



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS**

Aniele Zolin Tier

**ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS
MULTICOMPONENTES DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO
E DO IBUPROFENO**

**Santa Maria, RS
2017**

Aniele Zolin Tier

**ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS
MULTICOMPONENTES DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO
E DO IBUPROFENO**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**.

Orientadora: Profa. Dra. Clarissa Piccinin Frizzo

**Santa Maria, RS, Brasil
2017**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Zolin Tier, Aniele
ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES
DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO E DO IBUPROFENO / Aniele
Zolin Tier.- 2017.
200 f.; 30 cm

Orientador: Clarissa Piccinin Frizzo
Coorientador: Marcos A. P. Martins
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2017

1. Química Supramolecular 2. Engenharia de Cristais 3.
Cristais Multicomponentes 4. Cluster Supramolecular 5.
Mecanismo de Cristalização I. Piccinin Frizzo, Clarissa
II. A. P. Martins, Marcos III. Título.

©2017


Todos os direitos autorais reservados a Aniele Zolin Tier. A representação de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Aniele Zolin Tier

**ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES
DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO E DO IBUPROFENO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

Aprovado em 17 de março de 2017:



Clarissa Piccinin Frizzo, Dra. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Manoel Höfner, Dr. (UFSM)



Thiago Augusto de Lima Burgo, Dr. (UFSM)



Elionai Cassiana de Lima Gomes, Dra. (UFMG)



Izabelle de Mello Gindri, Dra. (UFSC)

Santa Maria, RS,
2017.

*Aos meus pais, Luiza Zolin Tier e Oli
Cirilo Tier por abdicarem dos seus sonhos
em prol dos meus.*

Ao meu melhor amigo e companheiro de todas as horas, Cristiano, pelo incentivo, amor, amizade, paciência, por acreditar em mim, compreender a minha ausência e pela dedicação e empenho para me ajudar na realização dos meus sonhos.

A professora Clarissa Piccinin Frizzo, por me fazer acreditar que poderia trilhar os caminhos jamais por mim imaginados. Obrigada pela orientação, confiança, ensinamentos, incentivo e principalmente pela paciência com que acompanhou a trajetória desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nos criou e foi criativo nesta tarefa. Seu fôlego de vida em mim me foi sustento e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

A minha mãe, Luiza Zolin Tier, mulher extemporânea, por todo carinho e dedicação que tem com a minha formação pessoal, profissional, ética e moral. Sempre será um exemplo de força, coragem e amor incondicional. Me ensina todos os dias que a educação é a melhor herança que posso receber.

Ao meu pai, Oli Cirilo Tier, meu anjo da guarda, não tivemos tantas conversas como gostaríamos. Assim como muitas coisas não teve a oportunidade de me contar, outras tantas eu nunca te disse. Mas sei que sempre está me acompanhando e me dando as forças que preciso para continuar.

Aos meus irmãos, Adriana, Ricardo, Leonardo e Leandro, pelo nosso convívio, amizade, amor e pelas inúmeras discussões sempre buscando a nossa evolução e crescimento pessoal, espiritual e profissional. Juntos aprendemos que o amor transpõe barreiras e supera todas as dificuldades. Apesar da distância estamos sempre pertos porque podemos nos encontrar em nossos corações.

Ao Cristiano, meu companheiro, pelo amor paciente e cuidadoso, por acreditar em mim em todos os momentos, pelo incentivo, pela compreensão, pelo respeito, por me permitir ser eu mesma sem censuras. Pelo tempo dedicado a mim nos dias de dificuldades, pela contribuição afetiva e moral para a conclusão desse trabalho. Ao teu lado me tornei uma pessoa melhor e mais feliz.

Ao professor Marcos A. P. Martins por todas as oportunidades a mim concedidas, por me guiar nos caminhos da Química e pelos ensinamentos para a vida. Por nos ensinar que em nós mesmos estão às respostas para todas as dúvidas e nos instigar a buscar nosso autoconhecimento e a compreensão ao próximo.

Ao Professor Davide Proserpio e professora Lucia Carlucci pelo acolhimento e aprendizagem no período de doutorado sanduíche realizado na Universidade de Milão.

A todos os professores do curso de pós-graduação em Química e todos os professores que me acompanharam desde o início da minha trajetória e que foram tão importantes na minha formação profissional.

Ao Andrei pela ajuda e disponibilidade em me ensinar, por se dispor a aprender comigo e pela amizade que construímos ao longo dos anos que trabalhamos juntos.

A toda equipe do NAPO, por me receberem ainda na graduação, pelo incentivo e descontração necessários para tornar nossos dias mais leves.

Aos colegas de laboratório, aqueles que já passaram e os que permanecem dividindo os espaços, os almoços e o dia-a-dia. A experiência de uma produção compartilhada com certeza enriqueceram a minha formação.

Agradeço ao mundo por mudar as coisas, por nunca fazê-las serem da mesma forma, pois assim não teríamos o que pesquisar, o que descobrir e o que fazer, foi através desta mudança que encontrei o caminho da minha pesquisa.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez pela prestatividade.

As entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

*É o tempo da travessia: e, se não
ousarmos fazê-la, teremos ficado, para
sempre à margem de nós mesmos.
(Fernando Pessoa)*

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Estrutura Supramolecular de Cristais Multicomponentes Derivados do Ácido Salicílico e Ibuprofeno

AUTOR: Aniele Zolin Tier
ORIENTADOR: Clarissa Piccinin Frizzo

Santa Maria, 17 março de 2017.

Este trabalho apresenta o estudo de cristais multicomponentes formados pelo ácido salicílico (AS) com 1,2-Fenilenodiamina (FEN) e 3-Amino-1,2,4-1*H*-triazol (TRIA) como aminas; e pelo *rac*-ibuprofeno (IBU) com 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol (PIR) e tiramina (TIR) como aminas. Assim, quatro novos cristais multicomponentes foram sintetizados e caracterizados por calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia de infravermelho e difração de raios-X em pó e de monocristais. A principal interação intermolecular presente na estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes foi a ligação de hidrogênio. Esta interação promoveu a cristalização dos cristais multicomponente a partir da formação de (i) um dímero cíclico, formado principalmente pela interação do grupo ácido carboxílico (AS ou IBU) com o nitrogênio aromático e grupo amina que foi característico dos cristais multicomponentes dos ácidos com os heterociclos amina substituídos (AS...TRIA e IBU...PIR); (ii) tetrâmero formado por interações do ácido carboxílico (AS ou IBU) e amina que foi característico dos cristais multicomponentes dos ácidos com as aminas primárias 1,2-fenilenodiamina e tiramina (AS...FEN e IBU...TIR). Nos casos de formação de dímeros, as ligações de hidrogênio entre os coformadores foram características de heterodímeros, diferenciando a estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes de seus coformadores e também de outros cristais multicomponentes já relatados na literatura para os mesmos coformadores.

A estabilidade da rede cristalina e dos dímeros e tetrâmeros que governaram o arranjo supramolecular dos cristais multicomponentes e dos coformadores foi determinada para avaliar a estabilidade das moléculas em ambos os sistemas. Os resultados mostraram que a energia da rede cristalina não é o fator determinante para a formação do cristal multicomponente. Por outro lado, a energia dos dímeros e tetrâmeros que iniciaram o crescimento do cristal e adicionaram a ele maior contribuição para estabilidade, mostrou ser o fator que define o crescimento do cristal monocomponente ou multicomponente.

Este fato fica claro quando observamos que os cristais multicomponentes derivados do AS formaram heterodímeros mais estáveis do que os homodímeros dos coformadores.

Os cristais derivados do IBU formaram heterodímeros mais estáveis do que o homodímeros presente no polimorfo II do IBU, e menos estáveis do que o homodímero do polimorfo I, mostrando que a cristalização do IBU nestes sistemas multicomponentes ocorre pela conversão do polimorfo I no polimorfo II e a seguir forma o cristal multicomponente.

Palavras-chave: cristais multicomponentes, estrutura supramolecular, difratometria de raios-X, cluster supramolecular, mecanismo de cristalização.

ABSTRACT

PhD Thesis
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

Supramolecular Structure of Multicomponent Crystals from Salicylic Acid and Ibuprofen

AUTHOR: Aniele Zolin Tier
ADVISOR: Clarissa Piccinin Frizzo

Santa Maria, March 17, 2017.

This work presents the study of multicomponent crystals formed by salicylic acid (AS) with 1,2-Phenylenediamine (FEN) and 3-Amino-1,2,4-*IH*-triazole (TRIA) as amines; and rac-ibuprofen (IBU) with 3-amino-5-methyl-*IH*-pyrazole (PIR) and tyramine (TIR) as amines. Thus, four new multicomponent crystals were synthesized and characterized by differential scanning calorimetry, infrared spectroscopy, powder X-ray diffraction and single crystals X-ray diffraction. The main intermolecular interaction present in the supramolecular structure of the multicomponent crystals was the hydrogen bonding. This interaction promoted the crystallization of the multicomponent crystals from the formation of (i) a cyclic dimer, formed mainly by the interaction of the carboxylic acid group (AS or IBU) with the aromatic nitrogen and amine group that was characteristic of the multicomponent crystals of the acids with the substituted amino heterocycles (AS...TRIA and IBU...PIR); ii) tetramer formed by interactions of the carboxylic acid (AS or IBU) and amine which was characteristic of the multicomponent crystals of the acids with the primary amines 1,2-phenylenediamine and tyramine (AS...FEN and IBU...TIR). In the cases of dimer formation, the hydrogen bonds between the cofomers were characteristic of heterosyntons, differentiating the supramolecular structure of the multicomponent crystals of their cofomers and also of other multicomponent crystals already reported in the literature for the same cofomers.

The stability of the crystal lattice and the dimers and tetramers that governed the supramolecular arrangement of the multicomponent crystals and cofomers was determined to evaluate the stability of the molecules in both systems. The results showed that the energy of the crystalline lattice is not the determining factor for the formation of the multicomponent crystal. On the other hand, the energy of the dimers and tetramers that initiated the growth of the crystal and added to it a greater contribution to stability, has been shown to be the factor that defines the growth of the monocomponent or multicomponent crystal. This fact becomes clear when we observe that the multicomponent crystals derived from AS formed more stable heterodimers than the homodimers of the cofomers. The IBU-derived crystals formed more stable heterodimers than the homodimers present in the IBU polymorph II, and less stable than the polymorph I homodimer, showing that the crystallization of the IBU in these multicomponent systems occurs by the conversion of the polymorph I to the polymorph II and Then forms the multi-component crystal.

Keywords: multicomponent crystals, supramolecular structure, X-ray diffraction, supramolecular cluster, crystallization mechanism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Resumo dos objetivos deste trabalho.	35
Figura 2- Da química molecular à química supramolecular: moléculas, supermoléculas, dispositivos moleculares e supramoleculares. Figura adaptada da ref. [Lehn, 1996].....	38
Figura 3- Exemplos de compostos desenvolvidos a partir da Química Supramolecular. (A) rotaxanos; (b) cristais multicomponentes.	38
Figura 4- Ligações de hidrogênio entre os pares de bases que compõe o DNA.....	40
Figura 5- Exemplos de síntons supramoleculares.....	43
Figura 6 - A primeira esfera de coordenação (14 moléculas) ao redor de uma molécula de 3-amino-4-iodo-5-metilisoxazol no cristal. Para a molécula central a superfície de Hirshfeld é mapeada com a função curvatura a qual identifica contatos superficiais molécula··molécula. [Martins et al., 2014].	46
Figura 7 - Cluster da primeira esfera de coordenação em torno da M1 é formado por Mn moléculas. Representação genérica para um composto com NCM = 14: (a) M1 e seis moléculas no plano; (b) M1 e quatro moléculas acima do plano; (c) M1 e quatro moléculas abaixo do plano. Figura adaptada da referência [Martins et al., 2014].	46
Figura 8 - Ligação de hidrogênio na estrutura dos cristais multicomponente: 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina··AS (a); 4,4'-bipiridina··AS (b); 1H-benzotriazol··AS (c); isonicotinamida··AS (d).	50
Figura 9 - Ligação de hidrogênio na estrutura dos cristais multicomponente: 8-hidroxiquinolina··AS (a) e antipirina··AS (b).	50
Figura 10 - Ligação de hidrogênio na estrutura do cristal multicomponente benzamida··AS.	51
Figura 11 - Ligações de hidrogênio nos cristais multicomponente Ibuprofeno··4,4'-bipiridina (a); Ibuprofeno··Nicotinamida (b); e Ibuprofeno··2-Aminopirimidina.	57
Figura 12 - Ligação de hidrogênio entre (a) ibuprofeno··feniletilamina (b) ibuprofeno··benzilamina.	58
Figura 13 - Ligação de hidrogênio entre: (a) ibuprofeno··1-aminobenzindanol (b) ibuprofeno··levetiracetam.	59
Figura 14 - Determinação esquemática do mecanismo de cristalização.....	66
Figura 15 - Plano esquemático dos resultados apresentados nesta Tese.	70
Figura 16 - Micrografias (10,24 µm x 7,68µm) dos cristais multicomponentes.	71
Figura 17 - Curva de DSC do AS (preto), FEN (vermelho) e AS··FEN obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).	72
Figura 18 - Curva de DSC do AS (preto), TRIA (vermelho) e AS··TRIA obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).	73
Figura 19 - (a) Comparação dos padrões de difração de Raios-X em pó para AS (preto), FEN (vermelho) e AS··FEN obtidas por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde) e cristal AS··FEN simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (rosa). (b) Comparação dos padrões de difração de Raios-X em pó para AS (preto), TRIA (vermelho), AS··TRIA obtida por LAG (azul), AS··TRIA simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (verde).....	74
Figura 20 - Curva de DSC do IBU (preto), PIR (vermelho), IBU··PIR obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).	76
Figura 21 - Curva de DSC do IBU (preto), TIR (vermelho) e IBU··TIR obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).	76

Figura 22 - (a) Padrões de difração de raios-X em pó para rac-Ibuprofeno (preto), 3-amino-5-metilpirazol (vermelho), IBU...PIR obtido por LAG (azul), IBU...PIR simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (verde). (b) Padrões de difração de raios-X em pó para <i>rac</i> -Ibuprofeno (preto), tiramina (vermelho), IBU...TIR obtida por LAG (azul), obtida a partir da evaporação lenta do solvente (rosa), IBU...TIR simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (verde).	77
Figura 23 - (a) Ligação de hidrogênio unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...FEN. (b) Tetrâmero (2 moléculas de AS e 2 moléculas de FEN).	80
Figura 24 - Representação das ligações de hidrogênio do ácido salicílico vista ao longo do eixo a.	81
Figura 25 - Organização supramolecular do cristal multicomponente AS...FEN.	82
Figura 26 - (a) Cluster AS...FEN. Representação do cluster quando AS é a molécula central (M1). (b) Cluster AS...FEN. Representação do cluster quando FEN é a molécula central (M1).	83
Figura 27 - Cluster AS...FEN. Representação do cluster quando tetrâmero (2 moléculas de AS e 2 moléculas de FEN) são a unidade central (T1).	85
Figura 28 - (a) Cluster supramolecular do AS. (b) Cluster supramolecular do AS, considerando o dímero cíclico de ligação de hidrogênio como dímero central.	87
Figura 29 - (a) Cluster do polimorfo I da 1,2-Fenilenodiamina. (b) Cluster do polimorfo II da 1,2-Fenilenodiamina.	89
Figura 30 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente AS...FEN. (a) Correlação de todos os dímeros quando M1= AS e M1= FEN. (b) Correlação de todos os dímeros quando tetrâmero (2 moléculas de AS e 2 moléculas de FEN) correspondem a unidade central (T1).	92
Figura 31 - Ligações de hidrogênio presentes na unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...TRIA.	94
Figura 32 - Representação do dímero cíclico de ligação de hidrogênio para (a) AS...TRIA e (b) AS...purina-6-amine [Du et al., 2009].	95
Figura 33 - Estrutura supramolecular do cristal multicomponente AS...TRIA.	96
Figura 34 - (a) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando AS1 é a molécula central (M1). (b) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando AS3 é a molécula central (M1).	97
Figura 35 - (a) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando TRIA2 é a molécula central (M1). (b) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando TRIA4 é a molécula central (M1).	98
Figura 36 - Unidade assimétrica, identificação que cada dímero (formado por uma molécula de AS e uma molécula TRIA) recebeu para a construção do cluster supramolecular.	101
Figura 37 - (a) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando “Da” (1 molécula de AS e 1 molécula de TRIA) é a unidade central (D1). (b) Representação esquemática, demonstrando D1 (verde), dímeros acima do plano de D1 (azul); dímeros abaixo do plano de D1 (amarelo) e dímeros perpendiculares a D1 (vermelho).	101
Figura 38 - Cluster AS...TRIA. (a) Representação do cluster quando “Db” (1 molécula de AS e 1 molécula de TRIA) é a unidade central (D1). (b) Representação esquemática, demonstrando D1 (verde), dímeros acima do plano de D1 (azul); dímeros abaixo do plano de D1 (amarelo) e dímeros perpendiculares a D1 (vermelho).	102
Figura 39 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente AS...TRIA. (a) Correlação de todos os	

dímeros quando M1= AS e M1= TRIA. (b) Correlação de todos os dímeros quando dímerno (1 moléculas de AS e 1 moléculas de TRIA) correspondem a unidade central (D1).	105
Figura 40 - (a) Representação da ligação de hidrogênio no cristal monocomponente do AS e no cristal multicomponente AS...TRIA.	106
Figura 41 - (a) Representação do dímerno cíclico de ligação de hidrogênio na unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...PIR. (b) Representação da fita de ligação de hidrogênio.	108
Figura 42 - Organização supramolecular do IBU...PIR.	109
Figura 43 - Unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...PIR demonstrando a numeração de cada molécula.	110
Figura 44 - Cluster IBU...PIR. Representação do cluster quando PIR1 é a molécula central (M1). (b) Cluster IBU...PIR. Representação do cluster quando IBU3 é a molécula central (M1).	111
Figura 45 - Unidade assimétrica com identificação que cada dímerno considerado como D1 do cluster supramolecular. Legenda: Da dímerno em azul, Db dímerno em vermelho, Dc dímerno em verde, Dd dímerno em rosa.	116
Figura 46 - Cluster IBU...PIR. Representação do cluster quando D1= Da.	117
Figura 47 - Cluster <i>rac</i> -Ibuprofeno, polimorfo I.	119
Figura 48 - Cluster <i>rac</i> -Ibuprofeno, polimorfo II.	119
Figura 49 - Cluster supramolecular para o polimorfo I do <i>rac</i> -Ibuprofeno, unidade central (D1) corresponde ao dímerno cíclico de ligação de hidrogênio.	121
Figura 50 - Cluster supramolecular para o polimorfo II do <i>rac</i> -Ibuprofeno, unidade central (D1) corresponde ao dímerno cíclico de ligação de hidrogênio.	121
Figura 51 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente IBU...PIR. (a) Correlação de todos os dímeros quando M1= IBU e M1= PIR. (b) Correlação de todos os dímeros quando dímerno (1 moléculas de IBU e 1 moléculas de PIR) correspondem a unidade central (D1).	124
Figura 52 - (a) Unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...TIR e representação da ligação de hidrogênio. (b) Tetrâmero (2 moléculas de IBU e 2 moléculas de TIR) e representação da ligação de hidrogênio.	126
Figura 53 - Organização supramolecular do cristal multicomponente IBU...TIR.	127
Figura 54 - Cluster supramolecular do IBU...TIR quando IBU é a molécula central (M1).	128
Figura 55 - Cluster supramolecular do IBU...TIR quando TIR é a molécula central (M1).	129
Figura 56 - Cluster supramolecular do IBU...TIR quando o tetrâmero (2 moléculas de IBU e 2 moléculas de TIR) é a unidade central (T1).	130
Figura 57 - (a) Unidade assimétrica para o cristal de tiramina, identificação da molécula A e molécula B. (b) Cluster Tiramina. Representação do cluster para a Molécula A.	131
Figura 58 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente IBU...TIR. (a) Correlação de todos os dímeros quando M1= IBU e M1= TIR. (b) Correlação de todos os dímeros quando tetrâmero (2 moléculas de IBU e 2 moléculas de TIR) correspondem a unidade central (T1).	133
Figura 59 - Sobreposição das moléculas de AS no cristal multicomponente (azul) e monocomponente (vermelho).	135
Figura 60 - RMS para a molécula de a molécula de TIR (roxo) e do cristal monocomponente IBU...TIR (verde).	136

Figura 61 - Espectros de RMN 1H do AS obtidos em diferentes concentrações (0,5 - 0,0019 mol/L). Os espectros de RMN 1H NMR foram adquiridos utilizando um equipamento Bruker Avance III 600 MHz (1H em 600.168 MHz) em 298 K (resolução digital de ± 0.01 ppm). As amostra de RMN ^1H foram preparadas em um tubo de 5 mm em CDCl_3 usando TMS como referência interna.	139
Figura 62 - Espectros de RMN 1H da FEN obtidos em diferentes concentrações (0,5 - 0,0019 mol/L). Os espectros de RMN 1H NMR foram adquiridos utilizando um equipamento Bruker Avance III 600 MHz (1H em 600.168 MHz) em 298 K (resolução digital de ± 0.01 ppm). As amostra de RMN ^1H foram preparadas em um tubo de 5 mm em CDCl_3 usando TMS como referência interna.	140
Figura 63 - Espectros de 1H NMR do AS (0,5 mol/L), FEN (0,5 mol/L) e AS (0,5 mol/L) na presença de FEN (0,5 - 0,0039 mol/L). Os espectros de RMN 1H NMR foram adquiridos utilizando um equipamento Bruker Avance III 600 MHz (1H em 600.168 MHz) em 298 K. Resolução digital do espectro de ± 0.01 ppm. As amostra de RMN ^1H foram preparadas em um tubo de 5 mm em CDCl_3 usando TMS como referência interna.	141
Figura 64 - Gráfico de concentração do AS em função do $\Delta\delta$ para o H do grupo fenol do ácido salicílico.	142
Figura 65 - Representação do equilíbrio estabelecido em solução quando coformador puro está presente em solução (a); e quando o coformador B é titulado em uma solução com a concentração do coformador A constante (b).	143
Figura 66 - QTAIM e MEP da forma neutra e carregada do cristal multicomponente AS...FEN.	145
Figura 67 - Mecanismo de cristalização proposto para o cristal multicomponente AS...FEN.	146
Figura 68 - Mecanismo de cristalização proposto para o cristal multicomponente AS...TRIA.	147
Figura 69 - Mecanismo de cristalização proposto para o AS.	148
Figura 70 - Mecanismo de cristalização proposto para o polimorfo I a 1,2-fenilenodiamina.	149
Figura 71 - Mecanismo de cristalização para o cristal multicomponente IBU...PIR.	150
Figura 72 - Mecanismo de cristalização para o cristal multicomponente IBU...TIR.	151
Figura 73 - Mecanismo de cristalização para o <i>rac</i> -Ibuprofeno, polimorfo II.	152
Figura 74 - Mecanismo de cristalização para o coformador TIR.	153
Figura 75 - Representação da cristalização para AS...FEN.	155
Figura 76 - Representação da cristalização para IBU...TIR.	155
Figura 77 - Projeção molecular para o cristal multicomponente AS...FEN (a) e AS...TRIA (b). Elipsóides térmicas representadas em 50% de probabilidade.	158
Figura 78 - (a) Projeção molecular para o cristal multicomponente IBU...PIR. Elipsóides térmicas representadas em 50% de probabilidade. Quatro moléculas foram ocultadas para melhor visualização. (b) Projeção molecular para o cristal multicomponente IBU...TIR. Elipsóides térmicas representadas em 50% de probabilidade.	158

