PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO: TG/DSC

A Figura 25 apresenta as curvas *TG* e *DSC* obtidas para os polimorfos I e II da CTD, onde nota-se que ambas fundem concomitante a decomposição, nas temperaturas de 222,6 °C e 228,6 °C, respectivamente. A variação de entalpia de fusão foi de +216,3 J/g para a CTD I e de +167,2 J/g para a CTD II. Isto significa que para fundir a CTD I precisa-se de uma temperatura e energia maiores para romper e vencer as suas fortes interações intermoleculares existentes em sua estrutura cristalina, as quais a mantém no estado sólido até a sua temperatura de transição de fase sólido-

líquido e isto pode ser corroborado por uma análise mais detalhada do empacotamento cristalino de ambas as formas.

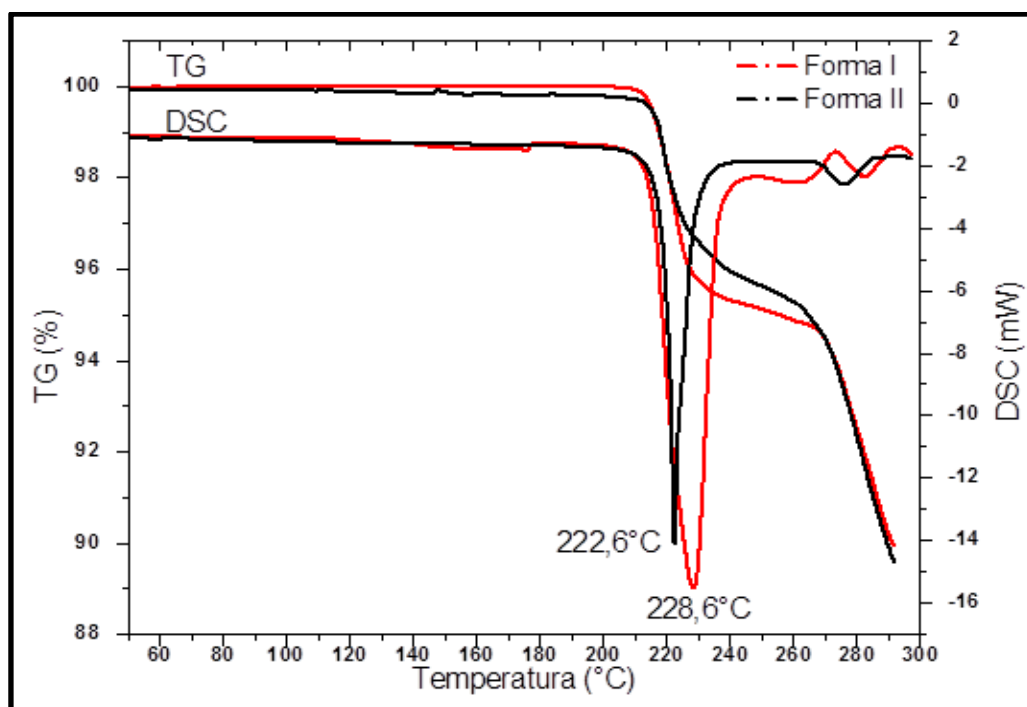


Figura 25 - Curvas TG e DSC dos polimorfos I e II da CTD.
Fonte: Do autor

Se compararmos as principais interações intermoleculares existentes nos dois polimorfos, Quadro 5, percebe-se a presença de quatro fortes interações de hidrogênio e dessas quatro interações duas coincidem e duas não. Logo, se nas duas formas está presente o mesmo número de interações intermoleculares, o que faz com que a CTD I seja mais estável termicamente que a CTD II? A resposta para este pertinente questionamento não reside em analisar as interações separadamente, mas sim o empacotamento das moléculas de CTD na rede cristalina de cada uma das formas. Analisando a estrutura cristalina de ambos os polimorfos, nota-se que a CTD I apresenta três fragmentos de dimerização gerados pelas interações $O_2-H_{2a} \cdots O_1$, $N_1-H_1 \cdots O_1$ e $N_2-H_{2c} \cdots O_4$, enquanto que a CTD II apresenta somente um fragmento dimerizado, gerado pelas interações $N_2-H_{2c} \cdots O_4$ e $N_2-H_{2b} \cdots O_3$. Isto implica que para separar quatro moléculas de CTD na Forma I devem-se romper seis fortes interações de H, referentes à duplicação das duas interações $O_2-H_{2a} \cdots O_1$, $N_1-H_1 \cdots O_1$ e $N_2-H_{2c} \cdots O_4$, enquanto que para separar

quatro moléculas de CTD na Forma II necessita-se de romper somente quatro fortes interações de hidrogênio, duas referentes às interações $N_2-H_{2c} \cdots O_4$ e $N_2-H_{2b} \cdots O_3$ e as outras duas referentes a $N_1-H_1 \cdots O_3$ e $O_2-H_{2a} \cdots O_1$, Figura 26. Nesta figura temos o operador de simetria de (a): $O_2-H_{2a} \cdots O_1: -x, -y, -z$, $N_1-H_1 \cdots O_1: 1 - x, -y, -z$, $N_2-H_{2c} \cdots O_4: -x, 1 - y, 1 - z$, $N_2-H_{2b} \cdots O_{2c}: -1 + x, y, z$; operador de simetria de (b): $O_2-H_{2a} \cdots O_1: 2-x, \frac{1}{2}+y, 2-z$; $N_2-H_{2b} \cdots O_3: x, -1/2+y, -z$; $N_2-H_{2c} \cdots O_4: -x, 1/2+y, 1-z$.

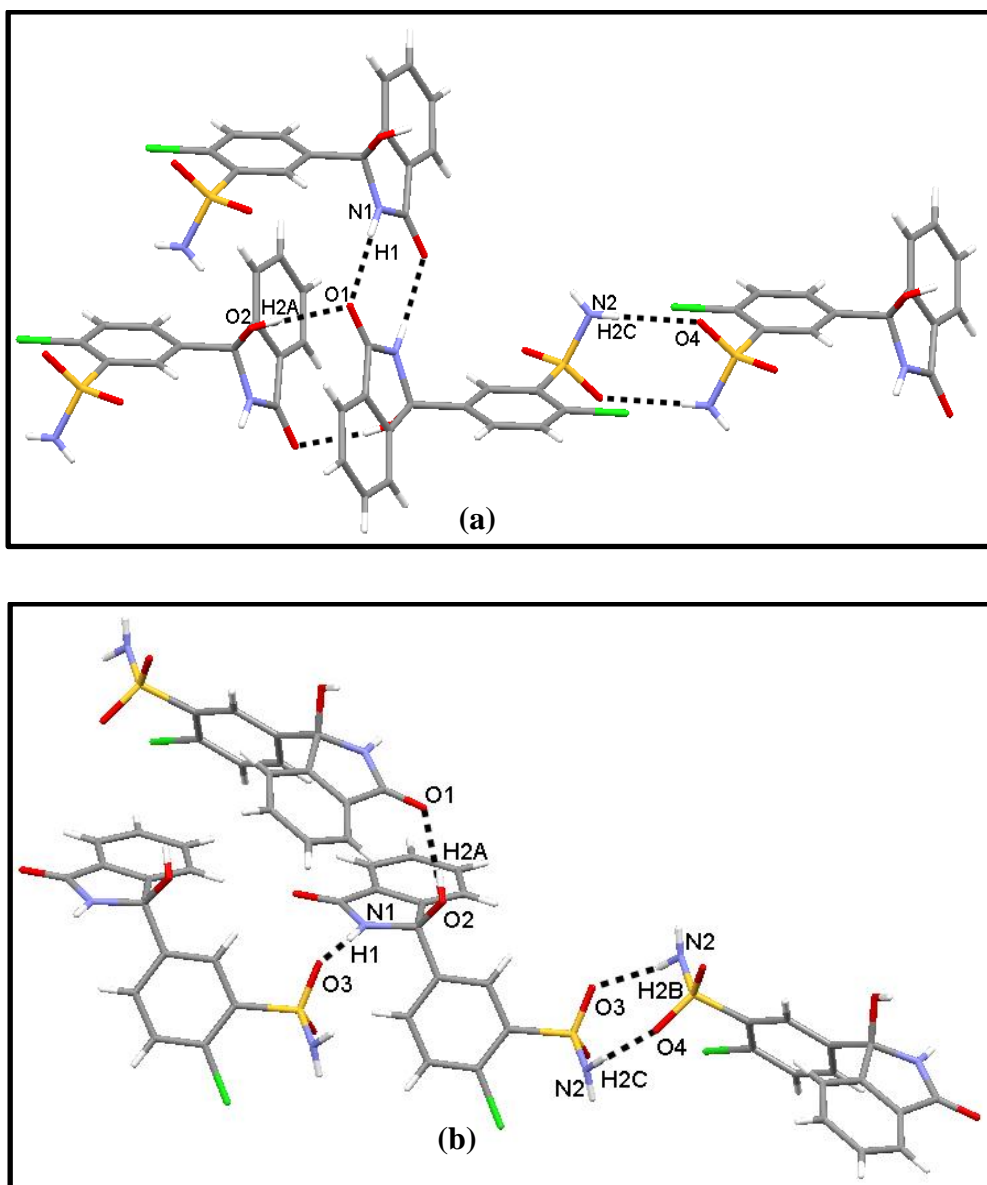


Figura 26 - Empacotamento cristalino da CTD I e II com apenas 4 moléculas.
Fonte: Do autor

Portanto, pode-se concluir que as interações químicas existentes nos cristais de CTD I são mais intensas que as existentes nos cristais de CTD II, o que faz com que o seu empacotamento cristalino seja mais estável, coeso e, portanto, mais difícil de ser rompido e desfeito.

Este resultado é consideravelmente importante para os fabricantes deste fármaco, uma vez que a Indústria farmacêutica visa sempre produzir ingredientes farmacêuticos ativos mais estáveis do ponto de vista das suas propriedades físico-químicas, nas quais se inclui as propriedades térmicas. No entanto, como foi provada anteriormente pelas análises de *DRXP* a existência da CTD II em alguns insumos de CTD, a indústria farmacêutica tem que garantir não somente que o *IFA* comercializado seja o mais estável mas também que ele seja controlado do ponto de vista do polimorfismo, pois se não houver este controle durante a manufatura de um *IFA* sólido, provavelmente formas cristalinas diferentes deste *IFA* podem ir para o mercado e não terem a mesma eficiência farmacêutica que a forma cristalina preconizada, devido às suas propriedades físico-químicas diferentes que podem ser desfavoráveis.

4.4 CTD EM SOLUÇÃO: SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS

4.3.1 Reação R_{1D}

A degradação da CTD foi realizada conforme as condições reacionais descritas no item 3.2.1. A reação foi acompanhada com placas de *CCD* utilizando os padrões de *CTD-USP* e *CCA-USP* para comparação. Após um dia de reação as análises de *CCD* revelaram a existência de quatro manchas, ou seja, quatro compostos estavam presentes no meio reacional, Figura 27.

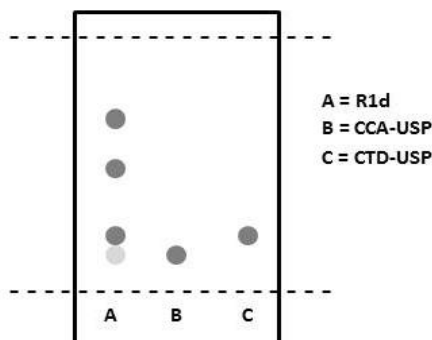


Figura 27 - Representação gráfica da placa de CCD da síntese R_{1D}.
Fonte: Do autor

A primeira mancha pouco intensa é atribuída ao CCA ($R_f = 0,12$), outra bem intensa correspondente à CTD ($R_f = 0,14$) residual que ainda não havia reagido e outras duas manchas correspondentes a dois compostos distintos da CTD e do CCA, designados X_1 ($R_f = 0,51$) e X_2 ($R_f = 0,74$). Como estes compostos desconhecidos exibiam uma menor afinidade pela fase estacionária polar de sílica e maior afinidade pela fase móvel predominantemente apolar, podia-se inferir que os mesmos apresentavam estruturas moleculares mais apolares em relação à CTD e o CCA. Esta menor polaridade presumida, poderia acarretar, conseqüentemente, numa menor solubilidade destes compostos desconhecidos em solventes polares. Intuitivamente, se o meio reacional era altamente polar, pois era constituído por metanol e água, talvez fosse possível, com base na diferença de polaridade e de solubilidade destes compostos, obtê-los por cristalização fracionada. Uma vez que, possuindo uma menor solubilidade neste meio, estes compostos conseqüentemente seriam os primeiros a precipitar na forma de cristais deixando em solução a CTD e o CCA, que são muito solúveis neste meio. Apesar de haver uma diferença de polaridade e solubilidade entre X_1 e X_2 , tal processo deveria ser periodicamente monitorado por placas de CCD, pois os cristais de X_2 poderiam ser contaminados pelos de X_1 , uma vez que a coprecipitação é sempre possível quando se tem dois solutos com solubilidades parecidas. Lograr êxito nesta etapa seria absolutamente importante, pois a cristalização fracionada evitaria o uso de cromatografia em coluna de separação, que é uma técnica muito eficiente para esta finalidade, mas que demandaria um tempo de execução e um gasto de solventes consideráveis. A cristalização fracionada de ambos os compostos foi executada com sucesso

conforme descrito em 3.2.1.2. Em posse dos cristais de X_1 e X_2 foi possível fazer a sua caracterização estrutural inequívoca por meio de *IV-RTA*, *RMN-¹³C* e *DRXM*, revelando que X_2 correspondia ao éster metílico do CCA, composto **(8)**, Figura 28, e X_1 ao éter metílico da CTD, composto **(3)**.

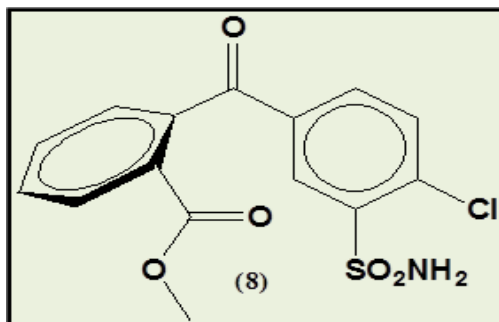


Figura 28 - Esquema químico do éster metílico de CCA **(8)**.
Fonte: Do autor

O éster metílico do CCA é um composto inédito, cuja preparação e caracterização estão sendo apresentadas pela primeira vez neste trabalho. O éter metílico da CTD já havia sido relatado e sintetizado de forma distinta à apresentada no presente trabalho e não possuía até o momento nenhuma estrutura cristalina reportada e/ou elucidada por *DRXP/DRXM*. Além disso, é necessário ressaltar que a formação destes dois derivados metílicos evidencia o fato de que o metanol não atuou somente como solvente da reação, mas, principalmente, como reagente.

4.4.2 ÉSTER METÍLICO DE CCA **(8)**

Nesta seção seguem os resultados que permitiram corroborar a estrutura molecular e elucidar a estrutura cristalina do éster metílico de CCA, composto **(8)**, com base em cristalografia de raios X, espectroscopia vibracional e ressonância magnética nuclear:

4.4.2.1 Difração de raios x por monocristal (DRXM)

Monocristais incolores de **(8)** adequados para medidas de DRXM foram obtidos conforme descrito na seção 3. Um estudo cristalográfico foi realizado o que permitiu elucidar a sua estrutura cristalina e supramolecular. A Figura 29 apresenta uma representação ORTEP da estrutura e da geometria intramolecular da forma I de **(8)**.

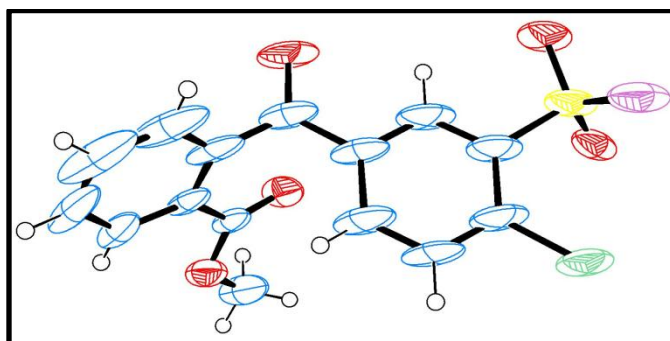


Figura 29 - Esquema ORTEP de **(8)** com elipsóides a 50% de probabilidade.
Fonte: Do autor

Embora os dados experimentais tenham possibilitado a resolução da estrutura de forma a confirmar a estrutura molecular de **(8)**, o mesmo não pode ser afirmado quanto a sua estrutura cristalográfica. Durante os procedimento de resolução e refinamento da estrutura, dois modelos de refinamentos foram encontrados, ambos com baixa qualidade estatística para **(8)**, Quadro 7.

Quadro 7 - Dados cristalográficos da forma I de **(8)**.

Dados	(8) Supercela	(8) Subcela
Fórmula Empírica	C ₁₅ H ₁₂ N O ₅ S Cl	C ₁₄ H ₁₀ N O ₅ S Cl
Peso Molecular	353,46	353,46
T(K)	150	150
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
a(Å)	7.650	7.650
b(Å)	16.819	8.008
c(Å)	24.233	13.363
α (°)	78.98	110.83
β (°)	88.39	84.58

(Continua)

		(Conclusão)
$\gamma(^{\circ})$	79.01	83.03
$V(\text{\AA}^3)$	3004.2	751.1
Z	8	2
Dens. Calculada (Mg/m ³)	1.564	1.564
Coef. de absorção	0.416	0.419
F(000)	1408	364
Intervalo de θ ($^{\circ}$)	1.649 to 25.160	1.649 to 25.144
Intervalo de Índices de Miller	$-9 \leq h \leq 9, -20 \leq k \leq 19, -28 \leq l \leq 28$	$-9 \leq h \leq 9, -9 \leq k \leq 9, -15 \leq l \leq 15$
N $^{\circ}$ de reflexões coletadas	35686	8889
N $^{\circ}$ de reflexões independentes	10541 [R(int) = 0.0445]	2601 [R(int) = 0.0372]
Completeza(%)	97.0	95.5
Dados/Restrições/Parâmetros	10541 / 0 / 833	2601 / 0 / 208
GOF em F ²	1.228	1.099
Índices R ($l > 2\sigma(l)$)	R1 = 0.0834, wR2 = 0.1991	R1 = 0.0943, wR2 = 0.2032
Índices R (dados completos)	R1 = 0.0977, wR2 = 0.2051	R1 = 0.1109, wR2 = 0.2134
Picos e vales mais intensos (e. \AA^{-3})	0.847 e -0.942	0.375 e -0.877

No primeiro procedimento a estrutura foi refinada com célula encontrada no pré-experimento ainda com o cristal no difratômetro (supercela). Entretanto, diante das quatro moléculas na unidade assimétrica da supercela triclínica e da notória pseudo-simetria translacional ao longo da direção [011], uma subcela relacionada à supercela pela matriz, expressa na Figura 30, também permitiu a resolução e o refinamento da estrutura. Entretanto, o refinamento continuou com baixa qualidade.

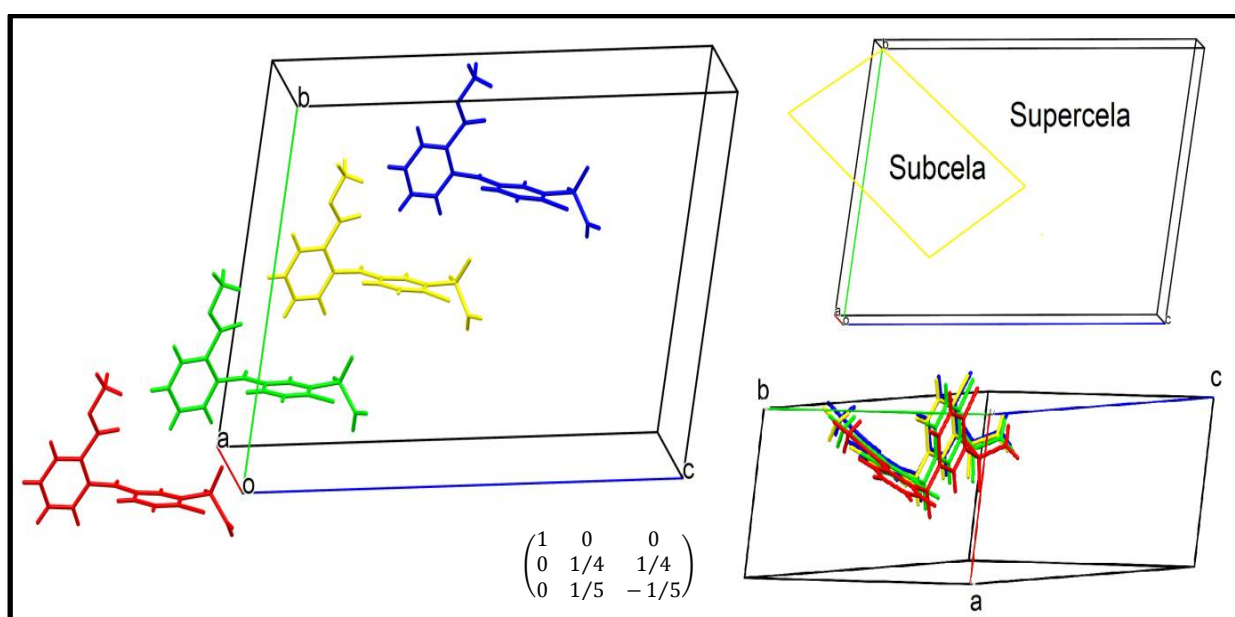


Figura 30 - Supercela, matriz de transformação e subcela de (8).

Fonte: Do autor

Diante dos resultados preliminares para o cristal da forma I de **(8)**, cogita-se que o mesmo trata-se de uma estrutura cristalina incomensurável do tipo modulada. Um estudo cristalográfico futuro desta estrutura cristalina será realizado em várias temperaturas de forma a responder se esta pode ser ou não uma estrutura modulada.

4.4.2.2 Difração de raios x por pó (DRXP)

O difratograma de raios X por pó experimental de uma amostra policristalina de **(8)** foi comparado ao difratograma simulado a partir da estrutura determinada por difração de monocristal (supercela). Nota-se que os padrões de difração, Figura 31, se ajustam com boa concordância, o que comprova a pureza da amostra policristalina de **(8)** obtida com a síntese R_{1d} .

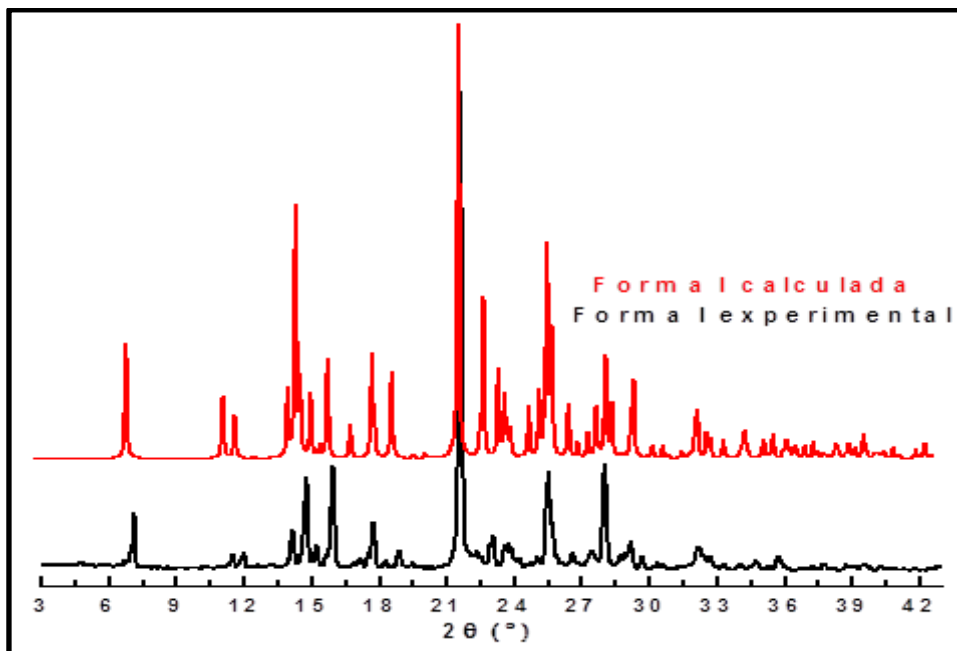


Figura 31 - DRXPs sobrepostos de **(8)** calculado com o experimental.
Fonte: Do autor

4.4.2.3 Espectroscopia e absorção no infravermelho (IV-RTA)

O espectro de *IV-RTA* de **(8)** foi coletado seguindo o procedimento conforme descrito na seção 3.1.4. Comparando o mesmo com o espectro da CTD I, que foi o material de partida, notam-se diferenças marcantes entre ambos, Figura 32, e, principalmente, a presença de bandas de absorção bem características de um composto com o esqueleto químico de **(8)**.

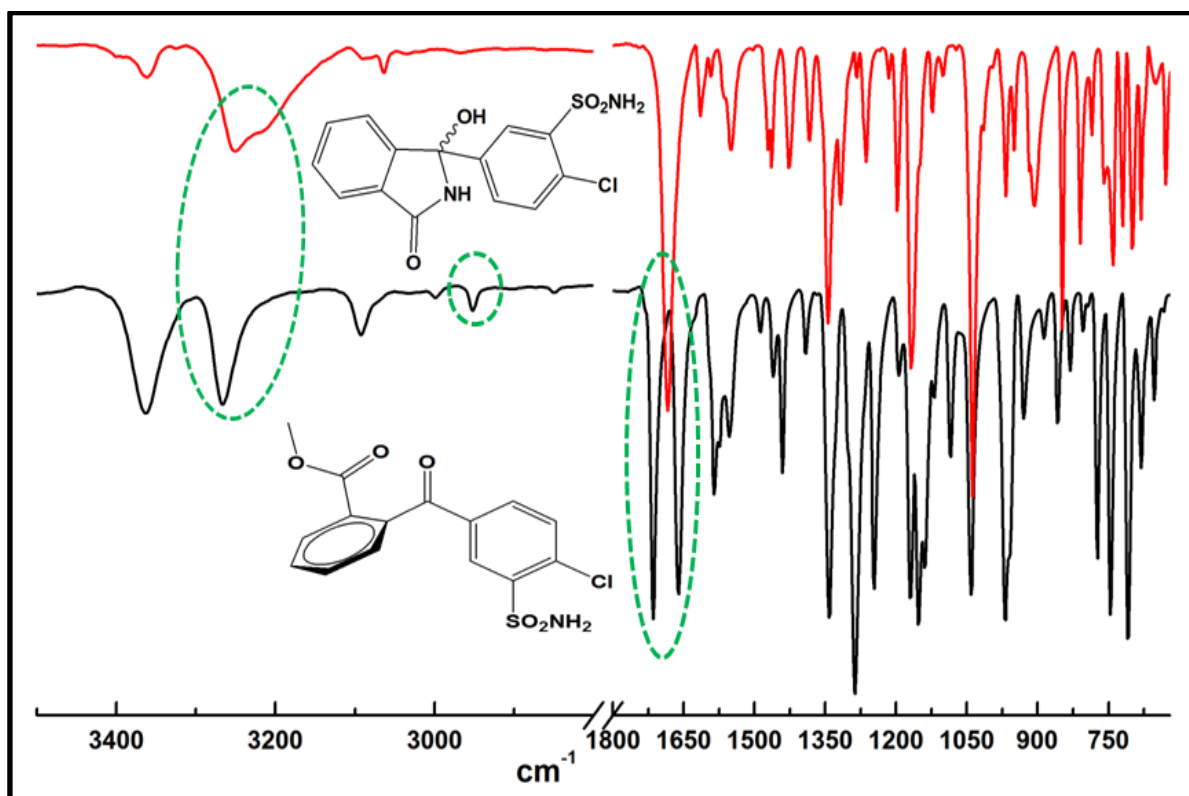


Figura 32 - *IV-RTA* de **(8)** comparado com o *IV-RTA* da CTD I.
Fonte: Do autor

Pela análise da Figura 32 percebe-se que as principais diferenças entre os dois espectros se encontram na região de 3300-3200 cm^{-1} , 2951 cm^{-1} e na região de absorção das bandas de carbonila, 1845-1660 cm^{-1} . Diferenças estas que são oriundas das modificações químicas que a CTD sofre ao se converter em **(8)**. Com esta reação a CTD acaba perdendo a sua porção amida, a qual se converte na função éster, e a sua subunidade álcool, a qual se converte em um grupo cetona.