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estrutura e nomes comuns dos cristais multicomponentes propostos nesta Tese.	34
Tabela 2 - Coformadores relatados em cristais multicomponentes derivados de AS.....	52
Tabela 3 - Coformadores relatados em cristais multicomponentes derivados do ibuprofeno.....	56
Tabela 4 - Dados de DSC para os cristais multicomponentes AS...FEN e AS...TRIA.	73
Tabela 5 - Dados de DSC para IBU...PIR e IBU...TIR.	75
Tabela 6 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente AS...FEN.....	79
Tabela 7 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para AS...FEN.	84
Tabela 8 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para AS...FEN (M1= T1).	86
Tabela 9 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) do ácido salicílico ^b	88
Tabela 10 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para os dois polimorfos 1,2-Fenilenodiamina.	90
Tabela 11 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente AS...FEN.	92
Tabela 12 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente AS...TRIA.	93
Tabela 13 - Dados de energia ^a (kcal mol ⁻¹) e área de contato (Å ²) para AS...TRIA (M1= AS1, M1= TRIA2).	99
Tabela 14 - Dados de energia ^a (kcal mol ⁻¹) e área de contato (Å ²) para AS...TRIA (M1= AS3, M1= TRIA4).	100
Tabela 15 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para AS...TRIA (M1= Da).....	102
Tabela 16 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para AS...TRIA (M1= Db).	103
Tabela 17 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente AS...TRIA.	105
Tabela 18 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente IBU...PIR.	107
Tabela 19 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para IBU...PIR (M1= PIR 1, M1= PIR2).	112
Tabela 20 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para IBU...PIR (M1= PIR 5, M1= PIR6).	113
Tabela 21 - Dados de energia ^a (kcal mol ⁻¹) e área de contato (Å ²) para IBU...PIR (M1= IBU3, M1= IBU4).	114
Tabela 22 - Dados de energia ^a (kcal mol ⁻¹) e área de contato (Å ²) para IBU...PIR (M1= IBU7, M1= IBU8).	115
Tabela 23 - Dados de energia ^a (kcal mol ⁻¹) e área de contato (Å ²) do cristal multicomponente IBU...PIR (M1= Da, M1= Db).....	117
Tabela 24 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) do cristal multicomponente IBU...PIR (M1= Dc, M1= Dd).....	118
Tabela 25 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para Ibuprofeno.	120
Tabela 26 - Dados de energia (kcal mol ⁻¹) ^a e área de contato (Å ²) para Ibuprofeno.	122
Tabela 27 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente IBU...PIR.....	123

Tabela 28 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente IBU...TIR.	125
Tabela 29 - Dados de energia (kcal mol^{-1}) ^a e área de contato (Å^2) para IBU...TIR (M1= IBU, M1= TIR).	128
Tabela 30 - Dados de energia (kcal mol^{-1}) ^a e área de contato (Å^2) para IBU...TIR (M1= Tetrâmero).....	130
Tabela 31 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente IBU...TIR.....	133
Tabela 32 - RMS para a sobreposição das moléculas de rac-Ibuprofeno da unidade assimétrica.....	135
Tabela 33 - RMS para as moléculas de rac-Ibuprofeno em cristais multicomponentes..	136
Tabela 34 - Constante de associação (K_{ass}) (mol/L) determinada usando a Equação 4...	143

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ_f	deslocamento químico final
δ_i	deslocamento químico inicial
AS	Ácido Salicílico
CCDC	do Inglês, <i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i> - Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge
CSD	banco de dados de estrutura de Cambridge (em inglês, <i>Cambridge Structural Database</i>)
D1	dímero central do cluster supramolecular
DSC	do inglês, <i>Differential Scanning Calorimetry</i> - Calorimetria exploratória diferencial
E_{M1}	energia da molécula 1
E_{M2}	energia da molécula 2
E_{M3}	energia da molécula 3
E_{M4}	energia da molécula 4
E_T	energia do tetrâmero
FDA	do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FEN	1,2-Fenilenodiamina
$G_{M1 \dots Mn}$	energia resultante da interação entre M1 e cada molécula Mn do cluster
G_{T1}	energia das interações intermoleculares envolvidas na formação do tetrâmero central
IBU	<i>rac</i> -Ibuprofeno
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
IV	Espectroscopia de Infravermelho
K_{ass}	Constante de associação
LAG	moagem assistida por solvente (do inglês, <i>Liquid Assisted Grinding</i>)
M1	molécula central do cluster supramolecular
$M1 \dots Mn$	interação entre a molécula central e qualquer molécula vizinha no cluster supramolecular
Mn	qualquer molécula da vizinhança do cluster supramolecular
MTDSC	do inglês, <i>Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry</i> - Calorimetria Diferencial de Varredura de Temperatura Modulada
NCM	Número de Coordenação Molecular
PIR	3-Amino-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol
PVD	Poliedro de Voronoi-Dirichlet
PXRD	do inglês, <i>Powder X-Ray diffraction</i> - Difração de raios-x em pó
RAHB	do inglês, <i>Ressonance Assisted Hydrogen Bond</i> - ligações de hidrogênio assistida por ressonância
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMS	do inglês, <i>Root Mean Square</i>
SCXRD	do inglês, <i>Single Crystal X-Ray diffraction</i> - difração de raios-X de monocristal
T1	tetrâmero central do cluster supramolecular
T_f	temperatura de fusão
TIR	Tiramina
TMS	tetrametilsilano
TRIA	3-Amino-1,2,4-triazol
UV/Vis	Espectroscopia no ultravioleta/visível

XPS do Inglês, *X-ray photoelectron spectroscopy* - Espectroscopia de fotoelétrons

$\Delta\delta$ variação do deslocamento químico

ΔH_{fus} entalpia de fusão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	31
2. ESTADO DA ARTE	37
2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.....	37
2.2. ENGENHARIA DE CRISTAIS	41
2.3. SÍNTON SUPRAMOLECULAR	43
2.4. CLUSTER SUPRAMOLECULAR	44
3. REVISÃO DA LITERATURA	49
3.1. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO	49
3.2. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES DERIVADOS DO IBUPROFENO	55
3.3. TÉCNICAS UTILIZADAS PARA A CARACTERIZAÇÃO DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES.....	60
3.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	60
3.3.2. Espectroscopia de infravermelho	62
3.3.3. Difração de raios-X.....	63
3.4. MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS.....	65
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	69
4.1.1. Caracterização dos cristais multicomponente derivados do ácido salicílico	71
4.1.2. Caracterização dos cristais multicomponentes derivados do Ibuprofeno	75
4.2. ESTRUTURA CRISTALINA DOS CRISTAIS MULTICOMPONENTES E DOS COFORMADORES	78
4.2.1. Estrutura Supramolecular dos cristais multicomponente derivados do ácido salicílico.....	79
4.2.2. Estrutura Supramolecular do Cristal multicomponente derivados do Ibuprofeno	106
4.3. MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO	137
4.3.1. Mecanismo de cristalização dos cristais multicomponentes derivados do Ácido Salicílico	138
4.3.2. Mecanismo de cristalização dos cristais multicomponentes derivados do Ibuprofeno	150
5. PARTE EXPERIMENTAL	155
5.1. SÍNTESE DOS CRISTAIS MULTICOMPONENTES	155
5.1.1. Procedimento para síntese dos cristais multicomponentes a partir da técnica LAG.....	156
5.2. CARACTERIZAÇÃO DOS CRISTAIS MULTICOMPONENTES	156
5.2.1. Microscópio estereoscópio.....	156
5.2.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	156

5.2.3. Espectroscopia de Infravermelho.....	157
5.2.4. Difração de Raios-X em pó.....	157
5.2.5. Difração de raios-X de monocristal.....	157
5.2.6. Poliedro Voronoi-Dirichlet (PVD).....	159
5.2.7. Cálculos de mecânica quântica.....	159
5.2.8. Constantes de associação obtidas por espectroscopia de RMN ¹ H.....	159
6. CONCLUSÕES.....	161
7. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	163
8. REFERÊNCIAS.....	
9. ANEXOS.....	

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os avanços alcançados usando abordagens supramoleculares e engenharia de cristal levaram a um aumento significativo da investigação de materiais orgânicos no estado sólido [Wuest, 2005; Schmidt 1971; Etter, 1990; Garcia-Garibay, 2005; Troisi et al., 2005].

O desenvolvimento de sólidos moleculares de cristais multicomponentes tem se mostrado um tópico de grande interesse na área de engenharia de cristais [Khare et al. 2017; Surov et al., 2017; Wiscons et al., 2017]. Além disso, cristais multicomponentes demonstraram ser particularmente bem sucedidos como materiais funcionais com aplicações em produtos farmacêuticos, [Vishweshwar et al., 2006] na eletrônica molecular, [Sokolov et al., 2006] em aplicações ópticas [Hollingsworth, 2002] e em química orgânica sintética [MacGillivray et al. 2005; Kim et al., 2001]. A principal razão para o uso bem sucedido de cristais multicomponentes é a modularidade, uma propriedade emergente de sólidos moleculares de múltiplos componentes [Friscic e MacGillivray, 2006]. A modularidade proporciona uma oportunidade para ajustar as propriedades estruturais e físicas de um sólido sem afetar significativamente as propriedades químicas [Friscic e MacGillivray, 2003; Trask et al. 2005]. Esse conceito vai de encontro com um dos grandes objetivos da Engenharia de cristais, ou seja, o entendimento das interações intermoleculares e o estudo de empacotamento cristalino e a sua utilização no desenvolvimento de novos sólidos com propriedades físicas e químicas desejadas [Desiraju, 2007]. Diversas abordagens vêm sendo empregadas e introduzidas para o entendimento da arquitetura supramolecular de cristais mono- e multicomponentes. A abordagem supramolecular mais comum destes cristais advém do entendimento da interação supramolecular em similaridade a ligação covalente, na qual, então, o sinton é definido como um fragmento molecular (grupo funcional) ligado por interações intermoleculares que contém uma aproximação razoável da organização do cristal como um todo [Desiraju, 2007; Desiraju, 1995]. Embora essa abordagem seja amplamente explorada para explicar e prever as estruturas de cristais multicomponentes, ela não leva em conta (i) interações intermoleculares fracas; (ii) fatores topológicos; (iii) energia das interações intermoleculares. Com base nessas limitações, existe atualmente uma compreensão restrita de outros fatores que podem estar envolvidos na escolha entre um processo de reconhecimento homomolecular e heteromolecular. A consequência disso é uma grande quantidade de acasos nos resultados das experiências de cristalização. Na busca de uma concepção mais ampla da arquitetura

supramolecular de cristais orgânicos, recentemente, nosso grupo de pesquisa tem introduzido uma nova abordagem para a Engenharia de cristais. Nesta abordagem, o cristal é representado por um fragmento mínimo que compreende todas as interações intermoleculares, considerando fatores energéticos e topológicos. Esta representação mínima do cristal é chamada de cluster supramolecular. Essa abordagem tem sido usada para a discussão e o entendimento de organização cristalina em heterociclos [Frizzo et al., 2015, 4325; Martins et al., 2015], líquidos iônicos [Frizzo et al., 2015, 2996] e recentemente formação de polimorfos em microciclos [Martins et al., 2016].

Além disso, esta abordagem tem mostrado que a irreduzibilidade do cristal parece muito clara. Em outras palavras: não somos capazes de determinar o desenho da estrutura supramolecular de um novo cristal a partir de uma molécula, pois propriedades emergentes não podem ser deduzidas a partir de fragmentos moleculares. De uma molécula vista individualmente podemos deduzir regiões de diferenças de potencial eletrostático, mas isto não é suficiente prever como será a estrutura supramolecular do seu cristal. Os estudos mostram claramente a participação das propriedades topológicas (tais como superfície de contato) para entender o empacotamento cristalino de moléculas orgânicas.

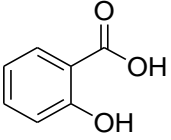
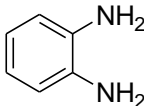
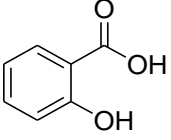
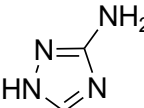
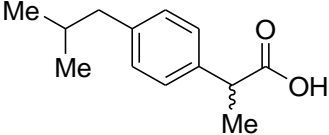
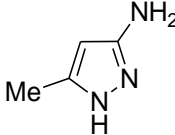
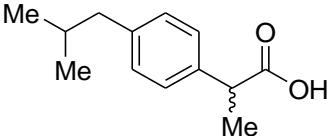
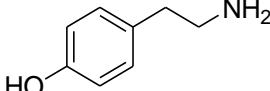
A abordagem do cluster supramolecular, no entanto não foi até o presente utilizado na compreensão da arquitetura supramolecular de cristais multicomponentes. Assim, para o entendimento da estrutura cristalina supramolecular de cristais multicomponentes persistem algumas questões a serem respondidas. Uma delas está relacionada à limitação da análise de síntons supramoleculares em coformadores com o objetivo de prever a estrutura supramolecular de cristais multicomponentes. Sabe-se que em muitos casos, reconhecer síntons em coformadores não é garantia do conhecimento da estrutura supramolecular, como já amplamente discutido para cristais orgânicos simples [Frizzo et al. 2015, 4325; Martins et al., 2015; Frizzo et al., 2015, 2996; Martins et al., 2016]. Outra limitação diz respeito à identificação de semelhanças e diferenças entre cristais multicomponentes e cristais monocomponentes. Assim, a determinação das características topológicas, energéticas e geométricas poderá auxiliar na compreensão da estrutura supramolecular de cristais multicomponentes e estabelecer relações da estrutura supramolecular com seus coformadores.

Assim, considerando: (i) o interesse em sistemas multicomponentes para o desenvolvimento de novos materiais com propriedades físicas e químicas desejadas; (ii) as características estruturais, topológicas e energéticas dos cristais multicomponentes

como modelos para estudos supramoleculares; e (iv) a importância da elucidação dos processos de reconhecimento molecular pelos quais atuam esses compostos, o objetivo deste trabalho é obter cristais multicomponentes a partir da combinação de coformadores contendo uma função ácido carboxílico tais como ácido salicílico e ibuprofeno e coformadores contendo funções amina tais como: 1,2-fenilenodiamina, tiramina e aminas heterocíclicas tais como 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol e 3-Amino-1,2,4-triazol com a finalidade de utilizá-los como modelos para o estudo de interações intermoleculares. Os coformadores que estão sendo estudados quanto à formação de cristais multicomponentes nesta tese foram selecionados com base nos seguintes critérios: (i) propriedade farmacológica; (ii) disponibilidade e custo; (iii) propriedades físicas, principalmente ponto de fusão, solubilidade e pKa e (iv) formação de interações intermoleculares que mimetizem interações intermoleculares envolvidas em processo de reconhecimento entre fármaco e receptor. É importante ressaltar que alguns coformadores como o AS e IBU já são bem conhecidos pelas suas propriedades terapêuticas. AS, por exemplo, está presente em formulações tópicas usadas para tratamento de doenças de pele, tais como acne, caspa, psoríase, dermatite seborreica da pele e do couro cabeludo, calos, calosidades e verrugas [Jouyban et al., 2011]. O IBU por sua vez, apresenta atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética [Geisslinger et al., 1989], sendo um dos fármacos mais vendidos do mundo segundo a Organização Mundial da Saúde. Os coformadores TIR e PIR não apresentam relatos de toxicidade aguda, sendo coformadores interessantes para mimetizar interações intermoleculares entre fármaco e receptor. Por outro lado, os coformadores TRIA e FEN apresentam relatos de toxicidade, sendo que a dose letal mediana para exposição dérmica da TRIA é de 10000 mg/kg [Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos – FISPQ, NBR 14725-4:2014] e FEN apresenta dose letal oral de 500 mg/kg [Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos – FISPQ, NBR 14725-4:2014]. Assim, alguns coformadores selecionados podem ser mais adequados como modelos para estudo de interações intermoleculares que mimetizem o processo de reconhecimento entre fármaco e receptor, e outros podem resultar em redução de toxicidade de um coformador ou diminuição da atividade farmacológica de outro, como propriedades emergentes. Esta Tese estará focada no estudo de interações intermoleculares usando os coformadores selecionados como modelos de estudo. Assim, o entendimento das interações intermoleculares e da estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes será buscado considerando aspectos topológicos, energéticos e geométricos e por comparações das propriedades do cristal em relação seus coformadores

e cristais multicomponentes já relatados para os mesmos. As propriedades físicas, de toxicidade e farmacológicas dos cocristais serão investigadas futuramente. A estrutura dos cristais multicomponentes propostos nesta Tese é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1- Estrutura e nomes comuns dos cristais multicomponentes propostos nesta Tese.

Cristal Multicomponente	Coformador 1	Coformador 2
AS...FEN	 Ácido salicílico (AS)	 1,2-Fenilenodiamina (FEN)
AS...TRIA	 Ácido salicílico (AS)	 3-Amino-1,2,4-1H-triazol (TRIA)
IBU...PIR	 <i>rac</i> -Ibuprofeno (IBU)	 3-amino-5-metil-1H-pirazol (PIR)
IBU...TIR	 <i>rac</i> -Ibuprofeno (IBU)	 Tiramina (TIR)

Os objetivos específicos podem ser resumidos em (Figura 1):

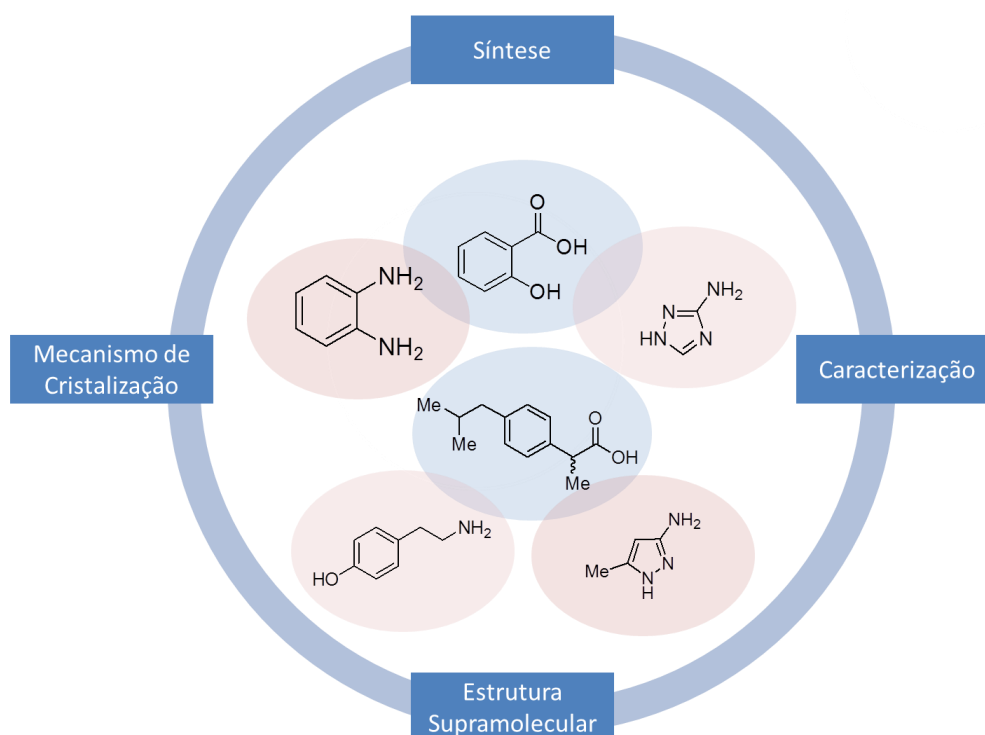
1. Sintetizar os cristais multicomponentes: Os cristais multicomponentes aqui propostos não são conhecidos, assim, um dos objetivos deste trabalho será obter os cristais multicomponentes por técnicas de cristalização mais conhecidas e de fácil execução, tais como: evaporação lenta de solvente e moagem assistida por solvente (do Inglês, *Liquid Assisted Grinding* - LAG). Os cristais multicomponentes serão caracterizados por Calorimetria exploratória diferencial (do inglês, *Differential Scanning Calorimetry* - DSC), Espectroscopia de Infravermelho (IV), difração de raios-X em pó (do inglês, *Powder X-Ray diffraction* - PXRD) e difração de raios-X de monocristal (do inglês, *Single Crystal X-Ray diffraction* - SCXRD).

2. Investigar a estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes.

O entendimento da estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes será buscado usando a abordagem do cluster supramolecular, portanto considerando aspectos topológicos, energéticos e geométricos. A comparação das propriedades do cristal em relação seus coformadores e cristais multicomponentes já relatados para os mesmos auxiliarão na compreensão dos aspectos mais importantes no direcionamento do arranjo cristalino supramolecular dos cristais multicomponentes.