Para a CTD I a banda referente à deformação axial de *O-H* aparece em 3251,9 cm^{-1} e a banda de deformação axial de *N-H* de lactama como um ombro em 3215,3 cm^{-1} . Analisando o espectro do éster de CCA nesta região, 3300-3200 cm^{-1} , nota-se que

ele, como era de se esperar, apresenta somente a banda referente à deformação axial de *N-H* da porção sulfonamida em $3266,2\text{ cm}^{-1}$ e não apresenta a outra banda de deformação axial de *O-H*, uma vez que este grupo não existe mais na sua estrutura molecular, pois foi convertido em um grupo éster. A banda referente à deformação axial da ligação $C_{sp^3}-H$ em 2951 cm^{-1} é uma das mais características do éster, pois a CTD não possui nenhum átomo de carbono deste tipo. A banda referente à deformação axial da ligação $C=O$ da única carbonila da CTD I aparece em $1683,9\text{ cm}^{-1}$ e ao analisar o espectro do éster de CCA nesta região, $1845-1660\text{ cm}^{-1}$, nota-se que ele, também como era de se esperar, apresentou duas bandas referentes à deformação axial da ligação $C=O$ das duas carbonilas que possui, a carbonila da porção éster que apareceu em $1714,5\text{ cm}^{-1}$ e a carbonila cetônica que apareceu em $1660,9\text{ cm}^{-1}$.

4.4.2.4 Ressonância magnética nuclear ($RMN-^{13}C$)

Os dados de $RMN-^{13}C$ foram coletados para **(8)** seguindo o procedimento descrito em 3.2.4. Os deslocamentos químicos foram devidamente atribuídos, Figura 33, e estão apresentados no Quadro 8:

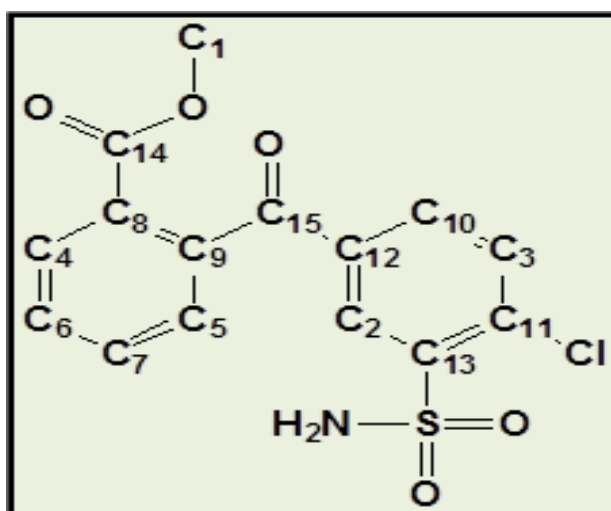


Figura 33 - Átomos de C de **(8)** numerados conforme atribuição no Quadro 8.
Fonte: Do autor

No Quadro 8 é possível notar a presença de quinze átomos de carbono o que indica que houve uma modificação molecular na CTD:

Quadro 8 - Deslocamentos químicos (δ , ppm) de **(8)**.

Éster metílico de CCA (8)	δ (ppm)
C₁	52,9
C₂	128,1
C₃	128,7
C₄	129,1
C₅	130,4
C₆	131,0
C₇	132,8
C₈	133,6
C₉	133,7
C₁₀	135,8
C₁₁	135,9
C₁₂	140,7
C₁₃	141,9
C₁₄	166,2
C₁₅	194,9

4.4.2.5 Forma II de **(8)**

Algumas recristalizações de **(8)** foram feitas nos solventes tetrahydrofurano (THF) e clorofórmio e revelaram que uma nova forma cristalina foi obtida, conforme pode ser visualizado pelos resultados de *DRXP*, Figura 34.

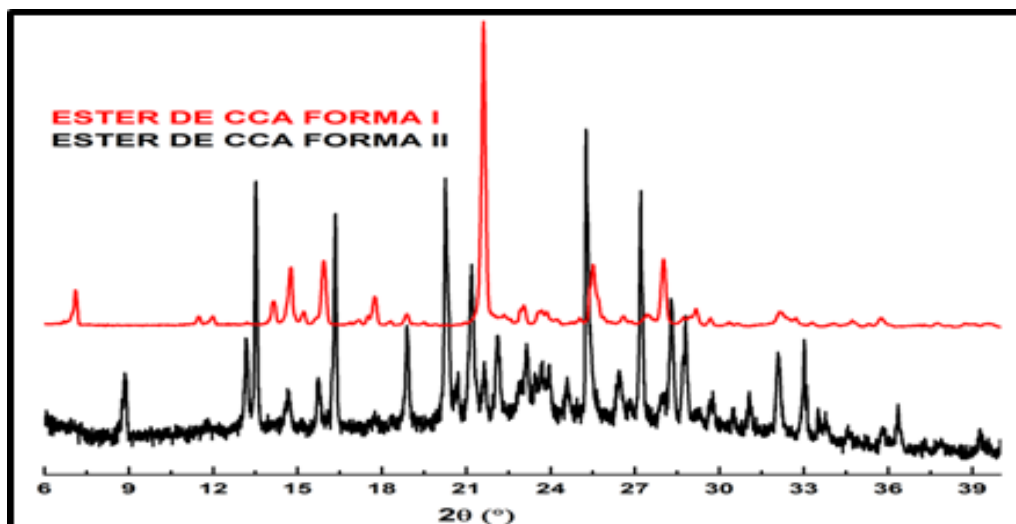


Figura 34 - Padrões de DRXP sobrepostos das Formas I e II de **(8)**.
Fonte: Do autor

Analisando os difratogramas sobrepostos, percebe-se que uma nova fase cristalina de **(8)** foi obtida, designada forma II. Alguns picos referentes à forma I estão presentes, o que indica que a amostra não é totalmente monofásica do ponto de vista cristalino. Apesar de a forma II ser a predominante, até o momento nenhum monocristal adequado foi obtido para análise de *DRXM*. Neste sentido, recristalizações estão sendo otimizadas no intuito de obtê-los, o que possibilitará o conhecimento da sua estrutura cristalina supramolecular. Estes resultados inéditos obtidos para este composto serão compilados e futuramente divulgados na forma de artigo.

4.4.3 Éter metílico de CTD (**3**)

Nesta seção seguem os resultados que estão permitindo elucidar a estrutura molecular do éter metílico de CTD, composto **(3)**, com base nas técnicas de espectroscopia vibracional e ressonância magnética nuclear:

4.4.3.1 Espectroscopia e absorção no infravermelho (*IV-RTA*)

O espectro de *IV-RTA* do éter metílico de CTD foi coletado seguindo o procedimento conforme descrito na seção 3. Comparando o mesmo com o espectro da CTD I, que foi o material de partida, notam-se diferenças marcantes entre ambos, Figura 35, e, principalmente, a presença de bandas de absorção bem características de um composto com o esqueleto químico do éter metílico de CTD.

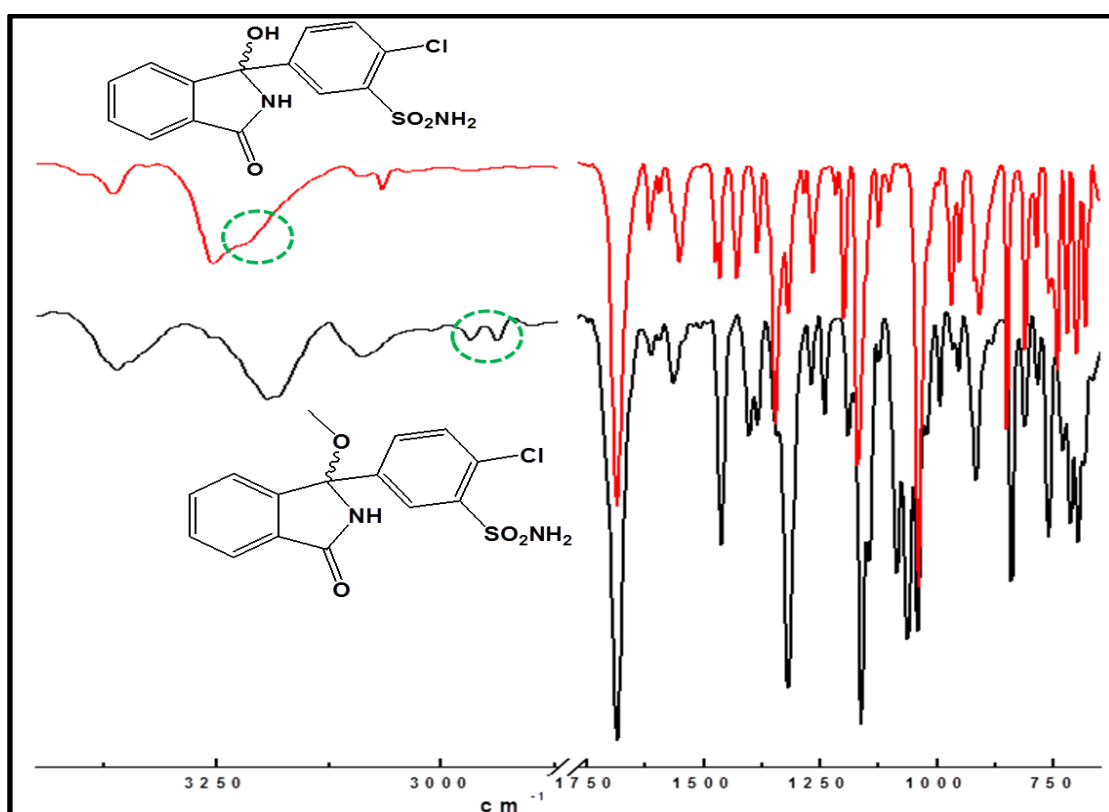


Figura 35 - *IV-RTA* de **(3)** comparado com o espectro de *IV-RTA* da CTD I.
Fonte: Do autor

A substituição do grupo $-OH$ (*hidroxila*) pelo grupo $-OCH_3$ (*metoxila*) é a única diferença estrutural entre a CTD e seu éter metílico, sendo esta a fonte das principais diferenças espectroscópicas entre ambos. Na Figura 39, se encontram em destaque as duas regiões de seus espectros que indicam tais diferenças. No espectro da CTD, a região em destaque é a banda de deformação axial da ligação $O-H$ em $3251,9\text{ cm}^{-1}$, a qual possui um ombro referente à banda de deformação axial da

ligação *N-H* da lactama em $3215,3\text{ cm}^{-1}$. No espectro de **(3)**, nota-se somente uma banda referente à deformação axial da ligação *N-H* da lactama em $3192,2\text{ cm}^{-1}$, pois a banda de deformação axial da ligação *O-H* obviamente não apareceu, uma vez que o grupo hidroxila foi substituído pela metoxila. A segunda região em destaque corresponde às bandas de deformação axial assimétrica e simétrica da ligação $C_{sp^3}-H$ em $2967,1\text{ cm}^{-1}$ e $2940,2\text{ cm}^{-1}$, que comprovam a presença da metoxila e corroboram a estrutura de **(3)**.

4.4.3.2 Ressonância magnética nuclear ($RMN-^{13}C$)

Os dados de $RMN-^{13}C$ foram coletados para o éter metílico de CTD seguindo o procedimento descrito em. Os deslocamentos químicos foram devidamente atribuídos, Figura 36, estão apresentados no Quadro 9:

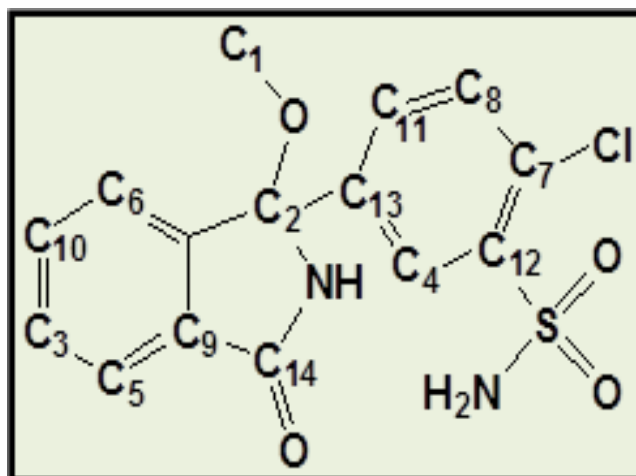


Figura 36 - Átomos de C de **(3)** numerados conforme atribuição no Quadro 9.
Fonte: Do autor

Quadro 9 - Deslocamentos químicos (δ , ppm) de **(3)**.
(Continua)

Éter metílico de CTD (3)	δ (ppm)
C ₁	51,2

C₂	92,4
C₃	126,4
C₄	127,3
C₅	128,0
C₆	128,4
C₇	129,0
C₈	129,7
C₉	131,4
C₁₀	132,7
C₁₁	140,2
C₁₂	141,4
C₁₃	173,9
C₁₄	166,15

(Conclusão)

4.4.3.3 Difração de raios x por pó (DRXP)

Analisando os difratogramas sobrepostos, Figura 37, nota-se que a amostra obtida trata-se de uma fase cristalina diferente em relação à CTD I, que foi o material de partida. Dentro do limite de detecção da *DRXP*, aparentemente nenhum pico intenso da CTD I é observado no difratograma de **(3)**. Infelizmente, até o momento nenhum monocristal adequado foi obtido para análise de *DRXM*.

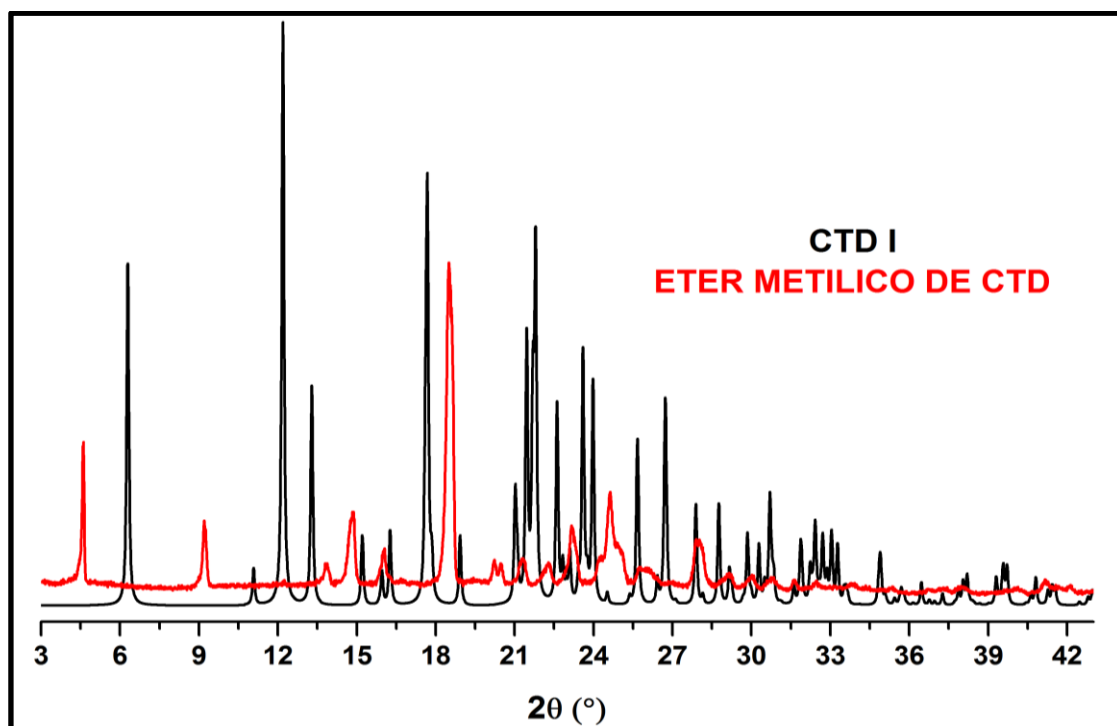


Figura 37 - Padrões de DRXP sobrepostos de (3) e CTD I.
Fonte: Do autor

4.4.4 Aspectos mecanísticos na formação de (8) e (3)

Entender a formação de (8) considerando os aspectos mecanísticos envolvidos na reação fica fácil, conforme explicação a seguir. No meio reacional, o éster metílico de CCA pode ter se formado diretamente a partir da CTD, por meio de uma reação de hidrólise, na qual sua porção álcool se converte em cetona provocando o rompimento do anel lactâmico que se converte em amida, seguida de uma reação de *AE* (*Adição-Eliminação*) no carbono acílico, na qual o grupo amino da porção amida é eliminado da molécula como cátion amônio e substituído pela metoxila, Figura 38.

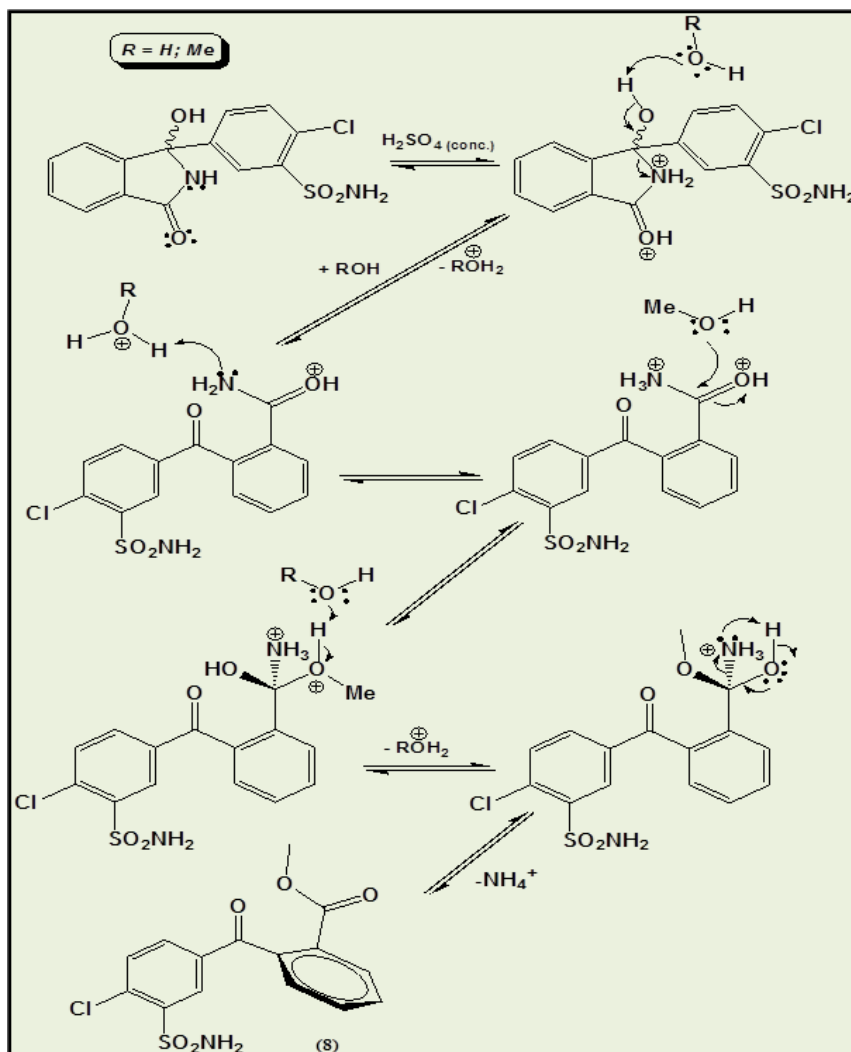


Figura 38 - Mecanismo reacional de formação de **(8)** a partir da CTD.
Fonte: Do autor

Outra possibilidade é a formação indireta a partir do CCA, pois o meio era propício para a ocorrência de uma reação de esterificação, via *AE*, como demonstrado na Figura 39. Isto pode justificar o fato de o CCA ser o composto minoritário, decorrente de sua conversão parcial no seu éster metílico.

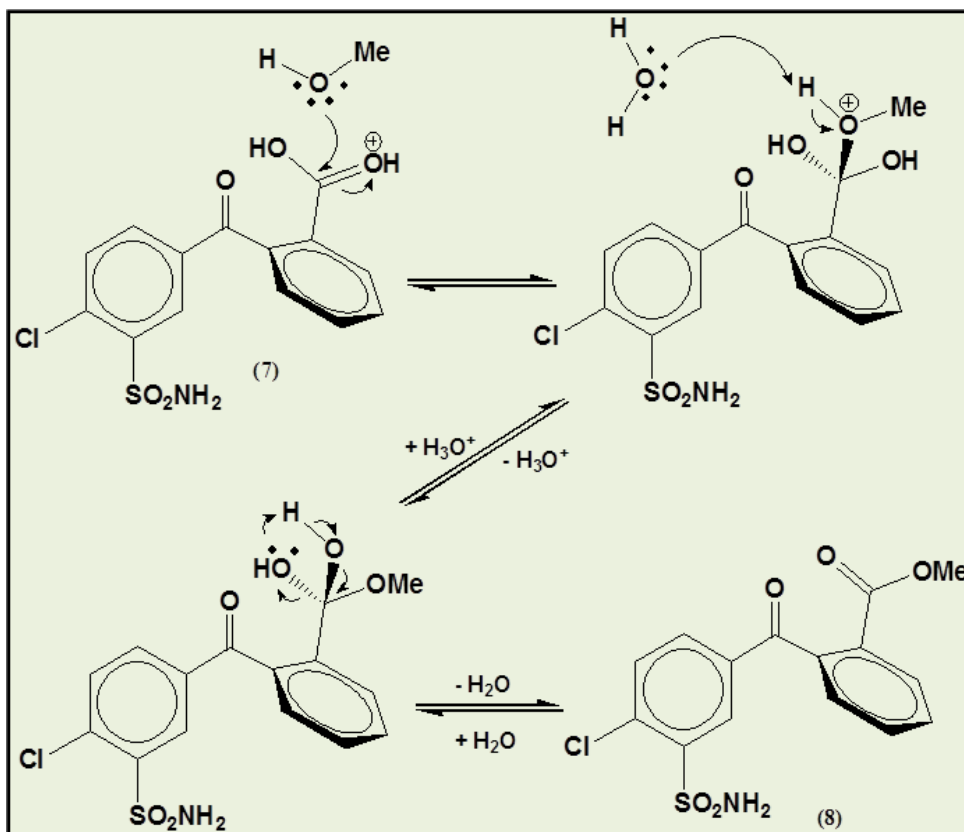


Figura 39 - Mecanismo de esterificação do CCA resultando em (8).
Fonte: Do autor

A proposta mecanística para a formação de (3) seguir é apresentada na Figura 40. A CTD por ser um substrato terciário que oferece bloqueio estérico ao ataque do nucleófilo e por formar consequentemente um carbocátion terciário estabilizado por ressonância reage preferencialmente via $\text{S}_{\text{N}}1$.

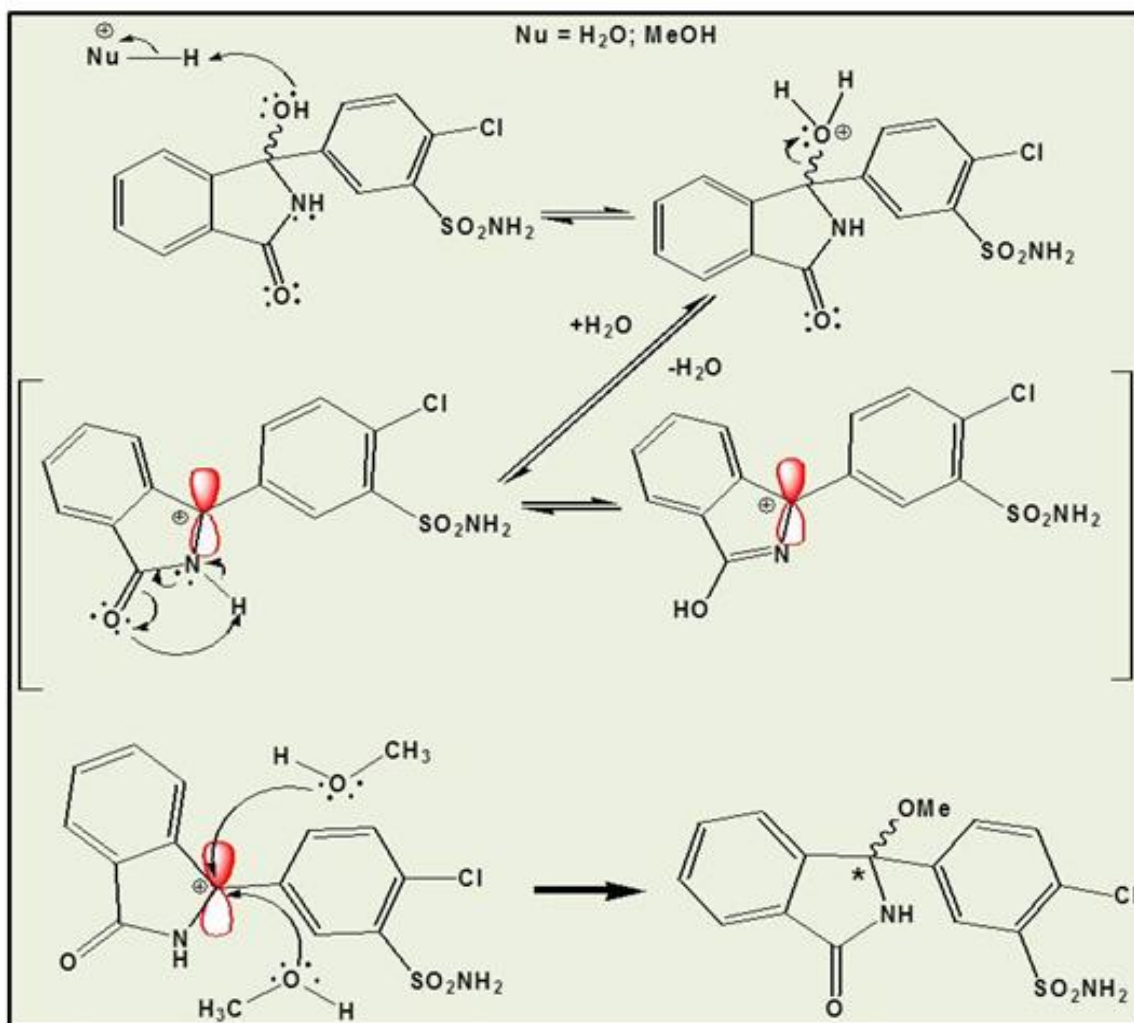


Figura 40 - Mecanismo reacional da formação de (3).