3. Estabelecer o mecanismo de cristalização dos cristais multicomponentes e dos precursores: A partir da abordagem do cluster supramolecular para entendimento da arquitetura supramolecular dos coformadores e cristais multicomponentes será possível propor, por hierarquia energética das interações intermoleculares, o mecanismo de cristalização para os cristais multicomponentes.

Figura 1- Resumo dos objetivos deste trabalho.



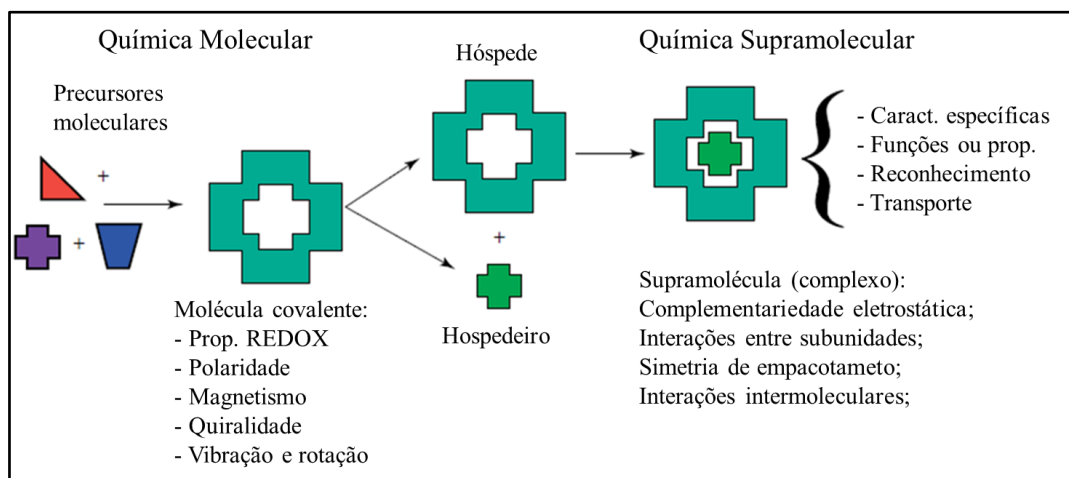
2. ESTADO DA ARTE

Nesta parte da Tese localizaremos os estudos supramoleculares aqui discutidos dentro da Química Supramolecular e as abordagens existentes para a compreensão da estrutura supramolecular de cristais multicomponentes. Assim serão tratados abordados os conceitos de Química Supramolecular, Engenharia de Cristais, Sínton Supramolecular e o Cluster Supramolecular.

2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

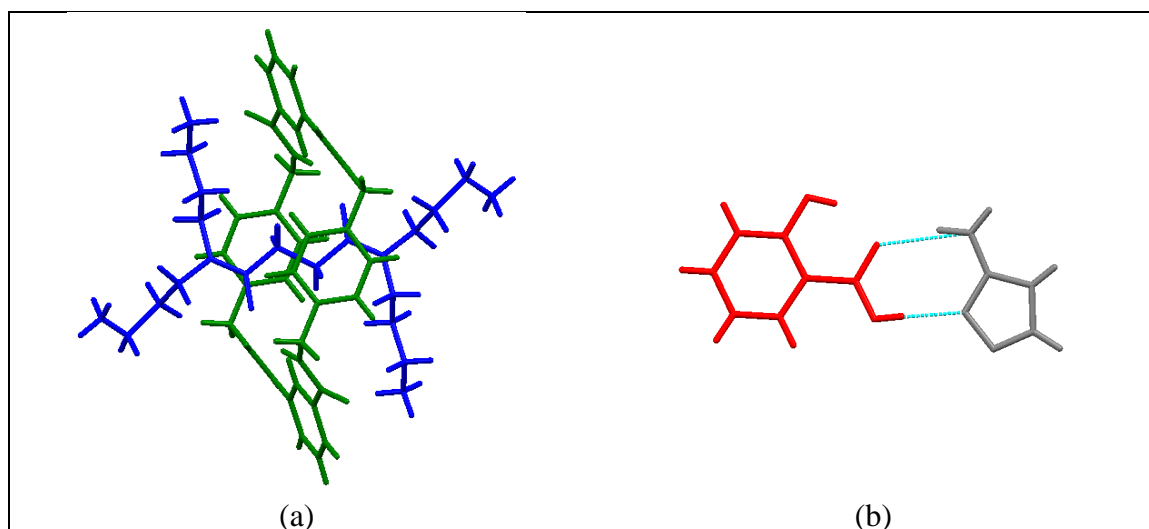
O conceito e o termo química supramolecular foram desenvolvidos em 1978 como um campo da ciência interdisciplinar que cobre a química, física e biologia, foi definida por Jean-Marie Lehn como a “Química além da molécula” ou também “a química das organizações moleculares e das ligações intermoleculares” [Lehn et al., 1996]. A abordagem supramolecular oferece uma alternativa para síntese em relação à química covalente tradicional. A partir desse ponto de vista, a química molecular compreende a formação de novas moléculas a partir da quebra e formação de novas ligações covalentes, onde as propriedades dos precursores como polaridade, quiralidade, forma, natureza química, propriedade redox e diferença de energia dos orbitais preenchidos e vazios serão determinantes para que ocorra a reação química e a formação de novas moléculas. Por outro lado a química supramolecular irá depender de propriedades específicas das moléculas para que ocorra a formação da supramolécula, entre essas propriedades podemos destacar as interações intermoleculares e a simetria do empacotamento (Figura 2).

Figura 2- Da química molecular à química supramolecular: moléculas, supermoléculas, dispositivos moleculares e supramoleculares. Figura adaptada da ref. [Lehn, 1996].



Exemplos de compostos desenvolvidos a partir da Química Supramolecular são os complexos moleculares como, por exemplo; rotaxanos, que são formados a partir das interações intermoleculares entre o macrociclo e o filamento linear (Figura 3a) e os cristais multicomponentes, nos quais duas moléculas distintas se mantêm unidas a partir das interações intermoleculares sem que ocorra o rompimento ou formação de novas ligações covalentes (Figura 3b).

Figura 3- Exemplos de compostos desenvolvidos a partir da Química Supramolecular. (A) rotaxanos; (b) cristais multicomponentes.



Nesse sentido, é necessário compreender o processo de associação de moléculas. O processo de associação molecular é caracterizado pela sua estabilidade e seletividade. Os sítios de ligação são caracterizados por suas propriedades eletrônicas (carga, polaridade,

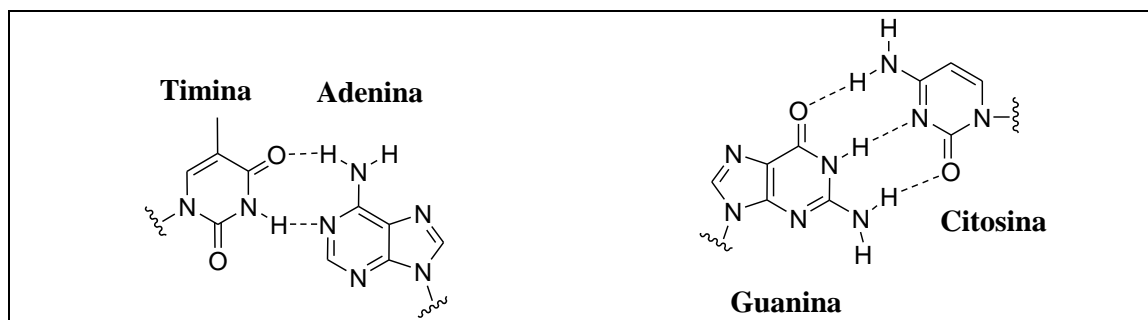
polarizabilidade, atração de van der Waals), tamanho e forma. Associação molecular implica complementariedade geométrica, topológica e energética entre os substratos associados.

No processo de associação entre moléculas, diversos fatores estruturais devem ser levados em conta [Steed e Atwood, 2000; Martins et al., 2014]:

- 1) Complementariedade topológica, isto é, superfícies de contato complementares entre os sítios, presença de domínios convexos e côncavos em localizações específicas.
- 2) Complementariedade interacional, isto é, presença de sítios de ligação complementares (eletrostáticos, tais como, positivo/negativo, carga/dipolo, dipolo/dipolo, doador/aceptor de ligações de hidrogênio, etc.) para atingir complementariedade eletrônica e distribuição nuclear.

As interações intermoleculares apresentam um papel determinante na cristalização e dessa forma são mediadoras dos processos de reconhecimento altamente específicos, reações, transporte, regulação, e processos biológicos, tais como a ligação de proteínas a um receptor, reações enzimáticas, associação imunológica antígeno-anticorpo, translação e transcrição do código genético, regulação da expressão de genes pela ligação de proteínas ao DNA, entrada de vírus nas células, indução de sinal por neurotransmissores, e assim por diante. O *design* de sistemas capazes de apresentar processos de alta eficiência e seletividade necessita da manipulação correta das características energéticas e topológicas das interações intermoleculares. O termo não-covalente pode ser aplicado para uma grande faixa de interações intermoleculares [Steed e Atwood, 2000] incluindo interações eletrostáticas (interações íon-íon, íon-dipolo e dipolo-dipolo), ligações coordenativas (metal-ligante), ligações de hidrogênio, halogênio, empilhamento π - π e forças de van der Waals. As ligações de hidrogênio são talvez os maiores valiosos elementos de *design* na direção da auto-organização de pequenas moléculas orgânicas com funcionalidades doadoras e receptoras de ligação de hidrogênio. Um exemplo do arranjo de ligações de hidrogênio fornecido pela natureza é a forma de dupla hélice do DNA, que é formado entre pares de base complementares de citosina (C) e guanina (G), e adenina (A) e timina (T) (Figura 4). Cientistas têm, portanto, sido inspirados pela natureza para construir estruturas supramoleculares e materiais utilizando ligações de hidrogênio. A formação de estruturas supramoleculares direcionadas por ligações de hidrogênio tem sido estudada com relação à associação molecular tanto em solução como no estado sólido.

Figura 4- Ligações de hidrogênio entre os pares de bases que compõe o DNA.



Um cristal pode ser visto como “uma molécula supramolecular por excelência” um agregado de moléculas trabalhadas por reconhecimento mútuo tendo um incrível nível de precisão. Cristais são agregados moleculares que apresentam uma organização tridimensional periódica no estado sólido. O estudo da cristalização das moléculas é um tópico de grande interesse na comunidade científica, pois cada fase cristalina apresenta diferentes propriedades físico-químicas. As propriedades térmicas, mecânicas, elétricas e óticas podem fornecer o desenvolvimento de novos materiais com funções específicas. Se pensarmos nas diferentes fases cristalinas de um Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), cada fase cristalina ou associação desse ingrediente com outros componentes irá fornecer diferentes propriedades como solubilidade, dissolução, higroscopicidade, estabilidade e compactação. Com o desenvolvimento dessas novas propriedades o novo material ou fármaco terá um valor e/ou utilidade agregado. Assim, por exemplo, o desenvolvimento de uma nova fase cristalina de um IFA poderá viabilizar o produto, causar a redução de sua dose, aumento da eficácia, melhora nas condições de armazenamento, bem como a produção de patentes [Remenar et al. 2003; Miroshny et. al. 2009]. Nanjwade et al. [Nanjwade et al., 2011]. Nanjwade et al. [Nanjwade et al., 2011], por exemplo, observaram que o cristal multicomponente formado por prulifloxacin e ácido salicílico (1:1) apresentou uma melhora na solubilidade aquosa em relação ao fármaco puro o que levou a uma dissolução aumentada do prulifloxacin, quando na forma de cristal multicomponente. Da mesma forma, Vinesha et al. [Vinesha et al., 2013] observaram um aumento da solubilidade do fármaco taladafil, quando cocristalizado com ácido salicílico em relação ao taladafil puro. Estudos com o fármaco carbamazepina demonstraram que a partir da formação do cristal multicomponente com a sacarina foi possível observar significativo aumento na estabilidade física e favoráveis propriedades de dissolução, estabilidade de suspensões e farmacocinética melhorada em relação ao fármaco puro [Morrisette et al. 2004; Magali et al. 2007; Rasenac et al. 2001]. O planejamento e a

síntese de estruturas moleculares sólidas com propriedades desejadas com base na compreensão de interações intermoleculares fez surgir um tema de intensa investigação dentro da Química Supramolecular conhecida como Engenharia de cristais.

2.2. ENGENHARIA DE CRISTAIS

Engenharia de cristais é definida por Guatam R. Desiraju como “o entendimento de interações intermoleculares no contexto do empacotamento cristalino e a utilização de tal entendimento no *design* de novos sólidos com propriedades físicas e químicas desejadas” [Desiraju, 1989]. Num sentido mais amplo, os conceitos de engenharia de cristais são aplicáveis a qualquer tipo de montagem intermolecular, por exemplo, reconhecimento de proteína-ligante. A engenharia de cristal é, portanto, de amplo domínio e, conseqüentemente, reuniu pesquisadores de diversas áreas. Atualmente inclui três atividades distintas, que formam uma sequência contínua: 1) o estudo das interações intermoleculares; 2) o estudo dos modos de empacotamento, no contexto dessas interações com o objetivo de definir uma estratégia de *design*; e 3) o estudo das propriedades cristalinas. Na verdade, esses três estágios representam o "quê", "como" e "por quê" da engenharia de cristais [Desiraju, 2007].

Neste contexto, surgem os cristais multicomponentes, quando mais de um componente é cristalizado na rede cristalina, dentre os cristais multicomponentes que podem ser formados, sais, solvatos e cocrystal, o termo e a definição de cocrystal é o que apresenta maior debate [Bond, 2007; Desiraju, 2003; Aitipamula et al., 2012]. Ampla definição tal como a dada por J. D. Dunitz [Dunitz, 2003] define cocrystal como “um cristal contendo dois ou mais componentes juntos”. Uma perspectiva mais específica descreve um cocrystal como “complexos cristalinos de dois ou mais constituintes moleculares neutros ligados na estrutura cristalina através de interações não-covalentes, frequentemente ligações de hidrogênio” [Jones e Motherwell, 2006]. G. Desiraju [Desiraju, 2003] considera literal que um cocrystal deve denotar um cristal unido com outro cristal, de modo que cocrystal deve referir-se adequadamente para alguns “cristais múltiplos” em que cada componente mantém algum grau de sua identidade cristalina individual. J. D. Dunitz sugere que a unidade refere-se a componentes moleculares, de modo que o cocrystal “abrange compostos moleculares, complexos moleculares, solvatos, compostos de inclusão, clatratos, e, possivelmente, alguns outros tipos de cristais multicomponentes” [Dunitz, 2003]. Esta visão foi ecoada por Stahly, que escreveu que “cocrystal consistem

em dois ou mais componentes que formam uma estrutura cristalina única que tem propriedades únicas” [Stahly, 2007]. Em dezembro de 2011, a FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) anunciou um rascunho de orientação sobre a classificação de cocristais como "complexos moleculares dissociáveis entre um IFA (Ingrediente Farmacêutico Ativo) e um excipiente" [Guidance for Industry, 2011]. Este projeto de orientação provocou uma resposta do mundo acadêmico em um documento pedindo uma classificação regulatória alternativa. Aitipamula et al. [Aitipamula, 2012] desafiaram a classificação regulatória propondo a fusão de cocristais com sais, segundo os autores, “cocristais são sólidos que são fases únicas de materiais cristalinos compostos de dois ou mais diferentes componentes moleculares e/ou iônicos, geralmente em uma razão estequiométrica que não sejam nem solvatos nem simples sais”. Além das muitas opiniões e questões farmacêuticas que são abordadas pela FDA, indústria e academia, uma questão prática é o quão relevante as várias classes são em termos do número de estruturas cristalinas e como usar os bancos de dados cristalográficos, a fim de classificar as entradas com base em regras concretas. Recentemente, uma nova definição foi proposta por Grothe et al. [Grothe et al., 2016] na qual cocrystal é considerado “um cristal com uma molécula de coformador mais, ou outro coformador, ou pelo menos dois íons”, sendo que os autores definem como cocristais verdadeiros quando somente coformadores estão presentes na rede cristalina. Os autores definem coformador como um resíduo neutro que não é um solvente (segundo os autores, um componente que não seja líquido a temperatura ambiente).

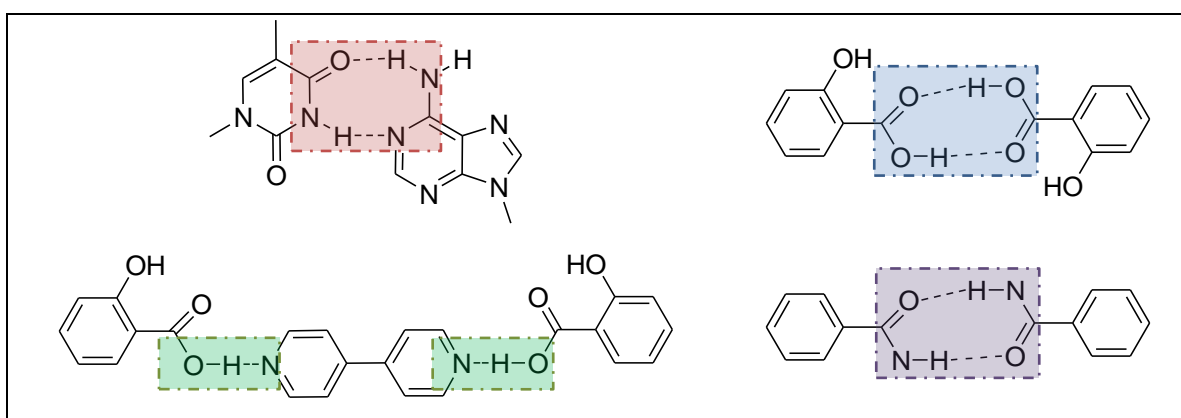
Nesta tese, para evitar discussões de definição, os cristais resultantes das cristalizações de dois componentes serão chamados cristais multicomponentes, independente do estado físico inicial dos reagentes, da presença de solvente na unidade assimétrica e da formação de espécies carregadas.

O desenvolvimento de estruturas cristalinas com propriedades desejadas é o objetivo último da Engenharia de cristais. A aplicação das estratégias de *design* supramolecular em sólidos puramente orgânicos é ainda muito limitada. A maioria dos estudos iniciais reportados pela engenharia de cristais de moléculas orgânicas está concentrada no entendimento das interações intermoleculares e na identificação de sítios supramoleculares.

2.3. SÍNTON SUPRAMOLECULAR

Um sinton é definido como um fragmento molecular interligado por interações intermoleculares que contém uma aproximação razoável da organização do cristal como um todo e que encapsulam a essência do cristal em termos de reconhecimento molecular (Figura 5) [Desiraju, 2007; Vishweshwar et al., 2002; Dey et al. 2005; Chopra et al. 2007; Di Salvo et al., 2011; Nahua et al., 2011; Chattopadhyay et al., 2012; Shivakumar et al., 2012; Shishkin et al., 2011; Dunitz e Gavezzotti, 2012].

Figura 5- Exemplos de síntons supramoleculares.



Num sentido direto, o conceito de síntons supramoleculares exemplifica uma abordagem retrosintética à química supramolecular que considera a ligação intermolecular análoga à ligação covalente, a qual as propriedades geométricas tais como distâncias interatômicas, ângulo de ligação e ângulo diedros caracterizam a ligação. Os síntons supramoleculares são representativos de arranjos espaciais de interações intermoleculares e, nesse sentido, levam em consideração fatores químicos e geométricos [Mukherjee, 2015].

Além disso, com base na sua abundância relativa nas bases de dados, síntons supramoleculares são considerados mais ou menos robustos e acredita-se que possam ser utilizados para formular novas estratégias de concepção de cristais. Desta forma, os síntons são também de natureza probabilística.

A abordagem mais utilizada em estudos estruturais de cristais multicomponentes envolve o conceito de sinton supramolecular. Para identificar os síntons que são responsáveis pela formação dos cristais multicomponentes os termos homosinton e heterosinton foram introduzidos. Heterosinton significa reconhecimento entre diferentes funções orgânicas e apresenta um papel importante na síntese de cristais multicomponentes [Mukherjee,

2015]. Duas abordagens são empregadas na formação do cocrystal, a primeira prevê a quebra do homosínton supramolecular utilizando um heterosínton robusto [Vishweshwar et al., 2002; McMahon et al., 2003; McMahon et al., 2005; Reddy et al., 2004]. A segunda envolve a manutenção do homosínton com a formação de heterosíntons periféricos com o coformador [Fleischman et al., 2003].

No entanto, já é reconhecido que existe uma limitação na abordagem do sínton supramolecular na previsão da formação de sistemas multicomponentes com moléculas flexíveis devido à sua liberdade conformacional [Du et al., 2006].

Martins et al. [Martins et al., 2016] buscaram coformadores no banco de dados de estrutura de Cambridge (em inglês, *Cambridge Structural Database* - CSD,) para sintetizar novos cristais multicomponentes com ácido azeláico. Os autores se basearam nos síntons mais comuns empregados para formar cristais multicomponentes com o grupo funcional ácido carboxílico (sínton da molécula de ácido azeláico). Os síntons selecionados foram ácido carboxílico, álcool e amina. No entanto, segundo os autores, foi surpreendente que somente o sínton amina formou cristais multicomponentes com o ácido azeláico.

Do mesmo modo, essa teoria pode ser insuficiente para explicar cristais multicomponentes dirigidos por interações fracas, desde que este conceito parece ser limitado a distâncias predeterminadas pelo investigador e baseada nos raios de van der Waals dos átomos. Fatores topológicos e energéticos, por exemplo, são negligenciados. Além disso, é bem reconhecido que os cristais representam um nível de complexidade mais elevado do que as moléculas individuais, e a estrutura cristalina é consequentemente uma propriedade emergente com a cristalização sendo uma reação supramolecular, e que sua análise em unidades menores é, por necessidade, uma simplificação [Desiraju, 2005].