Fonte: Do autor

Inicialmente ocorre a solvólise da CTD, que consiste na clivagem de alguma porção do substrato promovida pelo solvente em que este também atua como nucleófilo. Nesta etapa a CTD tem a sua porção hidroxila abstraindo um próton do solvente (água ou metanol), que se encontra protonado pelo fato de o meio estar fortemente ácido, para então formar o carbocátion com a perda de uma molécula de água (ótimo grupo abandonador). Esta etapa de formação do intermediário carbocatiônico corresponde à etapa lenta e, portanto, determinante da velocidade da reação. Posteriormente ocorre o ataque nucleofílico do metanol no carbocátion e a subsequente formação do éter metílico. O carbocátion exibe uma estrutura trigonal plana e, portanto oferece igualmente as duas faces, a de baixo e a de cima, para o ataque do nucleófilo. Com isto, reações que ocorrem via S_N1 , envolvendo moléculas

quirais cujo carbono assimétrico é o que dá origem ao carbocátion (como é o caso da CTD), sempre resultam na formação de racematos, pois o ataque nucleofílico pelas duas faces ocorre com a mesma velocidade e é igualmente favorecido.

A ocorrência concomitante da formação de **(8)** e de **(3)**, por dois mecanismos reacionais distintos, só é possível se considerarmos que estes quatro compostos (CTD, CCA, **8** e **3**) entraram em equilíbrio e os fatores que poderiam favorecer a formação exclusiva de **(8)** e de **(3)** deveriam ser pensados criteriosamente. Intuitivamente, poderia se pensar que o processo de formação de **(8)** demandasse mais energia, pois se tratava de uma quebra do anel lactâmico, enquanto que a formação do intermediário carbocatiônico ocorre, segundo Severin, até mesmo em água pura a 25°C, por ser muito estável conforme explicado na seção 1.6. Portanto, promoveu-se a reação em tempos de duração e temperatura inferiores e superiores ao inicialmente realizado, de forma a variar a quantidade de energia cedida ao meio e verificar se isto influenciava nos resultados.

4.4.5 Reação R_{6H}

Analisando os resultados obtidos pela técnica de CCD, foi possível verificar a existência de somente dois compostos: CTD e seu éter metílico, Figura 41.

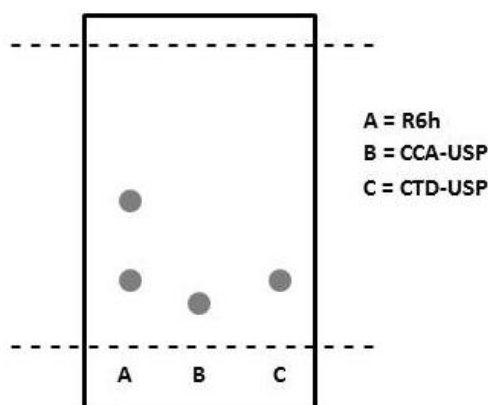


Figura 41 - Representação gráfica placa de CCD da síntese R_{6H}.
Fonte: Do autor

Estes resultados corroboraram a intuição descrita no último parágrafo da seção anterior, pois com menor temperatura e tempo de reação, o único processo que ocorreu foi o de formação do éter metílico de CTD, pois o processo de formação do éster metílico de CCA demanda maior energia. Além disso, mesmo esta não sendo uma reação quantitativa, esta metodologia acaba se tornando o processo mais rápido de se obter exclusivamente este composto, o qual pode ser cristalizado segundo item **3.2.1.2** e a CTD residual pode ser posteriormente recuperada.

4.4.6 Reação R_{5D}

Diferentemente da reação anterior, a reação feita com cinco dias revelou somente a presença do éster metílico de CCA, conforme resultado de *CCD*, Figura 42.

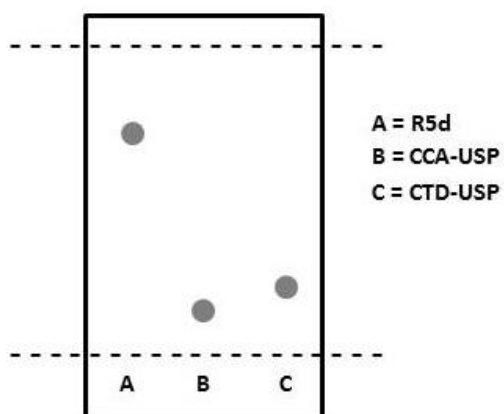


Figura 42 - Representação gráfica placa de CCD da síntese R_{5D}.
Fonte: Do autor

Este resultado mostra que a CTD foi totalmente degradada se convertendo exclusivamente no derivado metilado de CCA e corroborou a intuição descrita no item **4.3.5** mostrando que este processo ocorre preferencialmente em condições reacionais mais energéticas. Logo, caso o objetivo seja preparar somente este composto, esta metodologia pode ser mais vantajosa, pois evita o uso de

cristalização fracionada e permite a máxima obtenção do produto, no entanto ela é cerca de cinco vezes mais dispendiosa em energia que R_{1D} .

Outra vantagem desta metodologia é que ela poderia ser usada para produzir o CCA por meio da hidrólise do seu éster. Neste caso o CCA seria obtido em duas etapas: na primeira a CTD se converte totalmente no éster; e, na segunda este éster poderia ser hidrolisado para formar o CCA. No entanto, se observarmos criteriosamente as reações acima, a formação do CCA só não ocorreu pelo fato de o metanol estar presente no meio e em maior quantidade que a água. Logo, se a degradação da CTD fosse feita exclusivamente em água ela formaria somente o CCA, pois o metanol não mais estaria presente no meio para competir com a água, que seria o único nucleófilo disponível.

4.4.7 Reação R_{2D} : a síntese quantitativa do CCA (7)

O procedimento foi executado conforme descrito no item 3.2.3. Os resultados de CCD revelaram que somente o CCA estava presente ao final da reação, Figura 43.

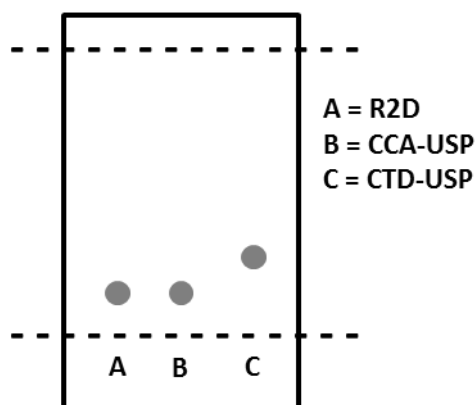


Figura 43 - Representação gráfica placa de CCD da síntese R_{2D} .
Fonte: Do autor

Este resultado foi bastante satisfatório, pois mostra que (7) pode ser quantitativamente obtido a partir da CTD. Além disso, esta metodologia reúne todas

as boas características que uma síntese química pode ter, pois é simples e de fácil execução, usa um solvente (água) barato e inócuo, é consideravelmente rápida, possui uma única etapa, promove a conversão total dos reagentes em um único produto desejado que tenha alto valor agregado. Atualmente 10mg de CCA está cotado na USP em 671,00 dólares enquanto que 10mg de CTD está cotada em 10,75 dólares. A reação que resulta na sua formação ocorre por meio de uma reação de hidrólise seguida de uma reação de *AE* no carbono acílico. Na etapa de hidrólise, a porção álcool se converte em cetona provocando o rompimento do anel lactâmico que se converte em amida. Na etapa de *AE*, uma molécula de água promove um ataque nucleofílico no carbono acílico e o grupo amino da porção amida é eliminado como cátion amônio. A seguir é apresentada uma proposta de mecanismo reacional, Figura 44, que leva à sua formação:

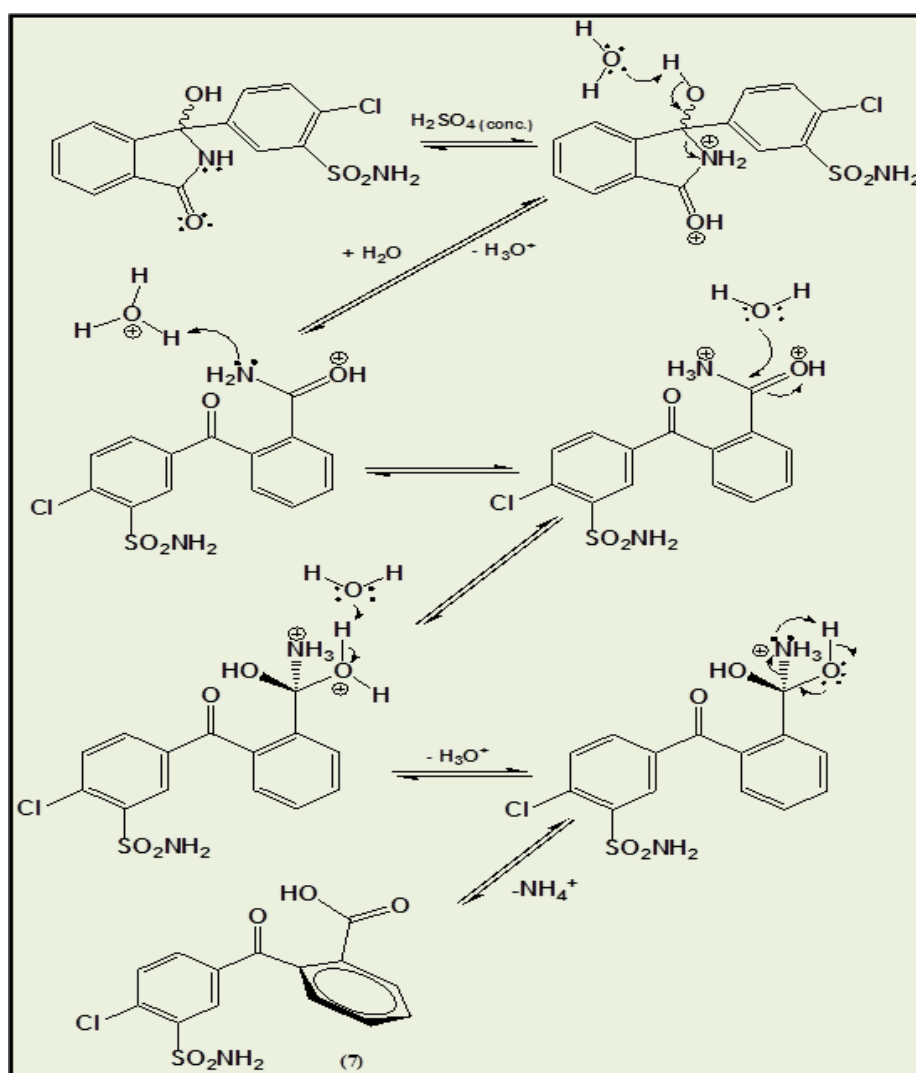


Figura 44 - Mecanismo reacional da formação de (7).

Fonte: Do autor

4.4.7.1 Formas cristalinas do CCA

A Figura 45 mostra a representação da geometria intramolecular dos polimorfos I e II do CCA.

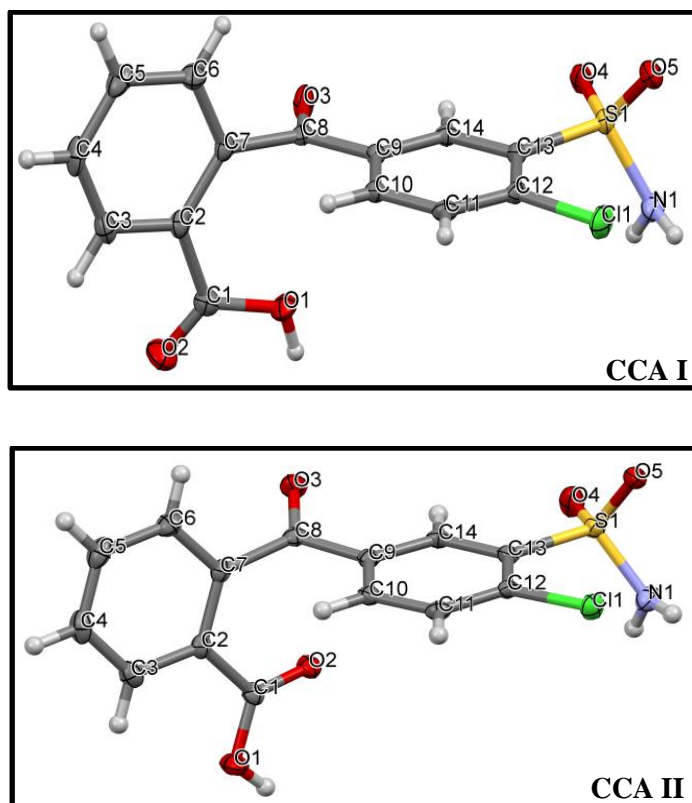


Figura 45 - Estrutura intramolecular do CCA I e II.
Fonte: Do autor

As principais diferenças conformacionais entre o CCA I e II são os diferentes ângulos de torção entre os dois anéis aromáticos e o giro do grupo carboxílico. A Figura 46 mostra a representação gráfica da geometria intramolecular dos dois polimorfos sobrepostos, o que permite ilustrar essas diferenças.

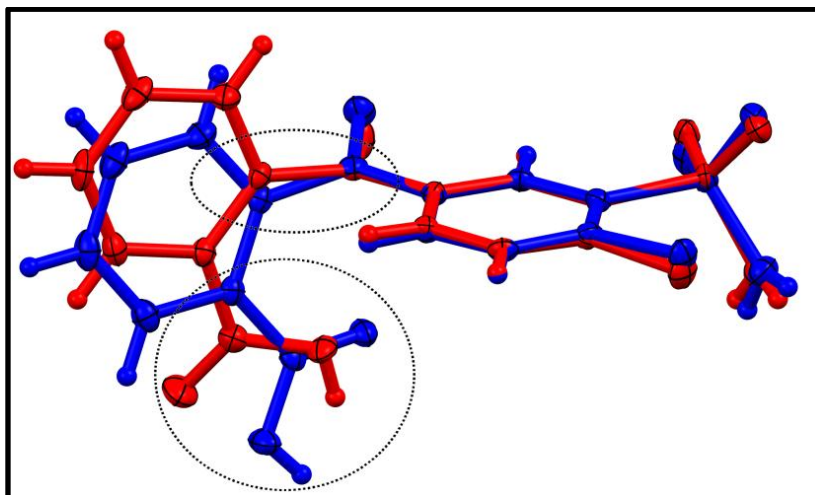


Figura 46 - Confôrmeros do CCA: vermelho-CCA I e azul-CCA II.
Fonte: Do autor

Estão presentes três fortes interações de hidrogênio intermoleculares que contribuem para a estabilização do empacotamento cristalino do CCA forma I, Quadro 10. Destas três interações, uma das mais fortes é a entre os grupos carboxílicos de duas moléculas adjacentes caracterizando o dímero supramolecular, bastante comum no estado sólido. Este dímero forma um anel supramolecular $R_2^2(8)$ cujas cadeias se propagam lateralmente ao longo da direção [222]. Existem também duas interações clássicas envolvendo os átomos de hidrogênio do grupo amino da porção sulfonamida com o átomo de oxigênio da cetona de uma molécula vizinha e com um dos átomos de oxigênio do grupo sulfonamida de outra molécula adjacente. Esta interação se propaga em “zig-zag” ao longo da estrutura cristalina de CCA I formando um arranjo supramolecular bidimensional paralelo ao plano (10-1), Figura 47. Nesta Figura temos operador de simetria α : $-x+3/2, y+1/2, -z+3/2$; Operador de simetria β : $x, y+1, z$; Operador de simetria γ : $-x+1, -y+1, -z+1$. E no Quadro 10 os descritores denotam D=doador de H; A=aceptor de H. Operador de simetria α : $-x+3/2, y+1/2, -z+3/2$; Operador de simetria β : $x, y+1, z$; Operador de simetria γ : $-x+1, -y+1, -z+1$.

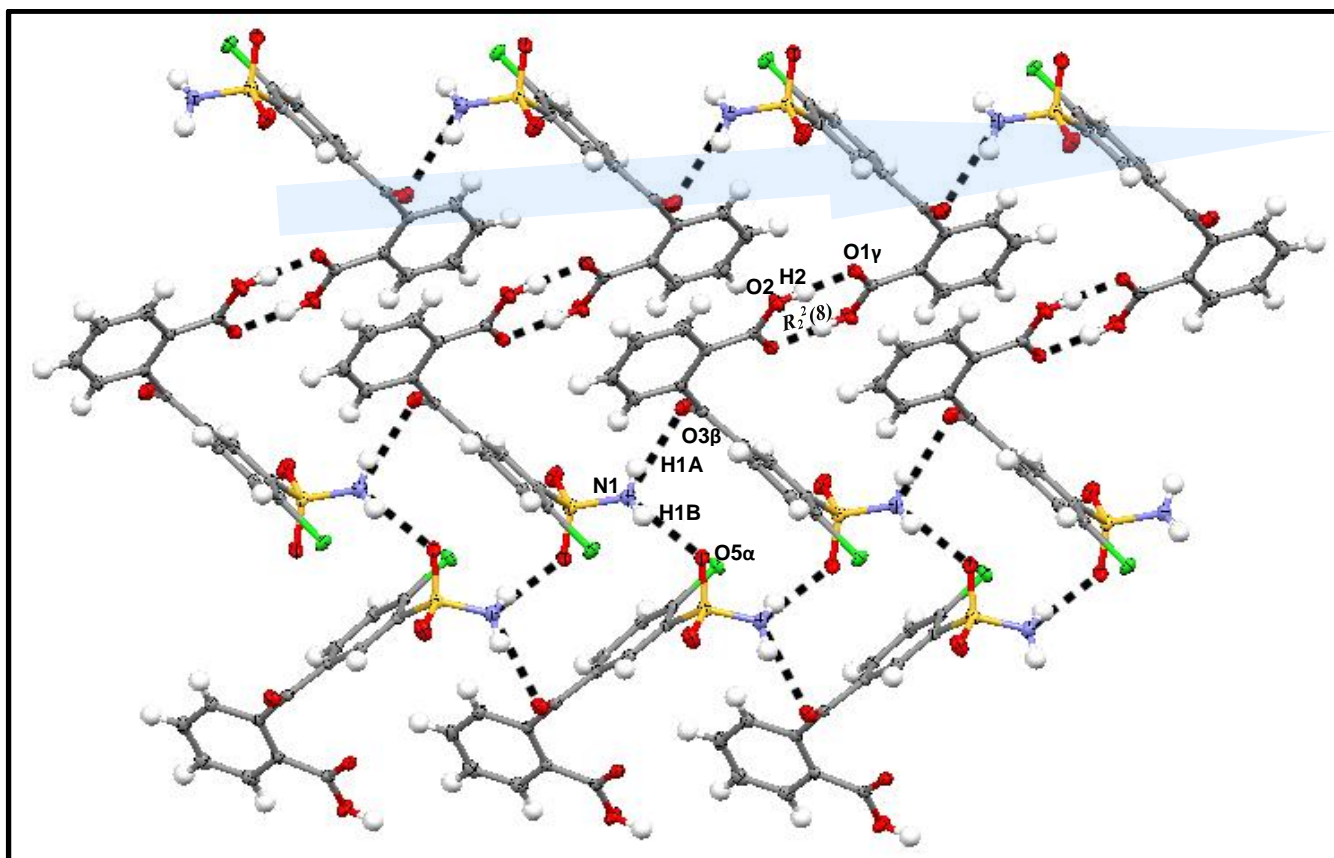


Figura 47 - Empacotamento cristalino parcial do CCA I.
Fonte: Do autor

Quadro 10 - Interações de hidrogênio encontradas para o CCA I.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
N1-H1A	0,824	2,175	162,20	2,970	O5 α
N1-H1B	0,841	2,209	151,35	2,974	O3 β
O2-H2	0,930	1,696	178,31	2,626	O1 γ

Na arquitetura supramolecular do CCA II, assim como no CCA I, existem três interações intermoleculares que estabilizam o seu empacotamento cristalino, Quadro 11. As três interações de hidrogênio existentes no empacotamento de CCA II possibilitaram a formação de um arranjo bidimensional supramolecular que se propaga paralelamente ao plano (001), Figura 48. Nesta Figura temos operador de simetria α : $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$; operador de simetria β : $-x+3/2, y-1/2, -z+1/2$; operador de simetria γ : $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$.

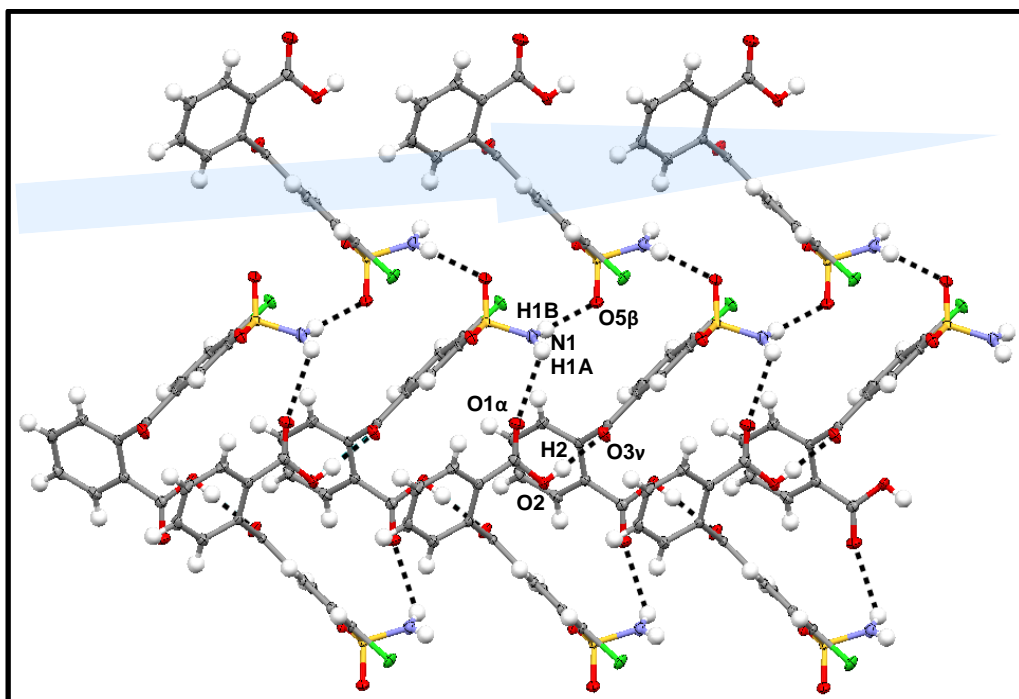


Figura 48 - Empacotamento cristalino parcial do CCA II.
Fonte: Do autor

No Quadro 11 temos D=doador de H; A=aceptor de H. Operador de simetria α : $x+1/2, y-1/2, -z+1/2$; Operador de simetria β : $-x+3/2, y-1/2, -z+1/2$; Operador de simetria γ : $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$.

Quadro 11 - Interações de hidrogênio encontradas para o CCA II.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	\angle DHA	d(D..A)	A
N1-H1A	0.860	2.510	112.15	2.944	O1 α
N1-H1B	0.860	2.383	162.83	3.215	O5 β
O2-H2	0.820	1.854	175.18	2.672	O3 γ

Diferentemente do CCA I, é interessante notar que o CCA II não forma o dímero supramolecular entre os seus grupos carboxílicos, o que pode ser explicado pelas diferenças conformacionais deste grupo nos dois polimorfos, como pôde ser visualizado na Figura 45.

4.4.7.2 CCA Forma I pura

Se por um lado a síntese R_{2D} garantiu a pureza química do CCA, por outro, ela não permitiu que este fosse obtido com a mesma pureza cristalina. Analisando a Figura 49, nota-se que assim como o padrão de referência *USP*, o pó da síntese R_{2D} apresenta as duas formas cristalinas do CCA.

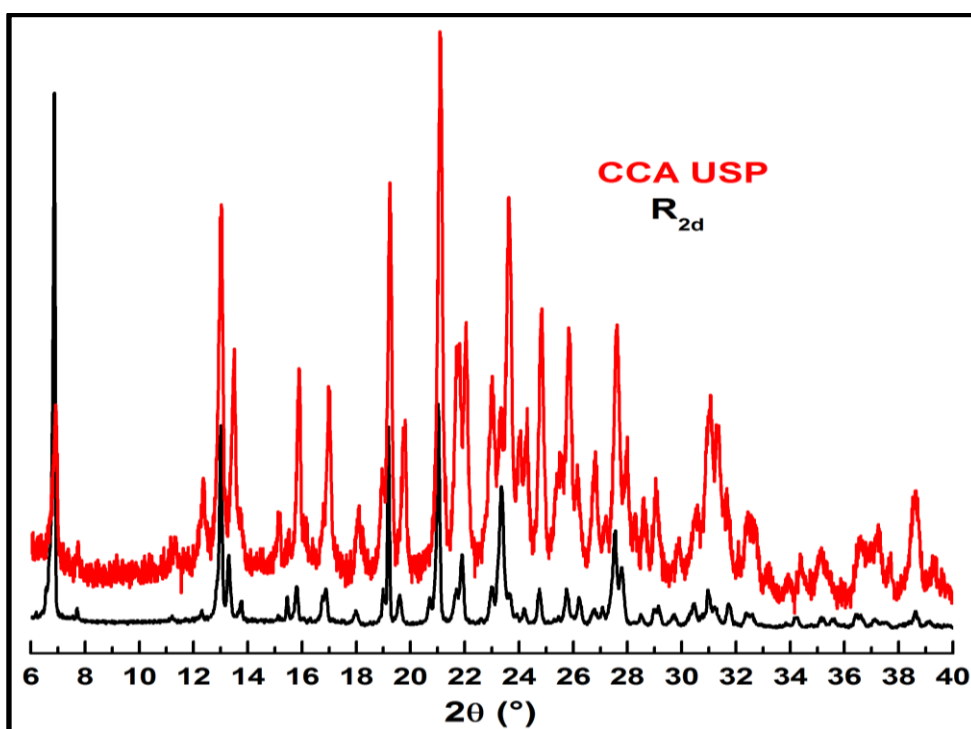


Figura 49 - DRXPs sobrepostos da amostra da síntese R_{2D} com CCA-USP.
Fonte: Do autor

O próximo desafio, portanto, seria obter separadamente os dois polimorfos do CCA e isto foi possível, por enquanto somente para a forma I, utilizando a técnica da cristalização por semente conforme descrita em 3.2.3.1, Figura 50.