2.4. CLUSTER SUPRAMOLECULAR

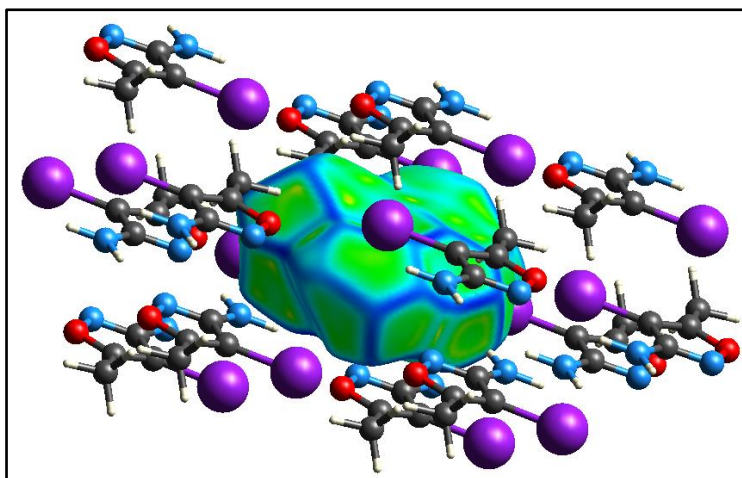
Nosso grupo de pesquisa tem trabalhado com heterociclos trialometilados por mais de 25 anos e durante este tempo temos cultivado grande interesse no entendimento da estrutura supramolecular de heterociclos, com o objetivo de desenvolver novos materiais sólidos. Ao longo do tempo, observamos que o conceito de sínton supramolecular foi inadequado para responder uma série de questões relacionadas ao arranjo cristalino. Assim, percebemos que deveríamos considerar aspectos topológicos e energéticos das interações intermoleculares envolvidas no arranjo cristalino destes compostos. Para entender isso,

propomos a compreensão da arquitetura cristalina a partir do conceito de cluster supramolecular.

A abordagem da estrutura cristalina de moléculas orgânicas a partir do cluster supramolecular considera que a rede cristalina se origina a partir de uma unidade: o cluster supramolecular. Assim, segundo esta abordagem, o cluster supramolecular é formado pela primeira esfera de coordenação molecular, e é a menor porção do cristal que apresenta todas as informações necessárias para o entendimento das interações intermoleculares no sistema cristalino, incluindo informações energéticas e topológicas.

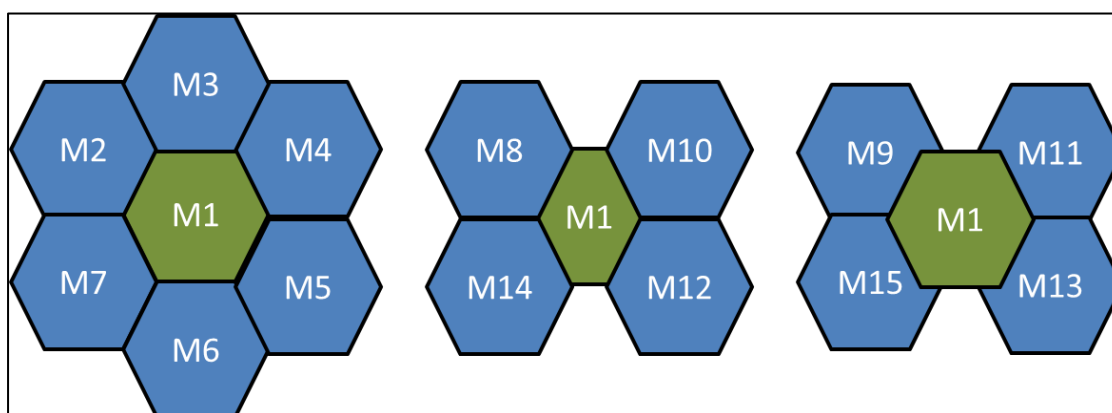
Para definir o cluster supramolecular, é necessário definir a primeira esfera de coordenação. Para tanto primeiramente precisamos conhecer o Número de Coordenação Molecular (NCM). Esse conceito foi definido por Kitaigorodskii como sendo o número de moléculas que tem pelo menos um contato com uma dada molécula, o qual é determinado pelo princípio de empacotamento fechado de cristais orgânicos [Kitaigorodskii, 1973]. Utilizando esse conceito, pesquisadores tem mostrado que uma grande maioria dos clusters supramoleculares de moléculas orgânicas fornece a primeira esfera de coordenação que é predominantemente composta de 14 moléculas vizinhas (> 50%) e, em segundo lugar, podem ser compostos por 12 ou 16 moléculas vizinhas [Blatov, 2004; Mitina e Blatov, 2013; Singh et al., 2013; Peresyphkina e Blatov, 2000, 1035; Peresyphkina e Blatov, 2000, 501; Peresyphkina e Blatov, 1999; Blatov et al., 1998]. Adicionalmente, para a determinação do cluster supramolecular e, conseqüentemente, seu NCM, é importante manter em mente que: (i) a auto-organização das moléculas no cristal incluem fatores eletrostáticos e topológicos; (ii) a primeira esfera de coordenação em torno da M1 (molécula central) é formada por todas as moléculas que possuem superfície de contato com a M1, considerando o conjunto de interações de todas as moléculas vizinhas a essa molécula. Assim, existem duas abordagens principais para determinar a área de contato entre as moléculas no cristal: (i) Superfície de Hirshfeld e (ii) Poliedro de Voronoi-Dirichlet (PVD). A superfície de Hirshfeld emergiu a partir de uma tentativa para definir o espaço ocupado por uma molécula de um cristal com a finalidade de particionamento da densidade de elétrons em fragmentos moleculares [Spackman e Byrom, 1997]. Nessa abordagem a primeira esfera de coordenação de cluster pode ser determinada inserindo gradativamente moléculas que fazem contato com uma molécula inicial arbitrariamente tomada como molécula central, Figura 6.

Figura 6 - A primeira esfera de coordenação (14 moléculas) ao redor de uma molécula de 3-amino-4-iodo-5-metiloxazol no cristal. Para a molécula central a superfície de Hirshfeld é mapeada com a função curvatura a qual identifica contatos superficiais molécula...molécula. [Martins et al., 2014].



O PVD foi introduzido por Fisher e Koch [Fischer e Koch, 1979] para encontrar o número de moléculas vizinhas que fazem contato com uma dada molécula. A partir disto, foi estabelecido que a área da face do PVD corresponde a área de contato entre duas moléculas e reflete a força das interações intermoleculares no cristal. Assim, a primeira esfera de coordenação é composta pela M1 (molécula central) e todas as outras moléculas que estão em contato com ela (M2, M3, M4...Mn) Figura 7.

Figura 7 - Cluster da primeira esfera de coordenação em torno da M1 é formado por Mn moléculas. Representação genérica para um composto com NCM = 14: (a) M1 e seis moléculas no plano; (b) M1 e quatro moléculas acima do plano; (c) M1 e quatro moléculas abaixo do plano. Figura adaptada da referência [Martins et al., 2014].



De acordo com a abordagem do cluster supramolecular, o cristal é formado quando as moléculas em solução se agregam em torno da molécula central e tal processo ocorre em

harmonia com as forças responsáveis pela estabilidade do cristal. Então a concepção de estabilidade do cristal passa pela determinação da quantidade de energia da M1 e cada molécula Mn a partir da primeira esfera de coordenação do cluster. Subsequentemente, a determinação da quantidade de energia de interação intermolecular do dímero M1...Mn pode se feita pela diferença a energia de M1 (sozinha), a energia da Mn, e a energia total de cada dímero M1...Mn (*i.e.*, M1...M2, M1...M3, ..., M1...Mn). $G_{M1...Mn}$ é a energia resultante da interação entre M1 e cada molécula Mn do cluster e pode ser determinado por cálculos de mecânica quântica.

A partir dos dados de superfície de contato e energia dos dímeros, os dados são normalizados levando em consideração o NCM de cada cluster e é possível determinar a contribuição de cada dímero conforme as Eq. 1 e 2.

$$NG_{M1...MN} = \frac{G_{M1...MN}}{\Sigma G_{M1...MN}} NCM \quad (\text{Eq. 1})$$

$$NC_{M1...MN} = \frac{C_{M1...MN}}{\Sigma C_{M1...MN}} NCM \quad (\text{Eq. 2})$$

A partir dessa normalização é possível estabelecer a relação entre área de contato de cada molécula Mn que compõe a primeira esfera de coordenação e a molécula central Mn com a energia de interação do dímero correspondente M1...Mn. Dessa forma, as interações podem ser classificadas conforme a contribuição energética e topológica em quatro tipos: tipo I, valores de energia elevados e superfície de contato pequenas; tipo II, valores de energia e de superfície de contato elevados; tipo III, valores de energia e superfície de contato intermediários; e, tipo IV, valores de energia pequenos e elevadas superfície de contato. Usando esta correlação, é possível verificar a validade da hipótese proposta por Blatov et al. que considera que a força da interação intermolecular é diretamente relacionada à superfície de contato entre as moléculas no cristal [Blatov, 2004]. A abordagem do cluster supramolecular nos permite definir quais as interações e os aspectos topológicos e energéticos destas estão envolvidos diretamente no crescimento do cristal e a partir desses dados, estabelecer o mecanismo de cristalização de cada composto em estudo.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas com os estudos realizados nesse trabalho. Dessa forma, uma análise completa no banco de dados do CCDC (do Inglês, *Cambridge Crystallographic Data Centre*) empregando o programa ConQuest versão 1.17 de nov./2014 [ConQuest versão 1.17] foi realizada para localizar os artigos que abordam a estrutura supramolecular de cristais multicomponentes derivados de ácido salicílico e do Ibuprofeno. Serão discutidas as técnicas utilizadas na caracterização de cristais multicomponentes, dando ênfase as técnicas utilizadas no desenvolvimento deste trabalho. Posteriormente serão abordados os conceitos que envolvem o mecanismo de cristalização, definição, importância e técnicas empregadas para os estudos dos mecanismos de cristalização de moléculas orgânicas.

3.1. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO

Há um grande número de relatos de cristais multicomponentes derivados do ácido salicílico (AS). Para fins de organização, as estruturas dos coformadores foram agrupadas conforme a estrutura supramolecular formada na unidade assimétrica dos cristais multicomponentes. A estrutura dos coformadores está mostrada na Tabela 2. Entre os 38 coformadores já relatados, apenas cinco não apresentam um anel heterocíclico na sua estrutura. Entre os coformadores que possuem o heterociclo, a maioria (25) são heterociclos nitrogenados.

De acordo com o padrão de substituição do heterociclo com grupos doadores ou aceptores de ligação de hidrogênio, observa-se formação de dímeros (heterodímeros) Quando o substituinte doador/aceptor de ligação de hidrogênio está próximo heteroátomo forma-se o dímero cíclico (Figura 8a), do contrário observa-se uma ligação de hidrogênio simples (Figura 8b). Em casos nos quais o coformador não é heterocíclico, ou o heteroátomo do heterociclo não está envolvido em interações intermoleculares com o AS, a formação do cristal multicomponente ocorre por interações entre os substituintes podendo formar dímeros cíclicos ou não. Ainda é possível observar a presença do homodímero seguida da ligação com o AS, como no caso do 1H-benzotriazol...AS e isonicotinamida...AS (Figura 8c e 8d). Heterociclos como 2,6-dimetil-4-pirona que possuem uma carbonila, forma

ligações de hidrogênio simples com o AS (Figura 9). Por outro lado compostos que possuem a função amida formam dímeros cíclicos com ácido salicílico, através do heterodímero (O-H...O e N-H...O, Figura 10).

Figura 8 - Ligação de hidrogênio na estrutura dos cristais multicomponente: 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina...AS (a); 4,4'-bipiridina...AS (b); 1H-benzotriazol...AS (c); isonicotinamida...AS (d).

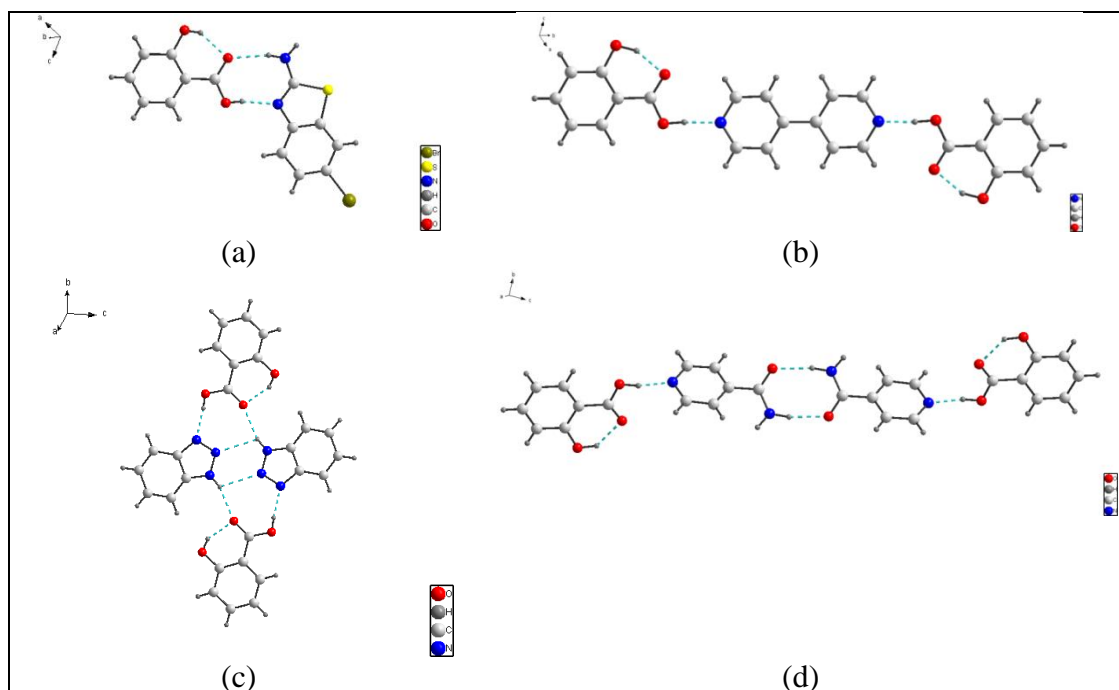


Figura 9 - Ligação de hidrogênio na estrutura dos cristais multicomponente: 8-hidroxiquinolina...AS (a) e antipirina...AS (b).

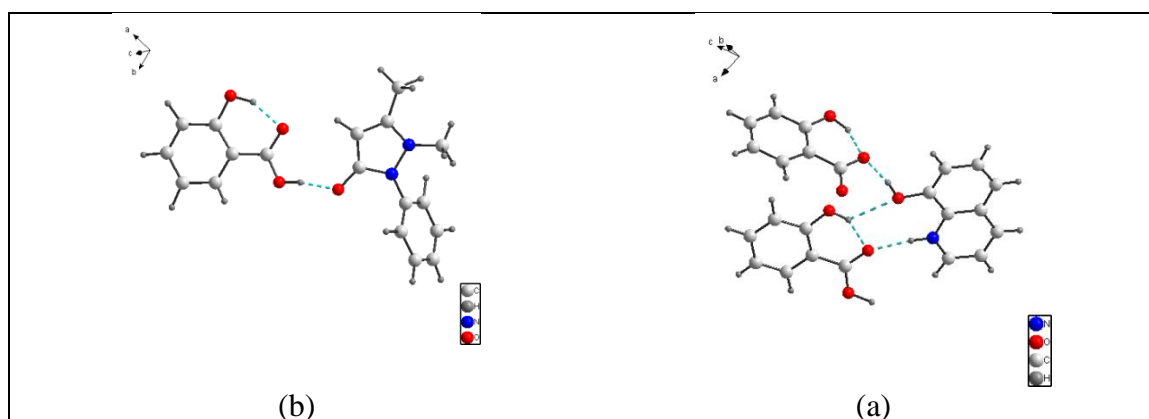
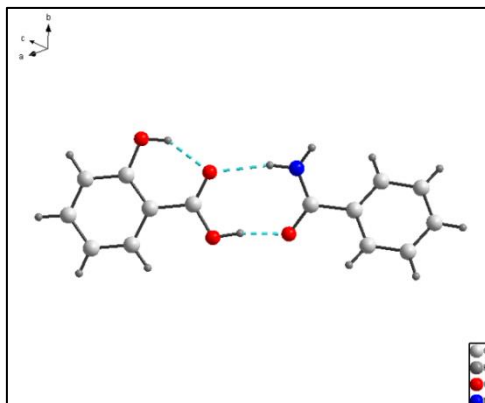


Figura 10 - Ligação de hidrogênio na estrutura do cristal multicomponente benzamida...AS.



Com base na busca realizada no banco de dados do CCDC para cristais multicomponentes derivados do ácido salicílico, foram encontrados somente dois artigos nos quais os autores estavam interessados na determinação da energia de estabilização dos cristais [Seaton e Parkin, 2011; Chan et al., 2014].

Tabela 2 - Coformadores relatados em cristais multicomponentes derivados de AS.

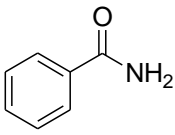
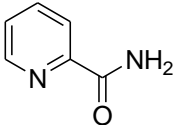
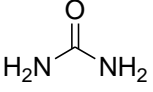
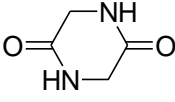
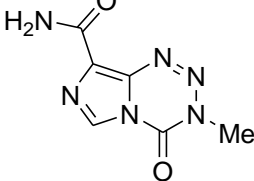
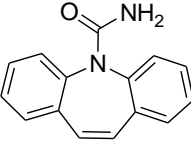
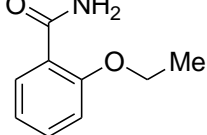
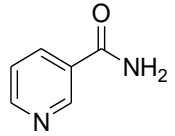
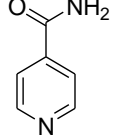
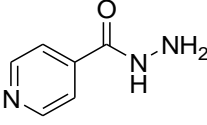
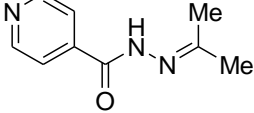
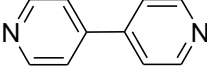
Coform.	Fórmula estrutural	Ref.
Benzamida		[Seaton e Parkin, 2011; Elbagerma et al., 2010]
Picolinamida		[Chan et al., 2014]
Ureia		[Emsley et al., 1986; Hsu e Gellert, 1983]
2,5-Piperazinediona		[Varughese e Kartha, 1982]
Temozolomida		[Babu et al., 2012]
Carbamazepina		[Childs et al., 2009]
Etenzamida		[Aitipamula et al., 2012]
Nicotinamida		[Hathwar et al., 2010]
Isonicotinamida		[McMahon et al., 2005]
Isoniazida		[Lemmerer, 2012]
N'-(propan-2-ilideno)isonicotinohidrazida		[Lemmerer, 2012]
4,4'-bipiridina		[Caira et al., 2012]

Tabela 2 - Coformadores relatados em cristais multicomponentes derivados de AS.

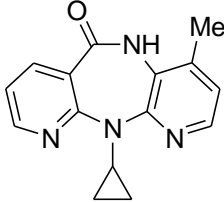
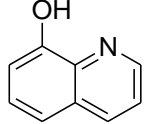
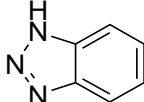
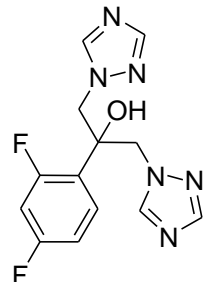
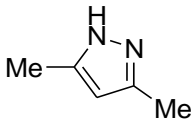
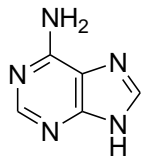
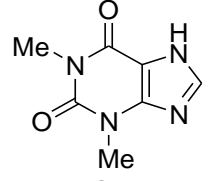
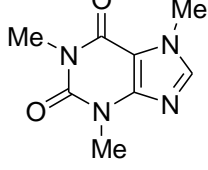
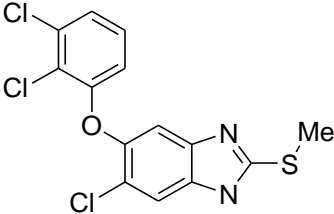
Coform.	Fórmula estrutural	Ref.
Nevirapina		[Caira et al., 2012]
8-Hidroxiquinolina		[Jebamony e Muthiah, 1998]
1H-benzotriazol		[Wang et al., 2012]
Fluconazol		[Kastelic et al., 2011]
3,5-Dimetil-1H-pirazol		[López et al., 2007]
9H-purin-6-amine		[Du et al., 2009]
Teofilina		[Somphon et al., 2013; Zhang et al., 2015]
Cafeína		[Lu et al., 2009; Bucar et al., 2009]
Triclabendazol		[Tothadi et al., 2012]

Tabela 2 - Coformadores relatados em cristais multicomponentes derivados de AS.