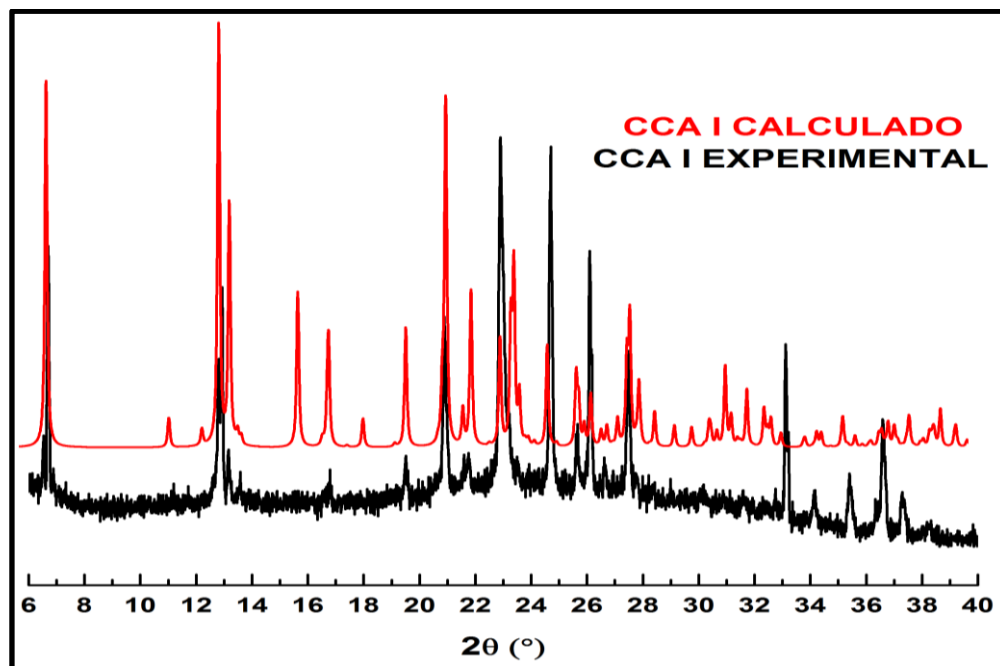


Figura 50 - DRXPs sobrepostos do CCA I experimental com o calculado.
Fonte: Do autor

A Figura 51 mostra o espectro de *IV-RTA* da forma I sobreposto com o do padrão de referência *USP*, o qual consiste em uma mistura das formas I e II:

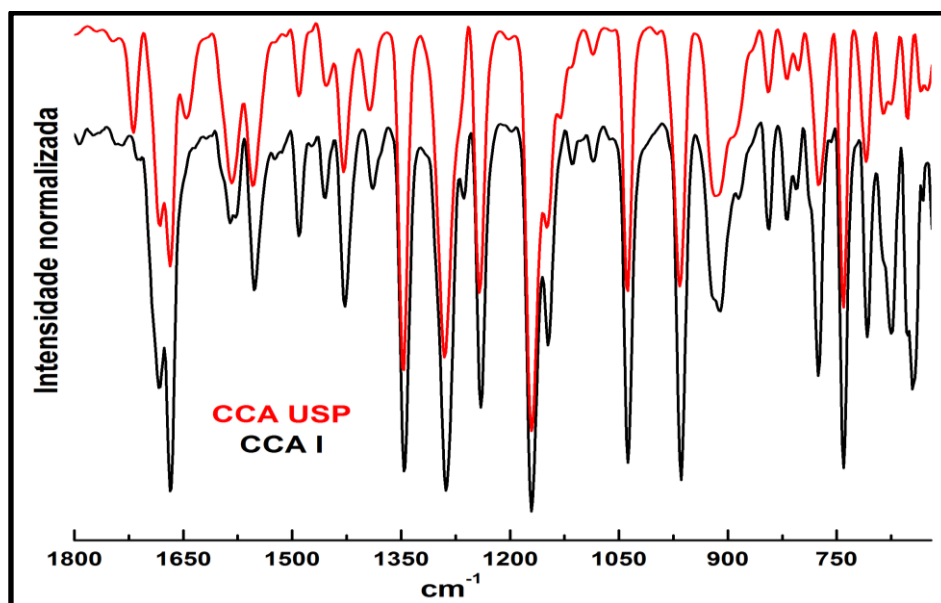


Figura 51 - Espectros *IV-RTA* sobrepostos de CCA I e CCA-USP.
Fonte: Do autor

Nota-se que a principal diferença entre os dois espectros se encontra na região da absorção das carbonilas na faixa de $1775\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$. Baseado na sobreposição dos espectros nota-se que as duas bandas de carbonila centrais podem ser atribuídas ao CCA I, considerando que estas se ajustaram perfeitamente às bandas de carbonila da forma I pura. Portanto, as duas bandas de carbonila da extremidade podem ser atribuídas à forma II.

Analisando a estrutura molecular do CCA, Figura 16 composto **(7)**, nota-se a presença de duas carbonilas quimicamente diferentes, uma referente à porção cetona e a outra pertencente à porção carboxila. A carbonila da porção carboxila por sofrer um encurtamento da ligação, devido ao efeito indutivo de retirada de densidade eletrônica exercido pelo átomo de oxigênio vizinho, absorve em frequências maiores em relação à carbonila de cetonas, que no caso do CCA, que é um ácido benzofenônico, pode ter o seu comprimento de ligação levemente aumentado devido ao efeito de conjugação com os dois anéis aromáticos vizinhos. Neste sentido as bandas que aparecem em 1646 cm^{-1} e 1668 cm^{-1} , podem ser atribuídas à carbonila de cetona dos polimorfos II e I, respectivamente. Da mesma forma, as bandas que aparecem em 1718 cm^{-1} e 1683 cm^{-1} podem ser atribuídas à carbonila da porção carboxila dos polimorfos II e I, respectivamente.

Estabelecendo uma correlação destes valores de frequência com as respectivas estruturas cristalinas de cada polimorfo é possível explicar estas diferenças discriminatórias. Considerando primeiramente as carbonilas cetônicas, é possível notar o motivo pelo qual a carbonila do polimorfo I absorveu em maior frequência que a carbonila do polimorfo II ao analisar as interações de hidrogênio que ambas estabelecem com moléculas adjacentes. Na estrutura do polimorfo I o átomo de oxigênio da carbonila cetônica, que atua como aceptor da interação de hidrogênio, se encontra a uma distância média de $2,209\text{ \AA}$ do átomo de hidrogênio enquanto que no polimorfo II esta distância aceptor-hidrogênio é de $1,854\text{ \AA}$. Logo, no polimorfo II esta interação é bem mais forte e efetiva fazendo com que a sua ligação $\text{C}=\text{O}$ se torne mais enfraquecida e apareça em frequências menores em relação à mesma banda do polimorfo I. Considerando agora as carbonilas da porção carboxila, na estrutura do polimorfo I o átomo de oxigênio da carbonila carboxílica, que atua como aceptor da interação de hidrogênio, se encontra a uma distância média de

1,696 Å do átomo de hidrogênio enquanto que no polimorfo II esta distância acceptor-hidrogênio é de 2,510 Å. De modo contrário ao que ocorreu para as carbonilas cetônicas, agora é no polimorfo I que esta interação é mais forte e efetiva fazendo com que a sua ligação C=O se torne mais enfraquecida e apareça em frequências menores em relação à mesma banda do polimorfo II.

5 CONCLUSÕES

- 1) A estrutura cristalina da forma II da CTD foi elucidada sendo identificada como monocristais enantiopuros e enantioenriquecidos. Os resultados obtidos estão indicando que o seu material policristalino é formado pelo conglomerado (cristais enantiopuros) mais uma solução sólida contendo cristais escalêmicos (cristais enantioenriquecidos);
- 2) Os resultados das caracterizações de estado sólido para as formas I e II da CTD e do CCA demonstraram que o polimorfismo pode influenciar consideravelmente estas propriedades, uma vez que estas dependem intimamente da estrutura cristalina;
- 3) Duas formas cristalinas do CCA, **(7)**, foram cristalizadas sendo suas estruturas determinadas por *DRXM* pela primeira vez;
- 4) Um éster derivado do CCA, **(8)**, foi sintetizado a partir da CTD e sua estrutura cristalina foi determinada por *DRXM*, no entanto os dados apontam que esta possa ser uma estrutura cristalina potencialmente modulada;
- 5) Resultados de *DRXP* mostram que um segundo polimorfo de **(8)** foi preparado usando THF ou clorofórmio como solventes de recristalização;
- 6) Um estudo intuitivo e sistemático das reações de degradação da CTD possibilitou a descoberta de eficientes rotas sintéticas para a obtenção do CCA **(7)**, e dos derivados metilados do CCA **(8)** e da CTD **(3)**. A compreensão mecanística destas reações permite ainda vislumbrar a síntese de novos compostos derivados da CTD e do CCA, visto que estes já são compostos bioativos e modificações moleculares bem sucedidas podem apontar para a descoberta de novos candidatos a agentes anti-hipertensivos.

6 PERSPECTIVAS

- 1) Explorar as metodologias de síntese descritas neste trabalho para obter novos derivados da CTD e do CCA;
- 2) Realizar estudos *in silico* e *in vitro* destes compostos, testando-os em diferentes alvos biológicos;
- 3) Publicar em periódico correlato os resultados inéditos referentes à autorracemização obtidos para a CTD;
- 4) Publicar em periódico correlato os resultados estruturais inéditos obtidos para o CCA e demais substâncias relacionadas à CTD;

REFERÊNCIAS

- 1 AITIPAMULA, S. et al. Correction for Polymorphs, Salts and Cocrystals: What's in a Name? **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 8, p. 4290-4291, 2012.
- 2 BRITAIN, H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 2000, v. 95.
- 3 VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 3-26, 2001.
- 4 DESIRAJU, G. R. Polymorphism: the same and not quit same. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 1, p. 3-5, 2008.
- 5 BERNSTEIN, J. Polymorphism - A perspective. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n.3, p. 632-650, 2011.
- 6 PRESSER,V. et al. Carbide-Derived Carbons – From Porous Networks to Nanotubes and Graphene. **Advanced Functional Materials**, v. 21, p. 810, 2011.
- 7 REDDY, D.S. et al. Structural basis for bending of organic crystals. **Chemical Communication**, v.31, p. 3495, 2005.
- 8 FLEISCHMAN, S.G. et al. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases: Multiple-Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine. **Crystal Growth & Design**, v. 3, n. 6, p. 909, 2003.
- 9 a) DESIRAJU, G.R. Designer crystals: intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons. **Chemical Communication**, v.16, p. 1475, 1997. ; b) MALY, K.E. et al. Engineering Hydrogen-Bonded Molecular Crystals Built from Derivatives of Hexaphenylbenzene and Related Compounds. **Journal of American Chemistry Society**, v. 129, p. 4306, 2007. ; c) GALEK, P.T.A. et al. Hydrogen-bond coordination in organic crystal structures: statistics, predictions and applications. **Acta Crystallographica B**, v. 70, p. 91, 2014.
- 10 DESIRAJU, G.R. Chemistry beyond the molecule. **Nature**, v. 412, n. 26, p. 397, 2001.
- 11 DESIRAJU, G.R. Cryptic Crystallography. **Nature Materials**, v. 1, p. 77, 2002.

- 12 BRÜCKNER, R. **Organic Mechanisms** - Reactions, Stereochemistry and Synthesis. Missouri: Hardcover, 2010, v. 32, 856 p.
- 13 CLAYDEN, J. et al. **Organic Chemistry**. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2000, 1250 p.
- 14 REDDY, D.S. et al. Supramolecular synthons in crystal engineering. 4. Structure simplification and synthon interchangeability in some organic diamondoid solids. **Journal of American Chemistry Society**, v. 118, p. 4090, 1996.
- 15 ADALDER, T.K. et al. Homo- or heterosynthon? A crystallographic study on a series of new cocrystals derived from pyrazinecarboxamide and various carboxylic acids equipped with additional hydrogen bonding sites. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 5, p. 2533, 2012.
- 16 SHISHKIN, O.V. et al. Role of supramolecular synthons in the formation of the supramolecular architecture of molecular crystals revisited from an energetic viewpoint. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, p. 6773, 2014.
- 17 AITIPAMULA, S. et al. Polymorphism in co-crystals: a review and assessment of its significances. **CrystEngComm**, v. 16, p. 3451, 2014.
- 18 a) MADDOX, J. Crystals from first principles. **Nature**, v. 201, p. 335, 1988. ; b) ORGANOVA, A.R. **Modern methods of crystal structure prediction**. Berlin: Wiley-VCH, ISBN 978-3-527-40939-6; ORGANOVA, A.R., GLASS, C.W. Crystal structure prediction using *ab initio* evolutionary techniques: principles and applications. **J. Chem. Phys**, v. 44, p. 227-236, 2010.
- 19 ORGANOVA, A.R. et al. How evolutionary crystal structure prediction works - and why, **Acc. Chem. Res.**, v. 44, p. 227-237, 2011.
- 20 DATTA, S.; GRANT, D.J.W. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews**, v. 3, p. 42, 2004.
- 21 BROG, J-P. et al. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. **RSC Advances**, v. 3, p. 16905, 2013.
- 22 BRITAIN, H. G. Polymorphism and solvatomorphism 2010. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 5, p. 1617-1642, 2012.

- 23 DEY, S. K.; DAS, G. Conformational polymorphism of a simple tripodal podand bearing nitro functionality. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 2, p. 754-760, 2009.
- 24 BERNSTEIN, J. **Polymorphism in molecular crystals**. New York: Oxford University Press, 2002, 428 p.
- 25 AITIPAMULA, S. et al. Cocrystallization with flufenamic acid: comparison of physicochemical properties of two pharmaceutical cocrystals. **CrystEngComm**, v. 26, p. 5793, 2014.
- 26 a) AITIPAMULA, S.; NANGIA, A. Concomitant polymorphs of 2,29,6,69-tetramethyl-4,49-terphenyldiol: the β -quinol network reproduced in a metastable polymorph. **Chemical Communication**, v.25, p. 3159, 2005. ; b) ECCLES, K.S. et al. Expanding the crystal landscape of isonicotinamide: concomitant polymorphism and co-crystallisation. **CrystEngComm**, v. 13, p. 6923, 2011.
- 27 AITIPAMULA, S. et al. Solvates of the antifungal drug griseofulvin: structural, thermochemical and conformational analysis. **Acta Crystallographica B**, v.70, p. 54, 2014.
- 28 AITIPAMULA, S. et al. The solvates of sulfamerazine: structural, thermochemical, and desolvation studies. **CrystEngComm**, v. 14, p. 691, 2012.
- 29 AITIPAMULA, S. et al. Solvates and polymorphic phase transformations of 2-chloro-4-nitrobenzoic acid. **CrystEngComm**, v. 13, p. 1037, 2011.
- 30 DESIRAJU, G.R.; MUKHERJEE, A. Synthon polymorphism and pseudopolymorphism in co-crystals of the 4,40-bipyridine-4-hydroxybenzoic acid structural landscape. **Chemical Communication**, v.47, p. 4090, 2011.
- 31 DESIRAJU, G.R.; BHATT, P.M. Tautomeric polymorphism in omeprazole, **Chemical Communication**, v. 1, p. 2057, 2007.