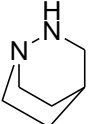
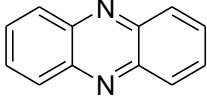
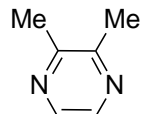
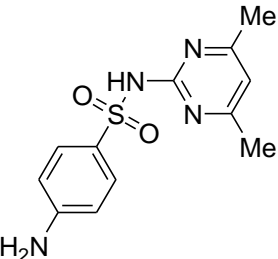
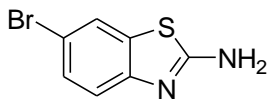
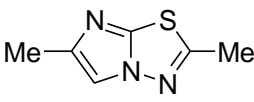
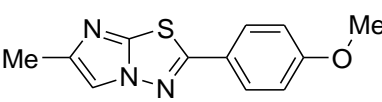
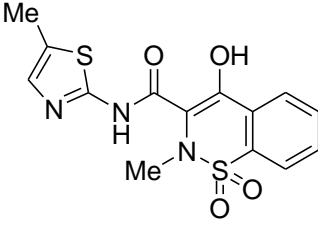
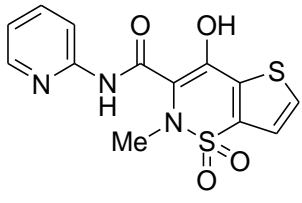
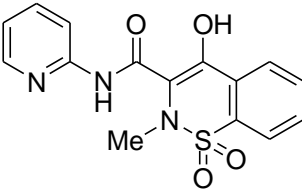
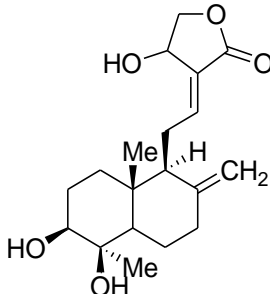
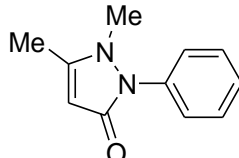
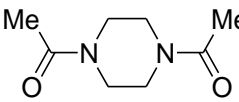
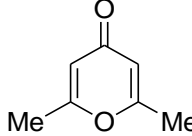
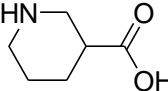
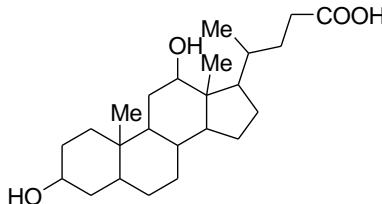
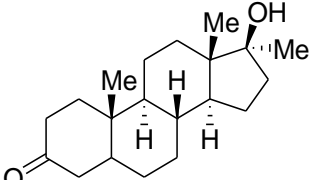
Coform.	Fórmula estrutural	Ref.
diazabicyclo[2.2.2]octano		[Skovsgaard e Bond, 2009]
Fenazina		[Skovsgaard e Bond, 2009]
2,3-dimetil pirazina		[Luo et al., 2012]
Sulfadimidina		[Patel et al., 1988]
6-Bromobenzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina		[Jin et al., 2014]
2,6-dimetilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]thiadiazole		[Lynch, 2009]
2-(4-Metoxifenil)-6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]thiadiazole		[Lynch, 2009]
Meloxicam		[Cheney et al., 2010]
Tenoxicam		[Bolla et al., 2013]
Piroxicam		[Wales et al., 2012]

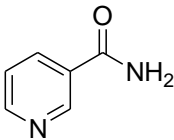
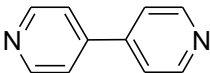
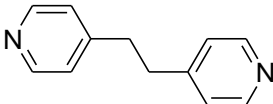
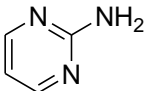
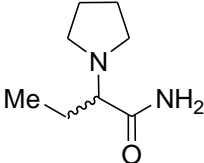
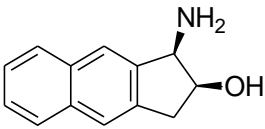
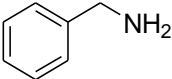
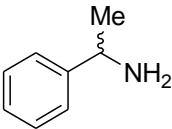
Tabela 2 - Coformadores relatados em cristais multicomponentes derivados de AS.

Coform.	Fórmula estrutural	Ref.
Andrografolida		[Suresh et al., 2013]
Antipirina		[Singh e Vijayan, 1974]
N,N'-diacetilpiperazina		[Skovsgaard e Bond, 2009]
2,6-dimetil-4-pirona		[Pernak et al., 2011]
Piperidina-3-ácido carboxílico		[Bartoszak-Adamska et al., 2009]
Ácido deoxicólico		[Limmatvapirat et al., 1997]
Mestanolona		[Takata et al., 2008]

3.2. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES DERIVADOS DO IBUPROFENO

Os coformadores relatados na literatura comumente escolhidos para a formação de cristais multicomponentes com o ibuprofeno são derivados de funções amidas, amina e heterociclos nitrogenados, sendo que das oito estruturas já relatadas, três apresentam coformadores derivados de piridina e três de amina primária (Tabela 3).

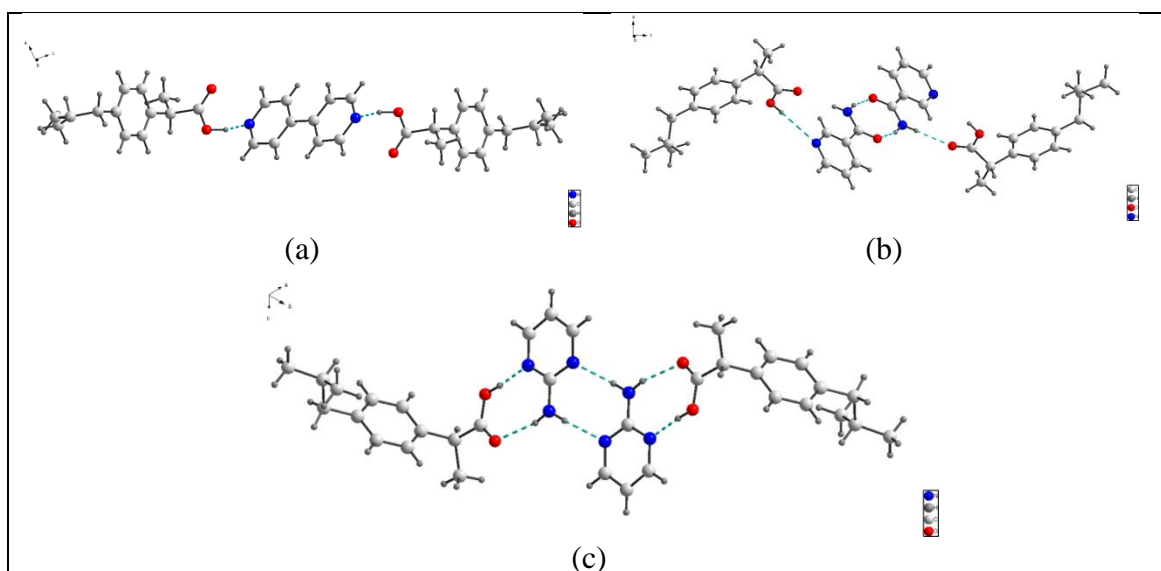
Tabela 3 - Coformadores relatados em cristais multicomponentes derivados do ibuprofeno.

Coform.	Formula estrutural	Ref.
Nicotinamida		[Alves, 2012; Soares e Carneiro, 2013; Alshahateet, 2010; Berry et al., 1697]
4,4'-bipiridina		[Chen et al., 2010; Walsh et al., 2003]
1,2-bis-(4-piridil)etano		[Alshahateet, 2010]
2-Aminopirimidina		[Alshahateet, 2011]
levetiracetam		[Springuel et al., 2014]
(1R,2S)-1-aminobenzindan-2-ol		[Kobayashi et al., 2004]
Benzilamina		[Molnar et al., 2009]
Feniletilamina		[Molnar et al., 2009; Lemmerer et al., 2010]

Baseado nas estruturas demonstradas na Tabela 3 é aparente que a presença de um átomo de nitrogênio no heterociclo de seis membros ou um grupo amida é importante para a formação do cristal multicomponente com o ibuprofeno. A estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes entre ibuprofeno e 4,4'-bipiridina mostra invariavelmente uma ligação de hidrogênio entre a função ácido carboxílico e o nitrogênio do anel aromático (Figura 11a) [Alshahateet, 2010; Chen et al., 2010; Walsh et al., 2003]. Os cristais multicomponentes do ibuprofeno com derivados da nicotinamida tem uma estrutura supramolecular caracterizada pela presença de um tetrâmero que contém um dímero central formado por ligações de hidrogênio entre duas moléculas de nicotinamida ao qual

se ligam as moléculas de ibuprofeno por ligações de hidrogênio entre o ácido carboxílico e o nitrogênio aromático da nicotinamida. Estas interações ocorrem pela doação de ligação de hidrogênio do grupo hidroxila ao nitrogênio da piridina ($O-H\cdots N$) e pela aceitação de ligação de hidrogênio a partir da amida pela carbonila do ácido carboxílico. Esta interação juntamente com o ângulo diedro entre o grupo fenila e o ácido carboxílico do ibuprofeno de aproximadamente 90° leva a organização supramolecular conhecida como espinha de peixe. Devido à molécula de ibuprofeno ter regiões apolares a estrutura supramolecular também desenvolve regiões hidrofóbicas [Soares e Carneiro, 2013; Alshahateet, 2010; Berry et al., 2008] (Figura 11b). Já o cristal multicomponente do ibuprofeno com a 2-aminopiridina é caracterizado por uma estrutura supramolecular formada por um (homo) dímero cíclico de ligações de hidrogênio entre o nitrogênio aromático da 2-aminopiridina e o grupo amino de outra molécula ($N\cdots H-NH-Ar$). O empacotamento segue pela interação entre o ácido carboxílico do ibuprofeno com um o nitrogênio aromático e com o grupo amino da 2-aminopiridina ($C-OH\cdots NH-Ar$ e/ou $C=O\cdots H-NH_2$) (Figura 11c) [Alshahateet, 2011].

Figura 11 - Ligações de hidrogênio nos cristais multicomponente Ibuprofeno...4,4'-bipiridina (a); Ibuprofeno...Nicotinamida (b); e Ibuprofeno...2-Aminopiridina.



A estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes do ibuprofeno com coformadores que possuem grupos amins não aromáticas tais como 1-aminobenzindanol, benzilamina e benziletilamina também apresentaram ligações de hidrogênio na estrutura supramolecular. Porém as ligações de hidrogênio na estrutura não formam dímeros e sim

tetrâmeros. Estes tetrâmeros possuem duas moléculas de ibuprofeno e duas moléculas da respectiva amina (Figura 12a e Figura 12b). No caso do 1-aminobenzindanol ocorre à formação de um trímero, composto de duas moléculas de 1-aminobenzindanol e uma molécula de ibuprofeno (Figura 13a). As ligações de hidrogênio presentes na estrutura supramolecular do leviracetam são diferentes dos outros cristais multicomponentes com ibuprofeno. Apesar de possuir um nitrogênio no heterociclo (pirrolidina) este não estabelece interações intermoleculares com o ácido. O grupamento amida é que estabelece as interações com o ácido carboxílico, os autores relatam a formação de uma estrutura lamelar, composta de três moléculas de levetiracetam e uma molécula de ibuprofeno (Figura 13b). As três moléculas de leviracetam estão interagindo entre si e duas delas estabelecendo interações com o ibuprofeno por ligações de hidrogênio, ora envolvendo a carbonila ora o grupo amina da função amida (Figura 13b). Os autores ainda destacam que as lamelas interagem a partir de interações hidrofóbicas, formadas entre os grupos isobutil, metil e etil [Springuel et al., 2014].

Figura 12 - Ligação de hidrogênio entre (a) ibuprofeno...feniletilamina (b) ibuprofeno...benzilamina.

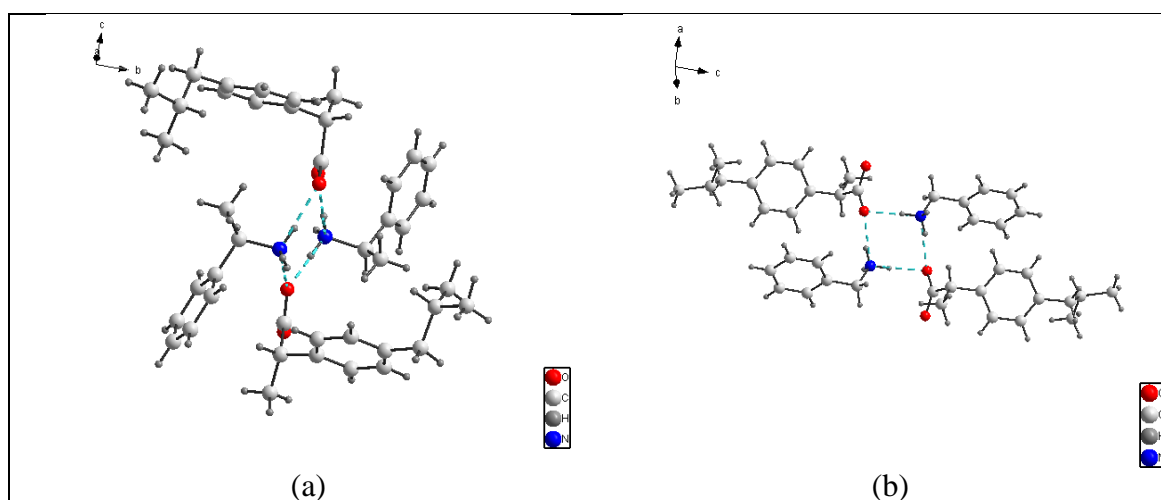
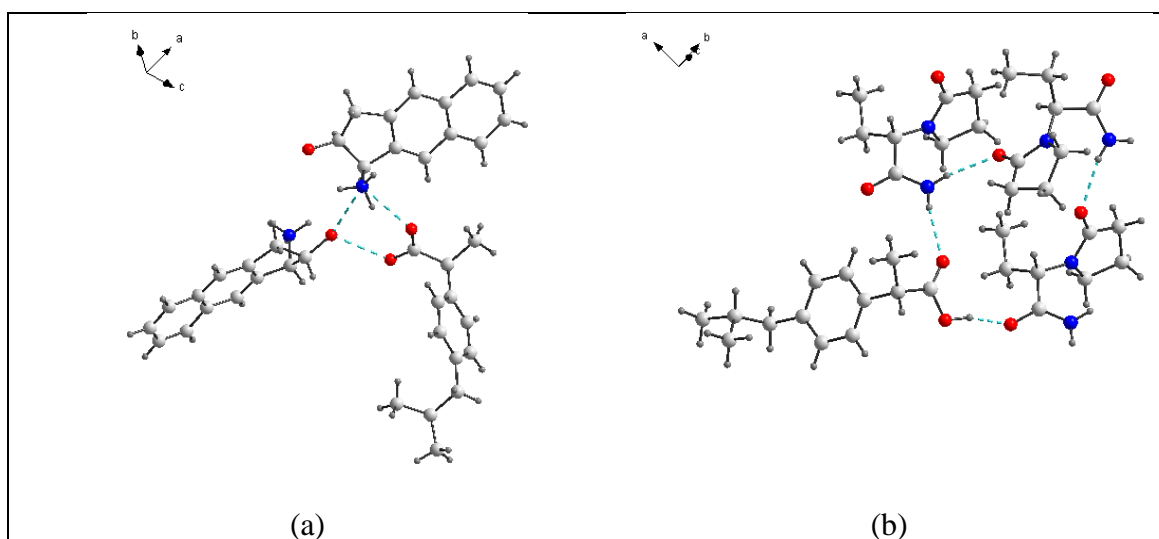


Figura 13 - Ligação de hidrogênio entre: (a) ibuprofeno...1-aminobenzindanol (b) ibuprofeno...levetiracetam.



Outro ponto de discussão que surge a partir de cristalizações com o ibuprofeno está relacionado à estereoquímica, uma vez que o ibuprofeno é um composto quiral, pois possui um centro assimétrico. Três estruturas polimórficas são relatadas para a estrutura cristalina do ibuprofeno: duas (I [Shankland et al., 1996] e II [Derollez et al., 2010]) vieram da mistura racêmica (*rac*-Ibuprofeno) e uma do *S*-ibuprofeno [Freer et al., 1993]. Um dos polimorfos reportados para a mistura racêmica foi observado após um tratamento térmico e a sua estrutura foi resolvida por difração de raios-X em pó. A estrutura cristalina do *rac*-Ibuprofeno e do *S*-Ibuprofeno é muito semelhante. Eles partilham um dímero cíclico de ácido carboxílico formado por ligações de hidrogênio. A estrutura supramolecular destes dois polimorfos difere ligeiramente pela orientação da ligação de hidrogênio. A estrutura cristalina dos polimorfos I e II da mistura racêmica apresenta uma molécula na unidade assimétrica, enquanto que o polimorfo do *S*-Ibuprofeno apresenta duas moléculas na unidade assimétrica [Berry et al., 2008; Chen et al., 2010]. Procurando cristais multicomponentes relatados para o ibuprofeno, encontramos alguns trabalhos que os autores discutiram a estereoquímica do ibuprofeno (mistura racêmica *rac* ou enantiômero *S*) em monocristal de ibuprofeno e no cristal multicomponente [Alshahateet, 2010; Berry et al., 2008; Chen et al., 2010]. Em outros artigos, essa propriedade é totalmente ignorada [Soares e Carneiro, 2013; Walsh et al., 2003; Alshahateet, 2011]. Em geral, quando se utilizou mistura racêmica de Ibuprofeno, observou-se o enantiômero *S* e *R* na unidade assimétrica do cristal multicomponente.

De modo geral, quando um composto racêmico cristaliza, três possíveis cristais podem resultar levando: (1) um cristal racêmico (racemato verdadeiro) se ambos os enantiômeros cristalizarem na mesma cela unitária e eles estiverem relacionados por simetria; (2) um conglomerado se cada enantiômero cristaliza como cristais enantiomericamente puros, devido à resolução espontânea; e (3) um pseudo-racemato se forma, se ambos os enantiômeros coexistirem no cristal de uma forma distribuída aleatoriamente [Chen et al., 2010; Springuel et al., 2014; Kobayashi et al., 2004; Molnar et al., 2009; Lemmerer et al., 2010].

Os resultados e estudos já realizados para cristais multicomponentes em que um dos componentes tem quiralidade definida demonstraram que a cocristalização fornece uma nova oportunidade para a resolução quiral de um componente racêmico, a partir da utilização de um coformador com quiralidade previamente determinada [Springuel et al., 2014].

3.3. TÉCNICAS UTILIZADAS PARA A CARACTERIZAÇÃO DE CRISTAIS MULTICOMPONENTES

A caracterização de cristais multicomponentes envolve tanto a determinação de propriedades físicas, como estruturais [Callear 2008; Wenger e Bernstein 2008; Basavoju et al. 2008; Lu e Rohani, 2009]. Num trabalho como o que pretendemos efetuar, é necessário ter-se um conhecimento tão completo quanto possível acerca das propriedades físico-químicas, termodinâmicas e estruturais dos compostos objeto de estudo. Dessa forma, as técnicas utilizadas nos estudos realizados nesse trabalho (DSC, IV, PXRD e SCXRD) serão revisadas citando exemplos para a aplicação em cristais multicomponentes.

3.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial é uma técnica de análise térmica em que o fluxo de energia calorífica associado a transições nos materiais é registrado em função da temperatura, enquanto o composto em estudo e a referência são submetidos a um mesmo programa de aquecimento, ou resfriamento, rigorosamente controlado (Haines, 1995; Haines, 2002).

Uma das propriedades físicas fundamentais dos cocristais que pode ser determinada a partir do DSC é o ponto de fusão, que é determinada pela temperatura na qual a fase sólida está em equilíbrio com a fase líquida [Jain et al. 2004; Jain e Yalkowsky 2006]. É uma prática padrão determinar o ponto de fusão de um composto, tal como um meio de identificação. No campo das ciências farmacêuticas, o ponto de fusão também é muito valioso, devido às suas correlações com solubilidade em água e pressão de vapor [Abramowitz, 1990]. Infelizmente, as correlações da estrutura química em relação aos dados de pontos de fusão permanecem indeterminadas [Katritzky et al. 2001; Dunitz e Gavezzotti, 2005]. Dado o número de fatores que contribuem para o ponto de fusão de um sólido cristalino incluindo, arranjo molecular dentro da rede cristalina, simetria molecular, interações intermoleculares, e graus de liberdade conformacional para uma molécula, vê-se claramente as dificuldades da tentativa de extrair comparações rigorosas a partir da estrutura molecular da rede cristalina com o ponto de fusão. A situação se torna mais complexa quando se observa sistemas com vários componentes, pois cada componente tem as suas propriedades características que podem influenciar o ambiente (e interações intermoleculares) em torno de seus vizinhos [Schultheiss et al. 2009].

A técnica de DSC pode ser também utilizada para a preparação *in situ* de cocristais. Lu et al. [Lu et al. 2008] realizaram uma triagem rápida quanto a formação de cocristais de cafeína, carbamazepina, sulfametazina e teofilina com cinco potenciais coformadores: ácido glutárico, nicotinamida, sacarina, ácido salicílico e ureia utilizando DSC. Para isso, misturas binárias entre fármaco e coformadores foram preparadas em três razões molares (1:1, 1:2 e 2:1). Quando aquecido no DSC, a presença de duas endotermas invariantes (que são atribuídas a fusão da mistura eutética e do cocrystal), independentemente da sua composição, indica a formação do cocrystal. Os resultados foram confirmados por difração de raios-X em pó com temperatura variável. Dentre as vantagens citadas pelos autores, destacam-se: (a) método rápido para a triagem dos cocristais; (b) somente uma pequena quantidade dos reagentes é necessária; (c) é uma técnica “verde”, visto que não necessita o uso de solventes. No entanto, transformações físicas (transição polimórfica, desidratação) na faixa da temperatura de interesse podem dificultar a interpretação do comportamento térmico e tornar esta abordagem inadequada para a triagem de cocristais.

3.3.2. Espectroscopia de infravermelho

A partir desta análise, um feixe de radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético (sendo, mais comum a utilização do infravermelho médio, 4000 a 400 cm^{-1}) incide na amostra. A radiação infravermelha não tem energia suficiente para excitar os elétrons e provocar transições eletrônicas, mas ela faz com que os átomos ou grupos de átomos vibrem com maior rapidez e com maior amplitude em torno das ligações covalentes que os unem. Quando a energia corresponde à diferença de energia entre níveis vibracionais, ocorre a absorção, desde que esse modo vibracional resulte em alteração do momento dipolar da molécula [Settle, 1997.].

A espectroscopia de infravermelho pode ser utilizada para observar as mudanças das bandas características envolvidas nas ligações de hidrogênio de estruturas químicas: C=O (1710 cm^{-1} em ácidos carboxílicos saturados e 1680 - 1690 cm^{-1} em ácidos carboxílicos insaturados e aromáticos); O-H (3500-3560 cm^{-1} em ácidos carboxílicos, concentrando as amostras, a banda é alargada e se move para 3000 cm^{-1}); N-H (duplete entre 3400-3500 cm^{-1} e 1560-1640 cm^{-1} em amins primárias; acima de 3000 cm^{-1} em amins secundária). Setyawan et al. [Setyawan et al. 2014] prepararam e caracterizaram cocristais de artesunato (AR) e Nicotinamida (NI). Caracterização com IV mostrou o desaparecimento dos picos de transmissão a 2976 e 2639 cm^{-1} indicando uma perda de bandas de flexão NH_3^+ da nicotinamida. Além disso, o desaparecimento da banda em 1346 cm^{-1} referente ao estiramento C=O e a banda em 1485 cm^{-1} referente ao O-H indicou a formação de ligações de hidrogênio entre AR e NI preparado pelo método de evaporação do solvente. Martínez-Alejo et al. [Martínez-Alejo et al. 2014] sintetizaram cocristais a partir de sais de hidrocloreto de ciprofloxacina (CiHCl) ou hidrocloreto de (S,S)-moxifloxacina (MoHCl) e ácido 4-hidroxibenzoico (4HBA) como coformador. Os autores obtiveram dois sólidos cocristalinos CiHCl-4HBA e MoHCl-4HBA. A partir do espectro de IV foi observado o desaparecimento de bandas largas na região de 2400-3550 cm^{-1} e novas bandas em 3100 – 3120 cm^{-1} . Os autores atribuíram essas mudanças para um conjunto diferente de interações por ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila e amina presentes nas estruturas cristalinas. Além disso, os autores observaram pequenas mudanças nas bandas C=O em relação ao coformador 4HBA, indicando que não ocorreu a transferência do próton no cristal multicomponente sintetizado. A ausência de uma forte banda de vibração assimétrica na faixa de 1610 – 1550 cm^{-1} , que é tipicamente presente quando carboxilatos são formados confirmou a formação do cocristal.

3.3. 3. Difração de raios-X

Dentre todas as técnicas de caracterização de materiais, a mais indicada na determinação das fases cristalinas é a difração de raios-X. A estrutura tridimensional de um material cristalino é definida por planos de átomos que formam uma rede cristalina. Os raios-X utilizados para difração são ondas eletromagnéticas com comprimentos de onda entre 0,05 e 0,25 nm. Para produzir raios-X para difração, é necessário aplicar uma diferença de potencial da ordem de 35 kV entre um cátodo e um alvo metálico que funciona como ânodo, mantidos em vácuo. Quando o filamento de Tungstênio do cátodo é aquecido, libertam-se elétrons, por efeito termoiônico, que são acelerados através do vácuo pela diferença de potencial entre o cátodo e o ânodo, ganhando, assim, energia cinética. Quando os elétrons se chocam com o alvo metálico (por exemplo, de Molibdênio), libertam-se raios-X. Quando um feixe de raios-X interage com esses planos de átomos, parte do feixe é transmitido, uma parte é absorvida pela amostra, parte é refratada e dispersa, e parte é difratada. Quando o feixe é difratado, podemos medir as distâncias entre os planos dos átomos que constituem a amostra por aplicação da Lei de Bragg. A Lei de Bragg é descrita pela Equação (3) [Birkholz, 2006]:

$$n\lambda = 2d \sin\theta \quad (\text{Eq. 3})$$

onde, o número inteiro n é a ordem do feixe difratado, λ é o comprimento de onda do feixe incidente de raios-X, d é a distância entre os planos adjacentes dos átomos (os espaçamentos d) e θ é o ângulo de incidência do feixe de raios-X. Desde que λ é conhecido e podemos medir θ , é possível calcular os espaçamentos d a partir desta equação.

Assim sendo, o feixe de raios-X interage somente com os elétrons no cristal, dando origem ao padrão de difração, enquanto o núcleo dos átomos não contribui para as intensidades medidas. Portanto, quanto mais pesado um átomo for e mais elétrons, maior será o efeito no padrão de difração. Isto também significa que, especialmente na presença de átomos mais pesados, átomos leves são um pouco mais difíceis de localizar. O átomo mais leve de todos é o hidrogênio, que apresenta somente um elétron, localizado distante do núcleo. Portanto, os átomos de hidrogênio são notoriamente difíceis de detectar com métodos de difração de raios-X. Desse modo, dados de alta qualidade e escala adequada são necessários para distinguir os átomos de hidrogênio do ruído de fundo [Müller et al.

2006]. Especialmente para átomos de hidrogênio ligados a carbono é normalmente possível calcular as posições dos hidrogênios a partir das coordenadas dos átomos aos quais os átomos de hidrogênio estão ligados, como os comprimentos de ligação e ângulos padrões são bem conhecidos fundo [Müller et al. 2006].

Os planos de difração e as suas respectivas distâncias interplanares, as densidades dos átomos ao longo de cada plano cristalino e o padrão difratométrico gerado, são características específicas e únicas de cada substância cristalina.

Existem duas técnicas que utilizam esse princípio: a difração de raios-X em pó e difração de raios-x em monocristal.

3. 3. 3. 1. Difração de raios-X em pó

Como a maioria dos fármacos é obtida na forma de pós microcristalinos, a detecção de novas fases cristalinas pode ser observada por meio da técnica de PXRD. É um método muito valioso para fornecer informações de sistemas sólidos em termos de interação entre materiais. Essas interações podem produzir novos picos de difração quando comparados com os materiais constituintes [Zaini et al. 2010].

A análise quantitativa de misturas de fases por difração de raios-X tem sido aplicada desde 1925 [Smith, 1981]. A análise quantitativa de fases é baseada no cálculo das intensidades integradas dos picos de difração. As intensidades integradas de cada fase na mistura são proporcionais a quantidade presente na mistura. O método quantitativo mais amplamente utilizado para refinamento de estruturas foi desenvolvido por Rietveld. O método de Rietveld é baseado na comparação entre um padrão de difração calculado e o padrão observado. O padrão calculado é obtido utilizando-se a cela unitária como base para a definição das posições dos picos, as posições atômicas e parâmetros térmicos para definição das intensidades, uma função analítica variando com o ângulo de Bragg para descrever a forma e largura dos picos, e a intensidade da radiação de fundo. Este padrão calculado é então comparado ao padrão observado, ponto por ponto e os parâmetros do modelo são ajustados pelo método dos mínimos quadrados [Rietveld, 1969, Chipera, 2013].

Elbagerma et. al. [Elbagerma, 2011], por exemplo, estudaram a formação de cocrystalis em misturas estequiométricas de ácido cítrico com paracetamol. PXRD foi usado para identificar fases cristalinas e examinar qualitativamente mudanças na cristalinidade. Os difratogramas de PXRD dos materiais de partida e dos produtos a partir da cocrystalização

por evaporação lenta de etanol foram comparados. A formação da fase cocrystalina foi indicada pelos picos de difração nas posições $2\theta = 7,5^\circ$, $17,5^\circ$ e $22,7^\circ$, além disso, alguns picos de difração característicos dos materiais de partida desapareceram nos difratogramas do produto.

3.3.3.2. Difração de raios-X de monocristal

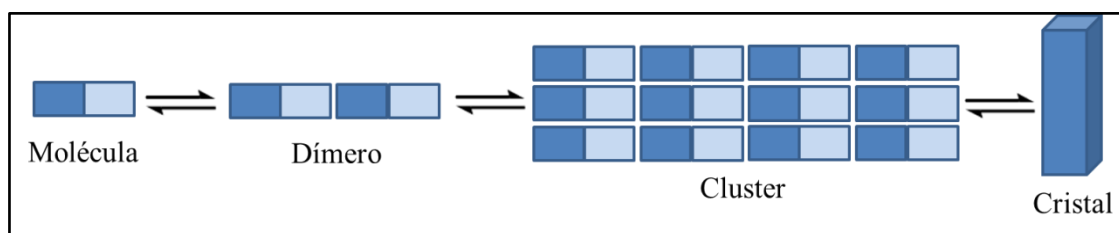
Difração de raios-X de monocristal é considerada a técnica mais poderosa para elucidar as estruturas cristalinas [Harris, 2001]. Em um cristal, os elétrons atuam como fontes espalhadoras de raios-X, e como o cristal é um arranjo periódico de átomos, o fenômeno de difração dá origem a um conjunto de pontos com geometria bem definida formando o padrão de difração. O padrão de difração fornece informações sobre a posição e a intensidade dos pontos de difração, os quais contém a informação necessária para construir o modelo molecular (GLUSKER et al., 1994; TILLEY, 2006).

No caso de estruturas com menos de 100 átomos na unidade assimétrica, técnicas de monocristal apresentam garantias de serem bem sucedidas com parâmetros precisos de dimensões celulares [David, 2006.]. Assim, a partir das coordenadas atômicas, têm-se a distribuição das moléculas no cristal, informações sobre o empacotamento cristalino e informações sobre as interações intermoleculares no estado sólido [Kovac, 2006] Além disso, informações sobre a estequiometria do cristal multicomponente são obtidas diretamente a partir desta análise.

3.4. MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

O mecanismo de cristalização, ou seja, como as moléculas se organizam para formar o cristal é o ponto chave na engenharia de cristais (Figura 14). A cristalização pode ser vista de forma gradual, na qual a associação das moléculas aumenta a complexidade e leva à formação de um cristal (um \rightarrow poucos \rightarrow muitos \rightarrow núcleos \rightarrow cristal). No entanto, esse processo não necessariamente necessita ser contínuo; por exemplo, uma organização de médio porte pode ser formada, mas é incapaz de crescer mais, o que resulta em dissolução, e assim uma *via* alternativa com outras possibilidades de crescimento precisam ser encontradas [Ganguly e Desiraju, 2010; Desiraju, 2013].

Figura 14 - Determinação esquemática do mecanismo de cristalização.



Na engenharia de cristais o entendimento e controle das interações chaves envolvidas nos estágios iniciais de associação molecular são de fundamental importância para a identificação de novas formas polimórficas ou cristais multicomponentes com propriedades desejadas [Carstensen, 1993]. Como as moléculas se agregam em solução para formar um cristal? Quais as relações existem entre as estruturas moleculares e a estrutura cristalina? Estas são algumas das grandes questões em engenharia de cristais [Desiraju, 2013].

Para responder essas questões, diversas técnicas espectroscópicas a partir de solução, incluindo RMN (Ressonância Magnética Nuclear), IV (Espectroscopia no Infravermelho), Raman, UV/Vis (Espectroscopia no ultravioleta/visível), absorção de raios-X e espectroscopia de fotoelétrons (XPS, do Inglês, *X-ray photoelectron spectroscopy*) tem sido usadas. Espectroscopia UV/Vis fornece informações de dimerização e agregação, [Peral e Gallego, 1997]. A habilidade das técnicas espectroscópicas de detectar interações químicas, especialmente ligações de hidrogênio [Stevens et al., 2010, 1435; Stevens et al., 2010, 4453; Stevens et al., 2010, 13961; Stevens et al., 2011] tem sido explorada em estudos de agregação de imidazóis em soluções. Os deslocamentos de energia de ligação observado em níveis atômicos pela técnica de espectroscopia de fotoelétrons podem ser correlacionados com modelos estruturais através de estudos computacionais para a detecção de ligações soluto-solvente [Jagoda-Cwiklik et al., 2008, 7355; Jagoda-Cwiklik et al., 2008, 3499; Nolting et al., 2008]. A variação de concentração das espécies interagentes em solução simula as primeiras etapas de cristalização ainda no solvente, nas quais o solvente evapora lentamente e a solução se torna saturada. O aumento da concentração causa mudança nos deslocamentos químicos. Essas mudanças mostram quais partes da molécula estão envolvidas em interações intermoleculares. A partir desses dados, podem ser sugeridos quais dímeros moleculares irão ser formados primeiro [Martins et al., 2015, Chiarella et al., 2007]. Assim, os experimentos de titulação usando espectroscopia de RMN possibilita a determinação de constantes de associação de

dímeros [Spitaleri et al., 2004]. Spitaleri et al. [Spitaleri et al., 2012] estudaram a estrutura de dímeros de carbamazepina em CD_3OH e CDCl_3 a partir de RMN em solução. Os autores observaram que a dimerização é mediada por interações aromáticas em CD_3OH e por ligações de hidrogênio em CDCl_3 . Os resultados obtidos em solução foram comparados com os dímeros encontrados na estrutura de difração de raios-X de monocristal e demonstraram semelhança. A partir desses resultados os autores sugerem que os dímeros de solução representam os primeiros passos no caminho para a formação de cristais e mostram que as estruturas destes agregados de pré-nucleação dependem fortemente do solvente utilizado.

Espectroscopia de infravermelho e Raman podem ser usadas para definir a natureza das interações responsáveis particularmente se ligações de hidrogênio estão presentes [Davey et al., 2006]. Kulkarni et al. [Kulkarni et al., 2012] demonstraram o efeito reproduzível do solvente na formação de polimorfos de isonicotinamida através de uso de Espectroscopia Raman e infravermelho. Em solventes com fortes aceptores de ligação de hidrogênio a configuração dominante das moléculas de isonicotinamida leva a formação dos heterodímeros envolvendo as funções orgânicas amida-piridina. Da mesma forma, solventes com fortes grupos doadores de ligação de hidrogênio levaram a formação de homodímeros envolvendo as funções orgânicas amida-amida. Com base nesses resultados os autores concluíram que essa auto-associação em solução controla a formação das formas polimórficas de isonicotinamida.

O cluster supramolecular tem se mostrado uma ferramenta eficiente para a determinação do mecanismo de cristalização de moléculas orgânicas. Os dados obtidos a partir da difração de raios-X permitem gerar o cluster supramolecular e determinar as energias das interações intermoleculares. A partir da análise das energias de estabilização de cada interação e com base na hierarquia energética das interações, é possível determinar o mecanismo de cristalização. O modelo já foi empregado para obter uma proposta de cristalização de aminoisoxazóis [Martins et al., 2015]. Os resultados das energias de interação determinadas a partir de cálculos de mecânica quântica demonstraram as consequências energéticas que pequenas mudanças na estrutura molecular de cada composto apresentaram no empacotamento cristalino.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A discussão inicial deste capítulo incluirá a síntese e a caracterização dos cristais multicomponentes do Ácido Salicílico (AS) com 1,2-Fenilenodiamina (FEN) e 3-Amino-1,2,4-triazol (TRIA) e do *rac*-Ibuprofeno (IBU) com 3-Amino-5-metil-1*H*-pirazol (PIR) e Tiramina (TIR). Posteriormente a estrutura supramolecular dos cristais multicomponentes será analisada juntamente com as estruturas dos coformadores. Inicialmente serão discutidos os sítios supramoleculares presentes nessas estruturas e as principais características observadas no empacotamento supramolecular. Sempre que possível, serão realizadas comparações com os cristais multicomponentes já descritos na literatura.

Embora a estrutura cristalina do ácido salicílico [Bolte, 2006], *rac*-Ibuprofeno (polimorfos I e II) [Shankland et al., 1996; Derollez et al., 2010], tiramina [Quevedo et al., 2012] e 1,2-fenilenodiamina (polimorfos I e II) [Stalhandske, 1981; Czapik e Gdaniec, 2010] já tenham sido publicadas, nesta tese elas serão estudadas com o objetivo determinar propriedades topológicas e energéticas para possibilitar a comparação com os cristais multicomponentes sintetizados nesse trabalho.

A análise supramolecular foi realizada utilizando o modelo do cluster supramolecular [Martins et al., 2014]. O número de coordenação molecular foi determinado empregando o método do poliedro de Voronoi–Dirichlet (PVD) [Peresyphkina e Blatov, 1999] utilizando o pacote de programas TOPOS [Blatov e Shevchenko, TOPOS® version 4.0 software], pois a partir dessa análise os dados de superfície de contato são obtidos diretamente.

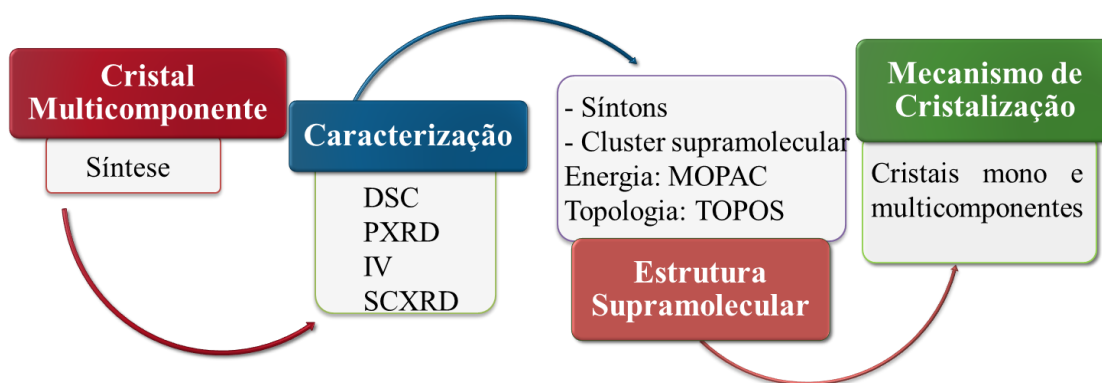
A energia de interação entre as moléculas do cluster é a energia das interações intermoleculares entre as duas moléculas, podendo ser a energia referente a somente uma interação ou ao somatório de diversas interações. A energia de interação entre as moléculas no cluster é determinada por cálculos de mecânica quântica. Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxílio do pacote de programas MOPAC2016 [MOPAC2016]. O método PM6-D3H4X que inclui correções para interações dispersivas e ligação de hidrogênio foi selecionado para esse fim, pois apresenta previsão precisa de energia de ligação, ampla faixa de aplicabilidade e eficiência computacional [Kolář e Hobza, 2016]. A energia de interação foi determinada através de cálculos *single point* (sem otimização da geometria molecular) realizados com geometrias obtidas a partir da difratometria de raios-X. A visualização da organização

molecular e supramolecular será feita a partir do pacote de programas Mercury [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] e Diamond [DIAMOND, 2012].

Finalmente os mecanismos de cristalização para os cristais multicomponentes e coformadores serão apresentados onde as principais diferenças da cristalização monocomponente e multicomponente serão evidenciadas. A organização dos resultados desta tese está representada de maneira esquemática pela Figura 14.

Embora paracetamol, diglicina e triglicina tenham sido estudados quanto a formação de cristais multicomponentes com o AS e IBU somente serão discutidos nessa tese os coformadores que levaram a formação de monocristais adequados para a difração de raios-X de monocristais.

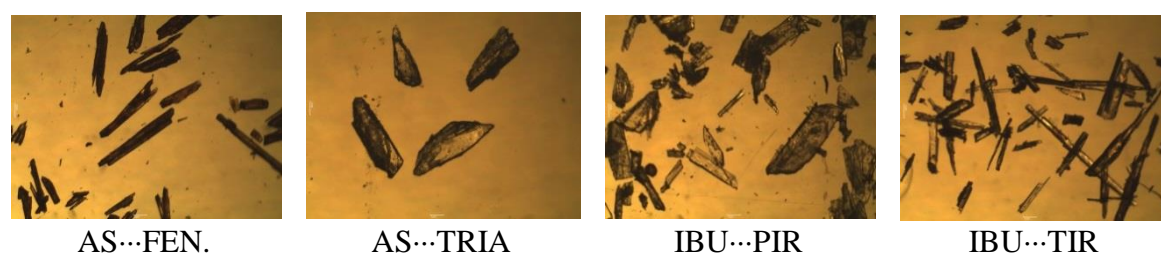
Figura 15 - Plano esquemático dos resultados apresentados nesta Tese.



4.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS CRISTAIS MULTICOMPONENTES

Os cristais multicomponentes foram sintetizados por moagem assistida por solvente (do inglês, *Liquid Assisted Grinding* - LAG) e por evaporação lenta do solvente. Micrografias (10,24 μm x 7,68 μm) dos cristais multicomponentes obtidos são mostradas na Figura 16. Os cristais multicomponentes formados por AS...FEN e IBU...TIR apresentaram hábito cristalino acicular (em formato de agulhas) enquanto os cristais AS...TRIA e IBU...PIR apresentaram um hábito cristalino colunar (prismas compridos). É possível realizar uma comparação dos hábitos cristalinos observados nos cristais multicomponentes com as características das aminas, quando aminas derivadas de heterociclos foram empregadas à característica do hábito cristalino foi colunar. No entanto, quando aminas derivadas de compostos alifáticos e aromáticos a característica do hábito cristalino foi acicular.

Figura 16 - Micrografias (10,24 μm x 7,68 μm) dos cristais multicomponentes.



Os cristais multicomponentes foram caracterizados a partir de técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC, do inglês, *Differential Scanning Calorimetry*), espectroscopia de infravermelho (IV), difração de raios-X em pó (do inglês *Powder X-Ray Diffraction* - PXRD) e difração de raios-X de monocristal (do inglês, *Single Crystal X-Ray Diffraction* - SCXRD).

4.1.1. Caracterização dos cristais multicomponente derivados do ácido salicílico

Inicialmente, os materiais de partida e os produtos obtidos por LAG, e o cristal obtido a partir da evaporação lenta do solvente foram analisados por DSC (Figura 17). As temperaturas de fusão foram atribuídas utilizando a temperatura do pico a partir da análise dos dados de DSC. A curva de DSC para o produto obtido por LAG apresentou três picos endotérmicos – em 90, 118, e 160 $^{\circ}\text{C}$ – o pico em 160 $^{\circ}\text{C}$ corresponde a temperatura de fusão do AS. A curva de DSC do cristal obtido a partir da evaporação

lenta do solvente mostrou apenas um pico endotérmico, em 89 °C (Figura 17) que pode ser atribuído a uma nova fase cristalina.

O cristal multicomponente AS...TRIA obtido a partir da evaporação lenta do solvente apresentou uma temperatura de fusão de 80 °C inferior a temperatura de fusão coformadores. O produto obtido a partir da técnica de LAG apresentou uma fusão em 115 °C, demonstrando que a fase cristalina formada a partir dessa técnica é diferente daquela formada a partir da evaporação do solvente (Figura 18). No entanto, mais investigações são necessárias para determinar essa nova fase cristalina observada. Inicialmente, pode-se pensar que em ambos os casos, ocorreu a formação de uma mistura eutética. No entanto, Schultheiss e Newman [Schultheiss e Newman, 2009], mostraram que não existe uma regra quando se investiga cristais multicomponentes. Eles conduziram pesquisas baseadas nos pontos de fusão dos cristais multicomponentes que já foram reportados, e mostraram que entre os 50 cristais multicomponentes analisados, 51% (26 de 50) o ponto de fusão estava entre os pontos de fusão dos coformadores, 39% (19 de 50) obtiveram o ponto de fusão abaixo do ponto de fusão dos coformadores, 6% (3 de 50) obtiveram o ponto de fusão acima do ponto de fusão dos coformadores. Assim, os picos endotérmicos em 89°C e em 80°C podem ser atribuídos à fusão dos cristais multicomponentes AS...FEN e AS...TRIA respectivamente. A Tabela 4 traz os dados obtidos da análise de DSC para os dois cristais multicomponentes AS...FEN e AS...TRIA.