- 32 GARCIA, M.E. et al. Two tautomeric polymorphs of 2,6-dichloropurine. **Acta Crystallographica C**, v. 67, p. 484, 2011.
- 33 LEGENDRE, A. O. et al. Solid state chemistry of the antibiotic doxycycline: structure of the neutral monohydrate and insights into its poor water solubility. **CrystEngComm**, v. 14, p. 2532, 2012.
- 34 CUI, Y. A material science perspective of pharmaceutical solids. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 339, n. 1-2, p. 3, 2007.
- 35 LU, J.; WANG, X.; YANG, X.; CHING, C. Polymorphism and crystallization of famotidine. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 9, p. 1590-1598, 2007.
- 36 BRITTAİN, H. G. Cocrystal systems of pharmaceutical interest: 2011. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 11, p. 5823-5832, 2012.
- 37 AITIPAMULA, S. et al. Trimorphs of a pharmaceutical cocrystal involving two active pharmaceutical ingredients: potential relevance to combination drugs. **CrystEngComm**, v. 11, p. 1823, 2009.
- 38 LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 884, 2009.
- 39 GIACCOVAZZO, G. et al. **Fundamentals of Crystallography**. 2 ed. New York: Oxford Science Publications, 2002, v. 11, 654 p.
- 40 LADD, M.F.C. et al. **Structure Determination by X-ray Crystallography**. 3 ed. New York: Plenum Press, 1994, v. 35, 756 p.
- 41 MULLER, P. et al. **Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL**. New York: Oxford Science Publications, 2006, 232 p.
- 42 BLAKE, A.J. et al. **Crystal Structure Analysis: Principles and Practice**. 2 ed. New York: Oxford Science Publications, 2009, 354 p.

- 43 SILVERSTEIN, R.M. et al. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 1994, .
- 44 CHEN, X. et al. Influence of crystal polymorphism on crystallinity calculation of poly(l lactic acid) by infrared spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 70, p.1, 2014.
- 45 MC INTOSHI, A.I. et al. Terahertz spectroscopy: a powerful new tool for the chemical sciences? **Chem. Soc. Rev.**, v. 41, p. 2072, 2012.
- 46 AALTONEN, J. et al. Perspectives in the use of spectroscopy to characterise pharmaceutical solids. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, p. 159, 2008.
- 47 IKEDA, Y. et al. A novel analytical method for pharmaceutical polymorphs by terahertz spectroscopy and the optimization of crystal form at the discovery stage. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 58, n. 1, p. 76, 2010.
- 48 VIEIRA, F.S.; PASQUINI, C. Determination of cellulose crystallinity by terahertz-time domain spectroscopy. **Anal. Chem.**, v. 86, p. 3780, 2014.
- 49 DELANEY, S.P. et al. Investigating tautomeric polymorphism in crystalline anthranilic acid using terahertz spectroscopy and solid-state density functional theory. **J. Phys. Chem. A**, v. 116, p. 8051, 2012.
- 50 SCHMUTTENMAER, C.A. Exploring dynamics in the far-infrared with terahertz spectroscopy. **Chem. Rev.**, v. 104, p.1759, 2004.
- 51 BEARD, M.C. et al. Terahertz Spectroscopy. **J. Phys. Chem.**, v. 106, p.7146, 2002.
- 52 TRUE, A.B. et al. Terahertz spectroscopy of histidine enantiomers and polymorphs. **J. Infrared Milli Terahz Waves**, v. 32, p. 691, 2011.
- 53 HEINZA, A. et al. Analysis of solid-state transformations of pharmaceutical compounds using vibrational spectroscopy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, p. 971, 2009.

- 54 ZEITLER, J.A. et al. Drug hydrate systems and dehydration processes studied by terahertz pulsed spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 334, p. 78, 2007.
- 55 TAKAHASHI, M.; ISHIKAWA, Y. Translational vibrations between chains of hydrogen-bonded molecules in solid-state aspirin form I. **Chemical Physics Letter**, v.576, p.21, 2013.
- 56 PETROVA, R.I. et al. Rapid conversion of API hydrates to anhydrous forms in aqueous media. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.98, p. 4111, 2009.
- 57 FETH, M.P. et al. Physicochemical, crystallographic, thermal, and spectroscopic behavior of crystalline and X-ray amorphous ciclesonide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, p. 3765, 2008.
- 58 PANCHAGNULA, R. et al. Solid-state characterization of mefenamic acid, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.93, p. 1019, 2004.
- 59 CHAKRAVARTY, P. et al. Insights into the dehydration behavior of thiamine hydrochloride (Vitamin B1) hydrates: Part I. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.99, p. 816, 2010.
- 60 MARIA, T.M.R. et al. 2-Quinolinecarboxaldehyde: polymorphic behavior of a small rigid molecule. **Journal of Molecular Structure**, v. 1030, p. 67, 2012.
- 61 TENORIO, J.C. et al. N-H...Br, Br... π and π ... π interactions toward self-assembly of the cytosine hydrobromide: Crystal structure, infrared spectroscopy and thermal behavior. **Journal of Molecular Structure**, v. 1048, p. 274, 2013.
- 62 GRODIN, J.L.; TANG, W.H.W. Treatment strategies for the prevention of heart failure. **Curr Heart Fail Rep**, v. 10, p. 331, 2013.
- 63 FERRARINI, A. et al. What can we do to make antihypertensive medications taste better for children? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 457, p. 333, 2013.
- 64 a) ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/> acesso em 26 de junho de 2014; b) ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. 2014. Disponível em: <<http://www.onu.org.br/hipertensao-contribui>>

para-94-milhoes-de-mortes-anuais-por-doencas-cardiovasculares-no-mundo-alerta-oms/> acesso em 26 de junho de 2014.

- 65 a) BRASIL. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Hipertensão. 2013. Disponível em <<http://www.sbh.org.br/>>, acesso em 26 de junho de 2014; b) BRASIL. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Hipertensão. 2013. Disponível em <<http://www.sbh.org.br/pdf/guidelines2014.pdf>>, acesso em 26 de junho de 2014.
- 66 WAN, S-H. et al. Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. **JACC**, v. 63, n. 5, p. 407, 2014.
- 67 QUARLES, L.D. Reducing cardiovascular mortality in chronic kidney disease: something borrowed, something new. **J Clin Invest.**, v. 123, n. 2, p. 542, 2013.
- 68 HONG, S.H. Dynamic view on affordability of fixed-dose combination antihypertensive drug therapy. **American Journal of Hypertension**, v. 26, n. 7, p. 879, 2013.
- 69 VONGPATANASIN, W. Resistant Hypertension: a review of diagnosis and management. **JAMA**, v. 311, n.21, p. 2216, 2014.
- 70 BRATER, D. C. Diuretic therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 339, p. 387-395, 1998.
- 71 ERNST, M. E.; MOSER, M. Drug therapy: use of diuretics in patients with hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 361, p. 2153-2164, 2009.
- 72 SICA, D. A. Chlorthalidone: Has it always been the best thiazide-type diuretic? **Hypertension**, v. 47, p. 321-322, 2006. ; b) LINDSKOG, S. Structure and mechanism of carbonic anhydrase. **Pharmacol Ther.**, v. 74, n. 1, p. 1-20, 1997.
- 73 SUPURAN, C. T. Diuretics: from classical carbonic anhydrase inhibitors to novel applications of the sulfonamides. **Curr Pharm Des.**, v. 14, n. 7, p. 641-648, 2008.
- 74 SUPURAN, C. T. Carbonic Anhydrase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 3467-3474, 2010.

- 75 TEMPERINI, C et al. Carbonic anhydrase inhibitors. Comparison of chlorthalidone and indapamide x-ray crystal structures in adducts with isozyme II: when three water molecules and the keto-enol tautomerism make the difference. **J. Med. Chem.**, v. 52, 322-328, 2009.
- 76 MARTINS, F. T. et al. Conformational polymorphism in racemic crystals of the diuretic drug chlorthalidone. **Crystal Growth & Design**, v. 9, p. 3235, 2009.
- 77 MARTINS, F. T. et al. Form III-like conformation and form I-like packing in a chloroform channel solvate of the diuretic drug chlorthalidone. **CrystEngComm**, v. 14, p. 6173-6177, 2012.
- 78 MARTINS, F. T. et al. The form II of the antihypertensive drug chlorthalidone. **CrystEngComm**, v. 15, p. 3767-3771, 2013.
- 79 KOUNTOURELLIS, J. E.; MARKOPOULOU, C. K.; UNDERWOOD, F. A.; CHAPMAN, B. The x-ray characterization of 12 diuretics. **J. Chem. Eng. Data**, v. 37, p.187, 1992.
- 80 KUMAR, A.; SAXENA, A.; SINGH, D.; DHURANDHARE, V.; PANDYA, D. N. **Novel Polymorph of 3-hydroxy-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorophenyl)phthalimidine**. WO 2006109318, A1, 29 pp, 2006.
- 81 SEVERIN, G. Spontaneous racemization of chlorthalidone: kinetics and activation parameters. **Chirality**, v. 4, p. 222, 1992.
- 82 SOLOMONS, T. W. Graham; Fryhle, Craig B. **Química Orgânica**. 9 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009, v. 1 e 2.
- 83 CAREY, F. et al. **Advanced Organic Chemistry**. part A e Part B. 5 ed. New York: Spring Verlag, 2007.
- 84 ALLINGER, N. **Química Orgânica**, 2 ed., Rio de Janeiro: LTC, 2002, 984 p.
- 85 GROSSMANN, B. **The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms**. 2 ed. Missouri: Hardcover, 2003, 355 p.
- 86 MOLONEY, M.G. **Structure and Reactivity in Organic Chemistry**. New York: Softcover, 2008, 306 p.

- 87 The United States Pharmacopeia (USP). **The United States Pharmacopeial Convention**. Rockville, MD, 2011.
- 88 DE SOUZA, M.C. et al. Crystal and vibrational analysis of a novel alcohol derivate from chlorthalidone: ethyl-chlorthalidone. **J Chem Crystallogr**, v. 42, p. 232, 2012.
- 89 STENGER, E. G. The diuretic effect of new sulfamyl derivatives. **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften**, v. 15, p. 339-345, 1959.
- 90 WANG, E-C. et al. A new synthesis of 3-alkyl-1-isoindolinones. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 9163, 2002.
- 91 MAGDULA, J.J. Bioactive mammea-type coumarins and benzophenones from two clusiaceae plants. **Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation**, v. 1, n. 5, p. 31, 2012.
- 92 JAMILA, N. et al. Cytotoxic benzophenone and triterpene from *Garcinia hombroniana*. **Bioorganic Chemistry**, v. 24, p. 60, 2014.
- 93 REZENDE, C.M. et al. Synthesis and biological evaluation against *Leishmania amazonensis* of a series of alkyl-substituted benzophenones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 3114, 2013.
- 94 GONTIJO, V. S. et al. Leishmanicidal, antiproteolytic and antioxidant evaluation of natural bioflavonoids isolated from *Garcinia brasiliensis* and their semisynthetic derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 613, 2012.
- 95 SILVA, L.B. et al. Antioxidant, cytotoxic and antimutagenic activities of 7-epi-clusianone obtained from pericarp of *Garcinia brasiliensis*. **Food Research International**, v. 48, p. 180, 2012.
- 96 DIAS, K.S.T. et al. Semisynthesis and antimicrobial activity of novel guttiferone-A derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 2713, 2012.

- 97 BOLOGA, C.G. et al. Emerging trends in the discovery of natural product antibacterials. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 13, p. 678, 2013.
- 98 BAQUEDANO, Y. et al. Novel hybrid selenosulfonamides as potent antileishmanial agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 74, p. 116, 2014.
- 99 KIRSCHBERG, T.A. et al. Novel, sulfonamide linked inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 969, ...2014.
- 100 VANPARIA, S. et al. Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some newer quinazolinone–sulfonamide linked hybrid heterocyclic entities derived from glycine. **Med. Chem. Res.**, v. 22, p. 5184, 2013.
- 101 MACRAE, C.F. et al. Mercury CSD 2.0-New features for the visualization and investigation of crystal structures. **J. Appl. Cryst**, v. 41, p. 466, 2008.
- 102 AHUJA, S. **Chiral separations by liquid chromatography**. Washington: American Chemical Society, 1996, 256 p.
- 103 JOSEF, K.; JAROSLAV, K. **Zpusob výroby 2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)-benzensulfonamidu**. CS 220694, B1, 1983.
- 104 KUMAR, A.; SINGH, D.; JADHAV, A.; PANDYA, D. N. **An efficient industrial process for 3-hydroxy-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorophenyl)phthalimidine**. WO 2005065046, A3, 2005.
- 105 FARRUGIA, L.J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. **J. Appl. Cryst.**, v. 45, p. 849, 2012.
- 106 SPEK, A.L. A Multipurpose Crystallographic Tool. **J.Appl.Cryst.**, v. 36, p. 7, 2003.
- 107 BONFILIO, R. et al. Analysis of chlorthalidone polymorphs in raw materials and tablets and the effect of forms I and II on the dissolution properties of

drug products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 88, p. 562, 2014.