Figura 17 - Curva de DSC do AS (preto), FEN (vermelho) e AS...FEN obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).

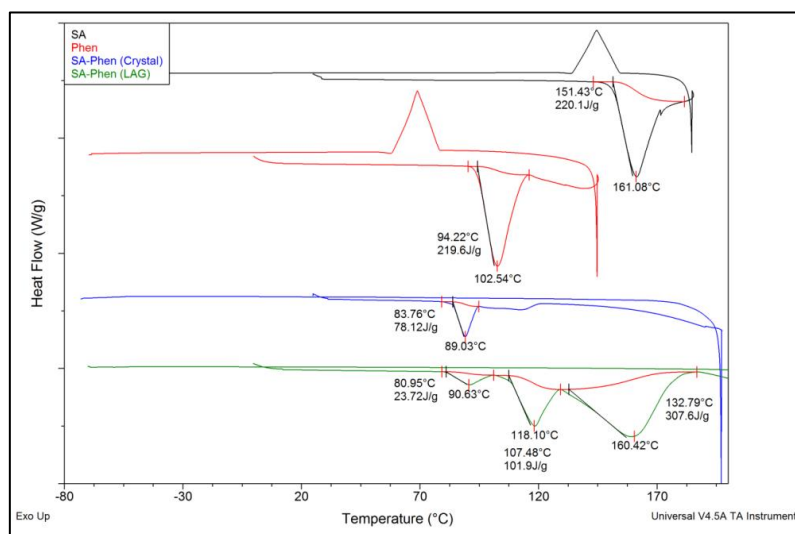


Figura 18 - Curva de DSC do AS (preto), TRIA (vermelho) e AS...TRIA obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).

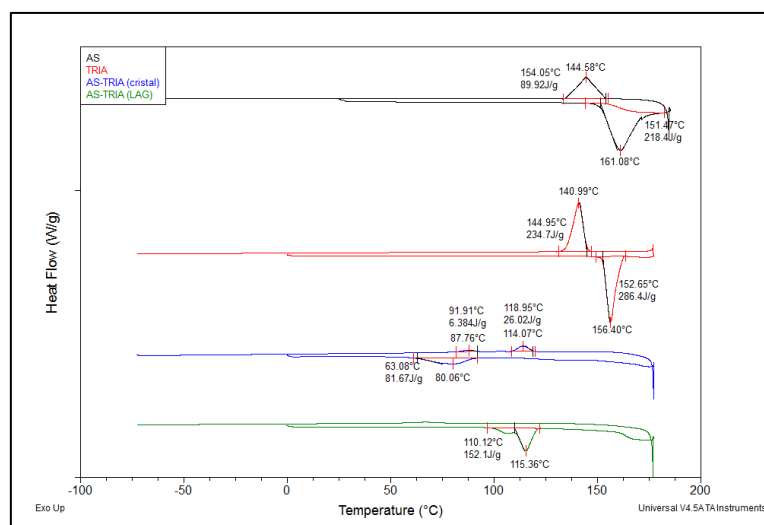


Tabela 4 - Dados de DSC para os cristais multicomponentes AS...FEN e AS...TRIA.

Composto	T_f (°C) ^a	ΔH_{fus} (J·g ⁻¹)	Composto	T_f (°C)	ΔH_{fus} (J·g ⁻¹)
AS	161	220	AS	161	218
FEN	102	220	TRIA	156	286
AS...FEN (cristal)	89	78	AS...TRIA (cristal)	80	82
	90	24			
AS...FEN (LAG)	118	102	AS...TRIA (LAG)	115	152
	160	308			

^aTemperatura determinada a partir do pico na curva de DSC.

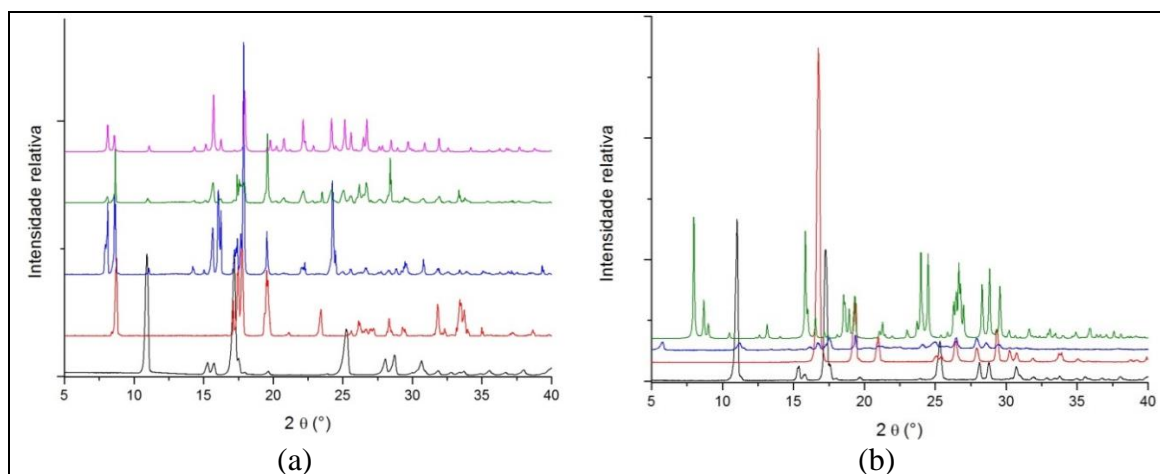
A caracterização a partir de PXRD (Figura 19a) foi realizada para os dois cristais multicomponentes derivados do AS bem como para os coformadores para fins de comparação. O padrão de difração de raios-X em pó do produto obtido a partir da técnica de LAG e também pela técnica de evaporação lenta do solvente foi semelhante ao espectro calculado para AS...FEN. O padrão de difração de raios-X em pó simulado pode ser obtido a partir dos dados cristalográficos obtidos por difração de raios-X do monocristal utilizando o programa Mercury [Mercury CSD, versão 3.9, 2016].

O padrão de difração simulado mostra o aparecimento de novos picos de difração para AS...FEN em $2\theta = 8,12^\circ$; $8,60^\circ$; $14,24^\circ$; $22,21^\circ$ e $24,22^\circ$ (Figura 19a). Esses picos estão presentes no cristal multicomponente e não estão presentes nos coformadores, indicando a formação da nova fase cristalina. Os picos de PXRD observados experimentalmente para o produto obtido a partir da evaporação lenta do solvente foram mais intensos

comparados com o produto obtido a partir de LAG, isto representa uma maior cristalinidade do produto obtido a partir da técnica de evaporação lenta do solvente.

O padrão de PXRD obtido a partir da técnica de LAG para AS...TRIA mostrou o surgimento de novos picos nos padrões de difração de raios-X em pó, $2\theta = 5,74^\circ$; $11,24^\circ$; além disso, os picos em $2\theta = 30 - 40^\circ$ que estavam presentes nos coformadores não estão presentes no produto AS...TRIA obtido por LAG (Figura 19b). No entanto, se compararmos o produto AS...TRIA obtido por LAG com o padrão de difração de raios-X em pó simulado a partir dos dados de difração de raios-X de monocristal de AS...TRIA, podemos observar que os picos presentes no espectro simulado $2\theta = 7,97^\circ$; $8,69^\circ$; $9,03^\circ$; $10,45^\circ$; $12,34^\circ$; $12,60^\circ$; $13,17^\circ$; $14,07^\circ$; $18,54^\circ$ e $18,94^\circ$ não estão presentes no produto AS...TRIA obtido por LAG (Figura 19b). Demonstrando que as duas fases cristalinas obtidas para esses sistemas são distintas conforme já evidenciado pela análise de DSC.

Figura 19 - (a) Comparação dos padrões de difração de Raios-X em pó para AS (preto), FEN (vermelho) e AS...FEN obtidas por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde) e cristal AS...FEN simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (rosa). (b) Comparação dos padrões de difração de Raios-X em pó para AS (preto), TRIA (vermelho), AS...TRIA obtida por LAG (azul), AS...TRIA simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (verde).



Espectroscopia no infravermelho foi utilizada para observar as mudanças das bandas características envolvidas nas ligações de hidrogênio dos compostos em estudo. Com base nos valores de referência, essas bandas foram identificadas nos produtos obtidos a partir da técnica de LAG e também pela técnica de evaporação lenta do solvente, bem como nos coformadores. O estiramento C=O do ácido salicílico observado em 1658 cm^{-1} se deslocou para 1635 cm^{-1} em AS...FEN tanto para o produto obtido a partir de LAG

quanto para o produto obtido a partir da técnica de evaporação lenta de solvente. O deslocamento para números de onda menores é esperado quando ligações de hidrogênio estão presentes. Para o produto AS...TRIA obtido por LAG e por evaporação lenta do solvente, o estiramento C=O do ácido salicílico observado em 1658 cm^{-1} apresentou uma sobreposição com as bandas de estiramento N-H referentes à função amina do TRIA. Os espectros discutidos acima estão mostrados nas Figuras A1- A5 do ANEXO.

4.1.2. Caracterização dos cristais multicomponentes derivados do Ibuprofeno

O cristal multicomponente IBU...PIR obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente apresentou o mesmo ponto de fusão da fase sólida obtida a partir da técnica de LAG, $127\text{ }^{\circ}\text{C}$, demonstrando que a mesma fase cristalina é obtida pelas duas técnicas. O ponto de fusão desse cristal multicomponente foi acima do ponto de fusão dos coformadores ($77\text{ }^{\circ}\text{C}$ para IBU e $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ para PIR – Figura 20).

O ponto de fusão do cristal multicomponente IBU...TIR obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente foi diferentemente do ponto de fusão determinado para a fase cristalina obtida pela técnica de LAG. No entanto, o ponto de fusão do sólido obtido pela técnica de LAG foi muito próximo ao ponto de fusão do ibuprofeno (Figura 21). Os dados obtidos pela técnica de DSC para os dois cristais multicomponentes são demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Dados de DSC para IBU...PIR e IBU...TIR.

Crystal	T_f ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH_{fus} ($\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$)	Crystal	T_f ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH_{fus} ($\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$)
IBU	77	128	IBU	77	128
PIR	43	53	TIR	160	180
IBU...PIR (cristal)	127	131	IBU...TIR (cristal)	53	9
IBU...PIR (LAG)	129	163	IBU...TIR (LAG)	73	20

Figura 20 - Curva de DSC do IBU (preto), PIR (vermelho), IBU...PIR obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).

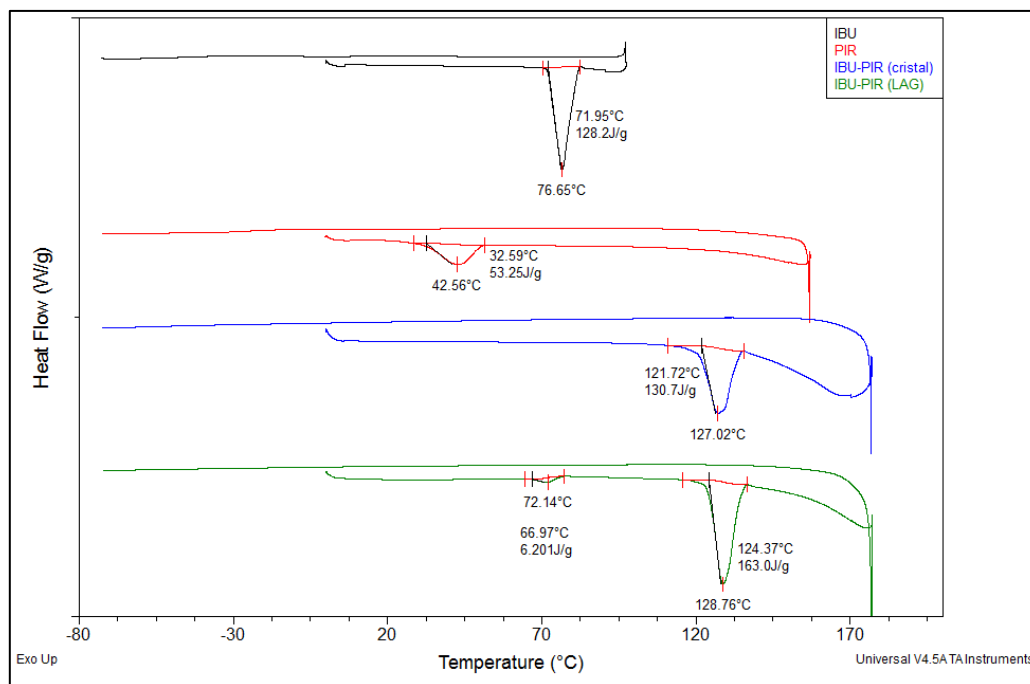
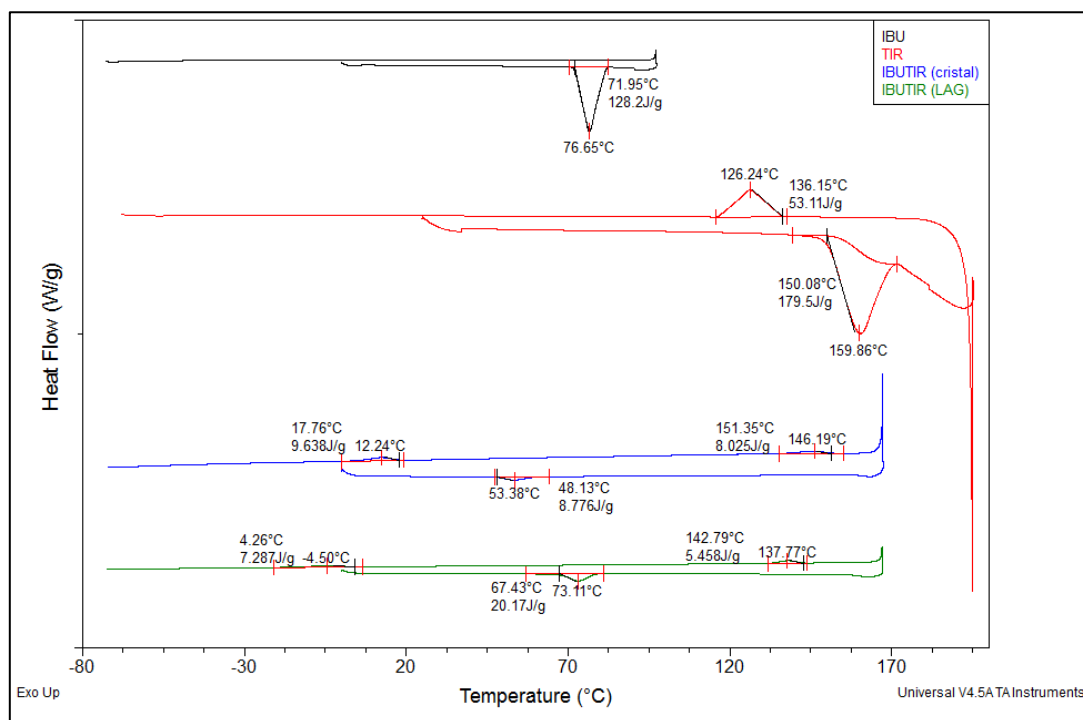


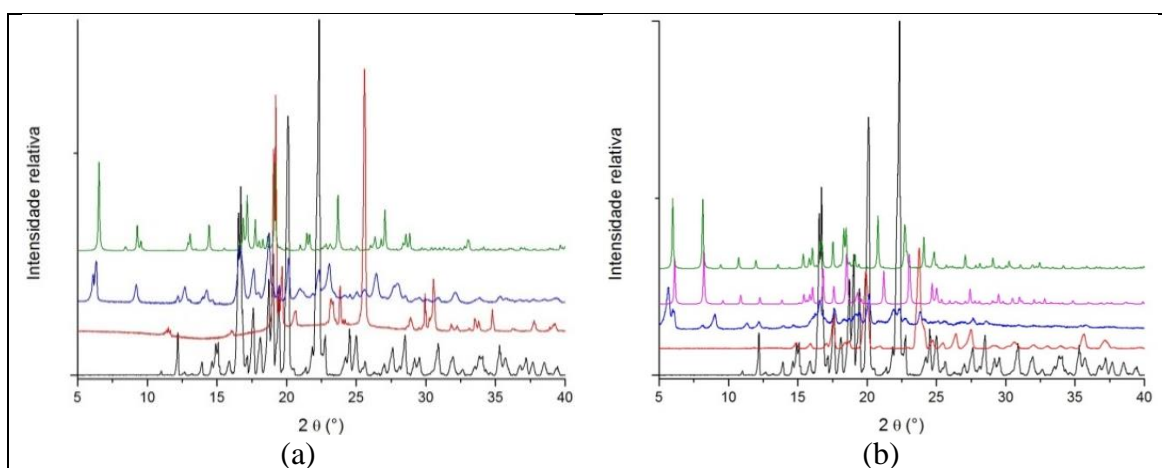
Figura 21 - Curva de DSC do IBU (preto), TIR (vermelho) e IBU...TIR obtidos por evaporação lenta do solvente (azul) e LAG (verde).



Analisando o padrão de difração de raios-X em pó do cristal multicomponente IBU...PIR obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente, observa-se que os picos em $2\theta = 6,28^\circ; 9,25^\circ; 12,70^\circ; 14,22^\circ$ não estão presentes nos coformadores, mas estão presentes no produto obtido a partir da técnica de LAG. Além disso, o padrão de difração de raios-X em pó é muito semelhante ao espectro simulado a partir do cristal obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente (Figura 22a), indicando a formação de uma mesma fase cristalina tanto no produto obtido por LAG quanto por evaporação lenta do solvente.

Os padrões de difração de raios-X em pó do cristal IBU...TIR obtido por LAG e evaporação do solvente apresentam os picos em $2\theta = 5,96^\circ, 8,16^\circ, 9,58^\circ, 10,88^\circ, 12,27^\circ$ os quais não são observados nos coformadores (Figura 22b). No entanto, os picos em $2\theta = 21,16^\circ, 23,05^\circ$ estão presentes no produto IBU...TIR obtido por evaporação lenta do solvente e não estão presentes no IBU...TIR obtido por LAG, demonstrando que as duas fases cristalinas obtidas pelas diferentes técnicas (LAG e evaporação lenta do solvente) são distintas.

Figura 22 - (a) Padrões de difração de raios-X em pó para *rac*-Ibuprofeno (preto), 3-amino-5-metilpirazol (vermelho), IBU...PIR obtido por LAG (azul), IBU...PIR simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (verde). (b) Padrões de difração de raios-X em pó para *rac*-Ibuprofeno (preto), tiramina (vermelho), IBU...TIR obtida por LAG (azul), obtido a partir da evaporação lenta do solvente (rosa), IBU...TIR simulado utilizando o pacote de programas Mercury® [Mercury CSD, versão 3.9, 2016] (verde).



O espectro de IV demonstra semelhança entre o produto IBU...PIR obtido por LAG e o cristal IBU...PIR obtido por evaporação lenta do solvente. A banda do NH_2 presente no espectro do PIR em 3345 cm^{-1} está deslocada para 3375 cm^{-1} no produto obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente e no produto IBU...PIR obtido por LAG. Além

disso, é possível observar que a banda da carbonila do ibuprofeno em 1720 cm^{-1} está deslocada para 1648 cm^{-1} no produto IBU...PIR obtido por LAG e no cristal obtido por evaporação lenta do solvente.

O espectro de IV também demonstra semelhança entre o produto IBU...TIR obtido por LAG e evaporação lenta do solvente. A banda do NH_2 presente no espectro da Tiramina em 3336 e 3285 cm^{-1} está deslocada para 3211 cm^{-1} em IBU...TIR obtida por LAG e evaporação lenta do solvente. Além disso, é possível observar que a banda da carbonila do ibuprofeno em 1720 cm^{-1} está sobreposta no IBU...TIR obtido por LAG e com um padrão diferente no produto obtido por evaporação lenta do solvente em relação ao ibuprofeno puro. Os espectros discutidos acima estão mostrados nas Figuras A6 e A7 do ANEXO. A espectroscopia no infravermelho para os casos dos cristais multicomponentes em estudo nesse trabalho apresentam regiões de sobreposição que envolve as bandas de interesse, mas que em comparação com os coformadores, indicam a formação do cristal multicomponente.

4.2. ESTRUTURA CRISTALINA DOS CRISTAIS MULTICOMPONENTES E DOS COFORMADORES

Nessa tese iremos estudar a estrutura supramolecular a partir da abordagem do cluster supramolecular. Assim, esses estudos irão considerar dois pontos de vista: (i) as partes (as moléculas) são componentes de um sistema complexo que contém regiões com diferentes potenciais eletrostáticos e áreas de contato (topologia) que interagem com a vizinhança de maneira complementar; e (ii) o todo, no qual o cluster representará a totalidade do sistema. Assim, podemos dizer que o cluster supramolecular apresenta todas as informações necessárias para entender o sistema cristalino.

Seguindo a abordagem do cluster supramolecular, para cada cristal multicomponente duas análises serão realizadas: (i) análise das interações intermoleculares inicialmente formadas entre os aceptores e doadores de ligação de hidrogênio. Essa abordagem levará a formação de dímeros ou tetrâmeros cíclicos de ligação de hidrogênio, (ii) análise do cluster supramolecular de cada molécula individual que constitui a unidade assimétrica destes cristais multicomponentes e dos seus coformadores. Os resultados dos cristais multicomponentes serão apresentados primeiro, na sequência serão apresentados os resultados para os coformadores.

4.2.1. Estrutura Supramolecular dos cristais multicomponente derivados do ácido salicílico

O cristal multicomponente AS...FEN cristalizou em um sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$. A unidade assimétrica deste cristal multicomponente apresenta uma molécula de AS e uma molécula de FEN, confirmando a estequiometria 1:1 deste cristal multicomponente. Os dados referentes à coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente AS...FEN podem ser analisados na Tabela 6.

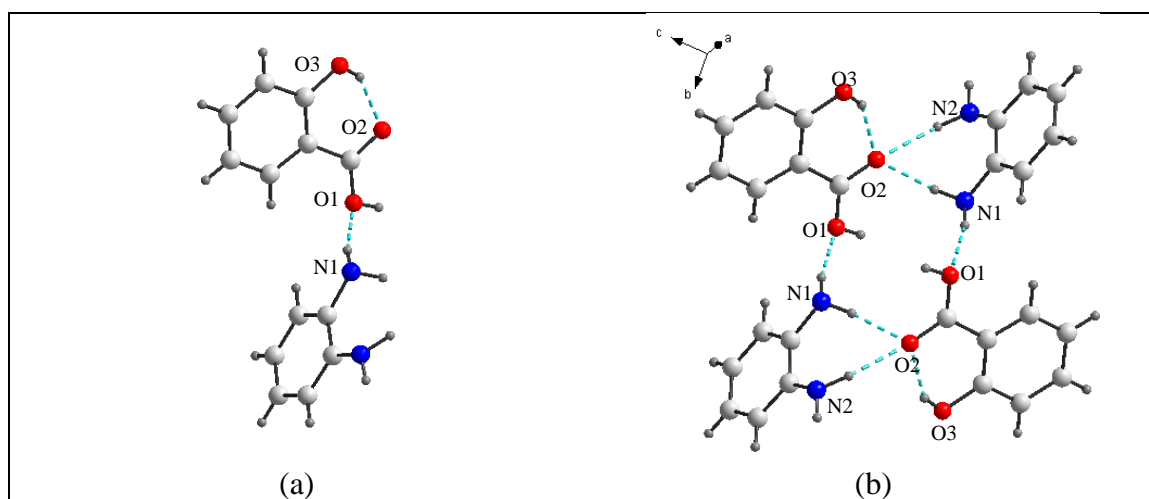
Tabela 6 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente AS...FEN.

	AS...FEN
CCDC	1443669
Fórmula empírica	$C_{13}H_{14}N_2O_3$
Peso Molecular	246,26
Temperatura (K)	293(2)
Comprimento de onda (λ) (Å)	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, $P2_1/c$
a, b, c (Å ²)	4,7829(14); 11,669(4); 21,830(7)
α, β, γ (°)	90; 93,778(12); 90
V (Å ³)	1215,7(7)
Z, densidade calculada (mg·m ⁻³)	4; 1,346
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,097
Tamanho do cristal (mm)	0,91 × 0,38 × 0,17
θ range (°)	1,87 – 28,39°
Índices limites	-6 ≤ h ≤ 6, -15 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 29
Reflexões coletadas, únicas, R_{int}	17641; 3024; 0,0254
Correção e absorção	Gaussian
T_{min}, T_{max}	0,9169 e 0,9837
Refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados
Dados / restrições / parâmetros	3024 / 0 / 175
Qualidades dos ajustes em F^2	1,055
índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0431, wR_2 = 0,1173$
índices R (todos os dados)	$R_1 = 0,0583, wR_2 = 0,1277$
$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e·Å ⁻³)	0,331 e -0,293
Completeza dos dados	0,99
F(0,0,0)	519,9

Em uma rápida análise da unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...FEN podemos observar a formação de uma ligação de hidrogênio intermolecular entre os dois

componentes, na qual o grupo OH da função ácido carboxílico, é o doador de hidrogênio para o grupo NH₂ da função amina (distância D...A, N1...O1, 2,834 Å, ângulo D-H...A, 168°) (Figura 23a). A ligação de hidrogênio intramolecular presente na molécula de ácido salicílico no cristal monocomponente, é mantida no cristal multicomponente (distância D...A, O3...O2, 2,545 Å, ângulo D-H...A, 146°) isso também é verificado para os demais sistemas de cristais multicomponentes derivados do AS, tanto sintetizados nesse trabalho, como os apresentados na revisão da literatura. Embora o grupo funcional amina, esteja presente em outras estruturas de coformadores, por exemplo, 9H-purin-6-amina [Du et al., 2009], sulfadimidina [Patel et al., 1988], 6-Bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina [Jin et al., 2014], a ligação de hidrogênio formada pelas funções orgânicas ácido-amina até então não foi relatado em cristais multicomponentes derivados do AS. A estrutura supramolecular do AS... FEN é caracterizada pela presença de um tetrâmero cíclico, contendo as moléculas de AS e FEN intercaladas e unidas ligações de hidrogênio (distância D...A, N1...O1, 2,834 Å, ângulo D-H...A, 168°, distância D...A, N1...O2, 2,774 Å, ângulo D-H...A, 173°, distância D...A, N2...O2, 3,058 Å, ângulo D-H...A, 152°) (Figura 23b).

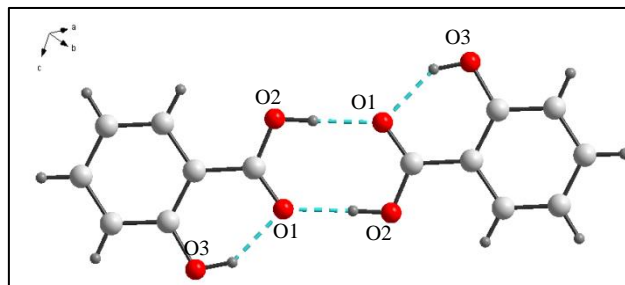
Figura 23 - (a) Ligação de hidrogênio unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...FEN. (b) Tetrâmero (2 moléculas de AS e 2 moléculas de FEN).



As interações intermoleculares presentes no empacotamento cristalino cristal multicomponente AS...FEN conferem ao cristal multicomponente interações intermoleculares que diferem significativamente daquelas presentes na unidade assimétrica do cristal do ácido salicílico. Embora sejam ligações de hidrogênio (distância

$D\cdots A$, $O2\cdots O1$, 2,658 Å, ângulo $D-H\cdots A$, 178°), no ácido salicílico estão formando dímeros (Figura 24) enquanto no cristal multicomponente formam tetrâmeros.

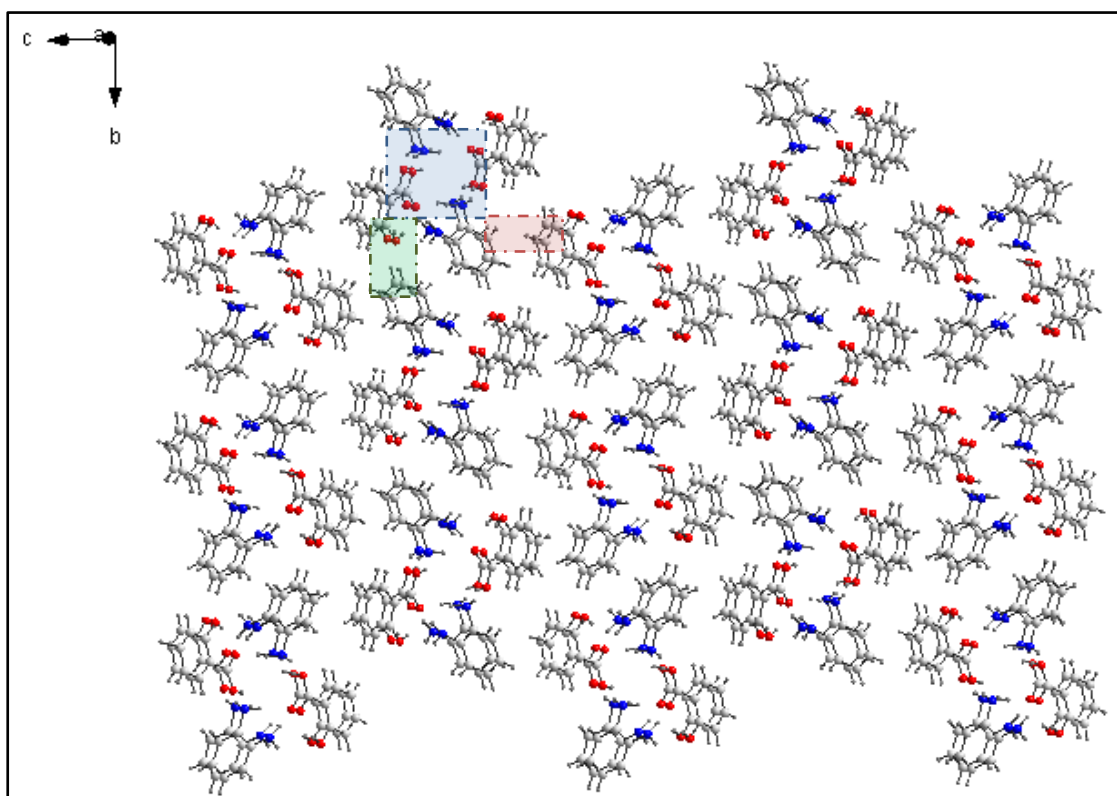
Figura 24 - Representação das ligações de hidrogênio do ácido salicílico vista ao longo do eixo *a*.



O tetrâmero de ligações de hidrogênio dirige o crescimento do cristal multicomponente AS...FEN ao longo do *eixo a*, juntamente com interações $\pi\cdots\pi$ entre os grupos fenila. As interações $C-H\cdots O$ unem os tetrâmeros ao longo do *eixo b*, formando uma fita, que será unida com outras fitas por interações $C-H\cdots H-C$ levando ao crescimento através do *eixo c* (Figura 25).

Tem sido reportado que o empilhamento $\pi\cdots\pi$ fortalece as ligações de hidrogênio aumentando a transferência de carga entre os sítios que interagem através de ligações de hidrogênio [Guo et al., 2004]. Além disso, estudos baseados em mapas de potencial eletrostático em pares de bases de DNA hidratadas mostram que os pares de bases organizados por interações $\pi\cdots\pi$ se hidratam melhor do que os correspondentes pares de bases ligados através de ligações de hidrogênio [Sivanesan et al., 2003]. Igualmente as interações envolvendo anéis aromáticos e ligações de hidrogênio são fundamentais para os processos de reconhecimento proteína-ligante e concomitantemente no desenvolvimento de novas drogas [Meyer et al., 2003].

Figura 25 - Organização supramolecular do cristal multicomponente AS...FEN.



O cluster supramolecular, primeiramente, foi construído considerando como molécula central (M1) cada molécula presente na unidade assimétrica, assim, M1 foi considerado como a molécula de AS e o cluster supramolecular foi determinado e posteriormente o mesmo procedimento foi realizado para a molécula de FEN. Quando AS é considerada como M1, o NCM obtido foi 15. (Figura 26a). Dessas 15 moléculas, 8 moléculas são de FEN e 7 moléculas de AS. A energia total do cluster supramolecular é $-42,86 \text{ kcal mol}^{-1}$. As interações mais energéticas são entre $M1 \cdots M11$ e $M1 \cdots M14$, essas interações correspondem a cerca de 40% da energia total do cluster supramolecular (Tabela 7). Ou seja, o crescimento do cristal ocorre a partir da formação dessas primeiras interações. A presença da FEN leva a formação da heteroassociação (formado pelas funções ácido carboxílico...amina) ao invés da homoassociação (formado pelas funções ácido carboxílico...ácido carboxílico, presente na estrutura supramolecular do cristal monocomponente AS).

Quando FEN é considerada como M1, o cluster supramolecular apresentou 13 moléculas, sendo 8 moléculas de AS e 5 moléculas de FEN (Figura 26b, Tabela 8). As interações mais estabilizantes são entre $M1 \cdots M8$ e $M1 \cdots M12$, e correspondem a 38% da energia

total do cluster. Esses dímeros correspondem às ligações de hidrogênio entre o grupo amina da FEN e o grupo ácido carboxílico do AS. A energia total do cluster supramolecular é $-47,50 \text{ kcal mol}^{-1}$. Apesar de apresentar NCM diferentes, a energia total do cluster supramolecular nestas duas situações diferiu somente em $4,66 \text{ kcal mol}^{-1}$. Da mesma forma, as interações mais energéticas correspondem a cerca de 40% da energia total do cluster supramolecular em ambos os clusters, mostrando que energeticamente são muito semelhantes. Essas interações correspondem a interações do tipo I, pois envolvem ligações de hidrogênio, que são interações fortes ($\text{N-H}\cdots\text{O}$) e que apresentam uma superfície de contato pequena.

Figura 26 - (a) Cluster AS...FEN. Representação do cluster quando AS é a molécula central (M1). (b) Cluster AS...FEN. Representação do cluster quando FEN é a molécula central (M1).

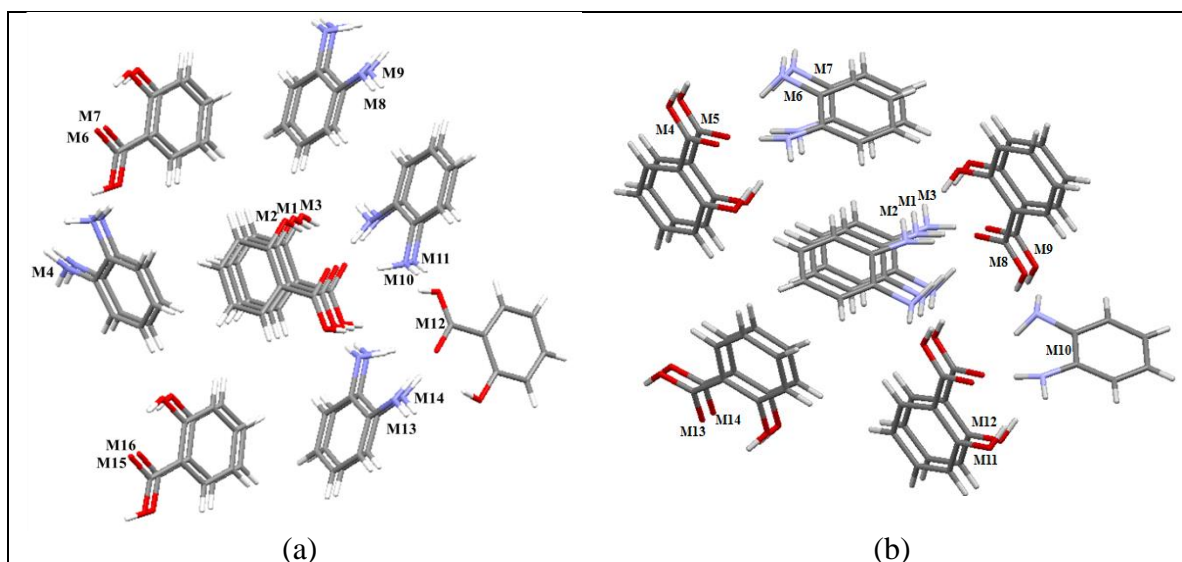


Tabela 7 - Dados de energia (kcal mol⁻¹)^a e área de contato (Å²) para AS...FEN.

Interação	AS...FEN AS = M1				AS...FEN FEN = M1			
	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
M1...M2	-4,83	20,36	1,62	1,66	-4,71	18,45	1,29	1,36
M1...M3	-4,83	20,36	1,62	1,66	-4,71	18,45	1,29	1,36
M1...M4	-2,49	14,20	0,83	1,15	-1,70	8,46	0,46	0,62
M1...M5	-1,57	14,69	0,52	1,19	-1,33	10,79	0,36	0,79
M1...M6	-0,49	9,05	0,17	0,74	-3,78	9,77	1,03	0,72
M1...M7	-1,62	8,35	0,54	0,68	-1,13	19,61	0,31	1,44
M1...M8	-1,70	8,46	0,57	0,69	-9,54	12,30	2,61	0,90
M1...M9	-1,33	10,79	0,44	0,88	-2,68	16,30	0,73	1,20
M1...M10	-2,68	16,30	0,90	1,33	-2,57	2,38	0,70	0,17
M1...M11	-9,54	12,30	3,20	1,00	-3,00	12,73	0,82	0,94
M1...M12	-0,48	0,64	0,79	0,05	-8,29	18,84	2,27	1,38
M1...M13	-3,00	12,73	1,01	1,04	-1,57	14,69	0,43	1,08
M1...M14	-8,29	18,84	2,78	1,53	-2,49	14,20	0,68	1,04
M1...M15	-0,49	9,05	0,17	0,74	-	-	-	-
M1...M16	-1,62	8,35	0,54	0,68	-	-	-	-
Σ _{M1...MN}	-42,86	184,47			-47,50	176,97		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

A seguir foi determinado o cluster supramolecular considerando a unidade central (T1) o tetrâmero formado por duas moléculas de AS e duas moléculas de FEN. Este tetrâmero é formado por ligações de hidrogênio entre as quatro moléculas, onde os hidrogênios são compartilhados estabelecendo uma ressonância do hidrogênio entre as quatro moléculas. Este fenômeno é conhecido como ligações de hidrogênio assistida por ressonância (do inglês, *Ressonance Assisted Hydrogen Bond- RAHB*). O tetrâmero foi considerado unidade central do cluster, pois de acordo com a interpretação da estrutura cristalina a partir do cluster supramolecular, a unidade central deve conter todas as interações intermoleculares considerando aspectos topológicos, energéticos e geométricos que representarão todo o cristal. Assim, a unidade central que melhor representa as propriedades de todo o cristal pode ser um dímero, um tetrâmero e não apenas uma molécula. Assim, esta hipótese de que a unidade central do cluster do cristal multicomponente AS...FEN seja um tetrâmero foi testada. Primeiramente a energia do tetrâmero (T1) foi determinada, para isso, foi calculada a energia total do tetrâmero e

subtraída da energia de cada molécula individual, $G_{T1} = E_T - (E_{M1} + E_{M2} + E_{M3} + E_{M4})$. Foi obtido um valor de $-25,26 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a energia das interações intermoleculares dentro da estrutura do tetrâmero. O cluster construído a partir de T1 está representado na Figura 27 e os dados de energia e área de contato estão demonstrados na Tabela 8. O cluster supramolecular, nesse caso, apresenta NCM igual a 16.

Figura 27 - Cluster AS...FEN. Representação do cluster quando tetrâmero (2 moléculas de AS e 2 moléculas de FEN) são a unidade central (T1).

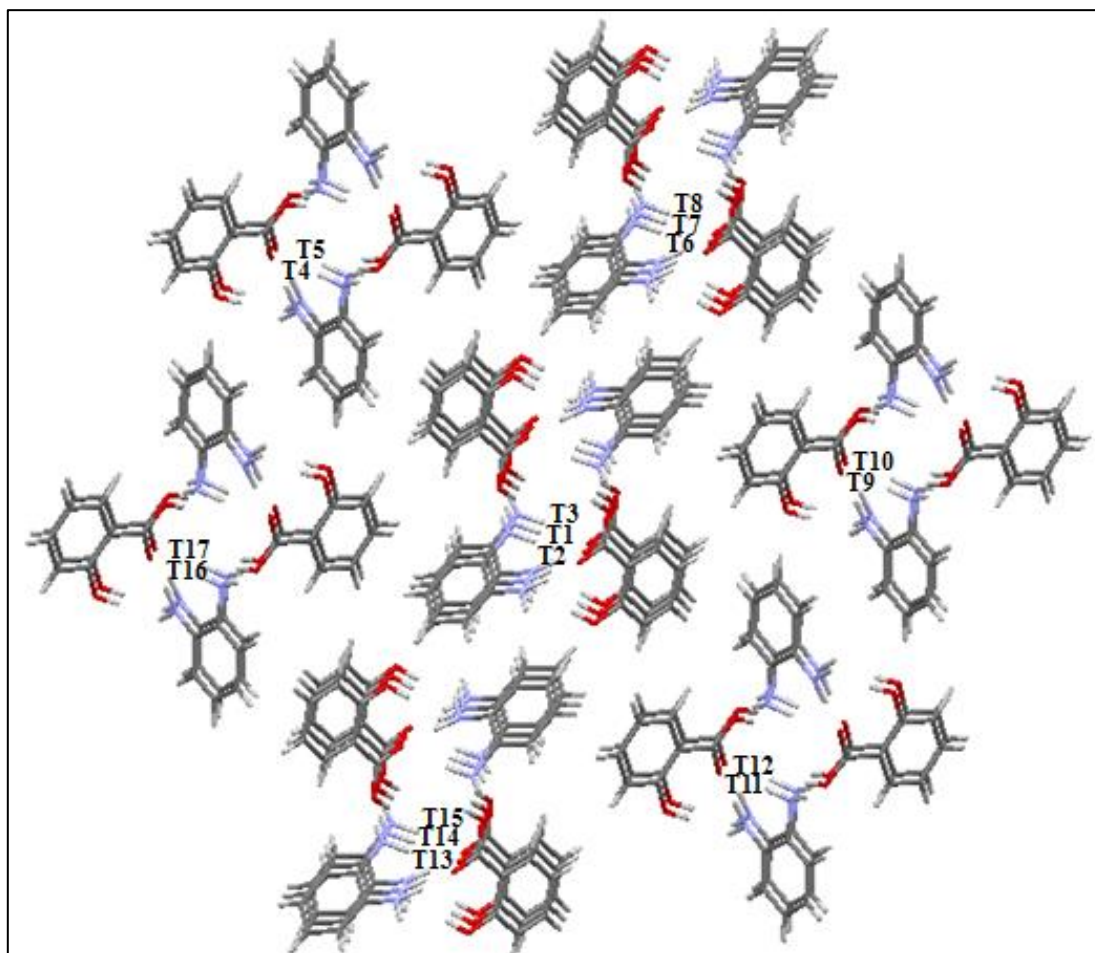


Tabela 8 - Dados de energia (kcal mol⁻¹)^a e área de contato (Å²) para AS...FEN (M1= T1).

AS...FEN				
Tetrâmero unidade central				
Interação	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
T1...T2	-48,21	130,07	5,31	3,60
T1...T3	-48,21	130,07	5,31	3,60
T1...T4	-3,54	23,25	0,39	0,64
T1...T5	-3,55	23,04	0,39	0,64
T1...T6	-1,11	11,23	0,12	0,31
T1...T7	-5,78	35,27	0,64	0,97
T1...T8	-3,41	20,25	0,38	0,56
T1...T9	-3,55	23,04	0,39	0,64
T1...T10	-3,54	23,25	0,39	0,64
T1...T11	-3,55	23,04	0,39	0,64
T1...T12	-3,54	23,25	0,39	0,64
T1...T13	-3,41	20,25	0,38	0,56
T1...T14	-5,78	35,27	0,64	0,97
T1...T15	-1,11	11,23	0,12	0,31
T1...T16	-3,54	23,25	0,39	0,64
T1...T17	-3,55	23,04	0,39	0,64
$\Sigma_{T1...TN}$	-145,35	578,8		

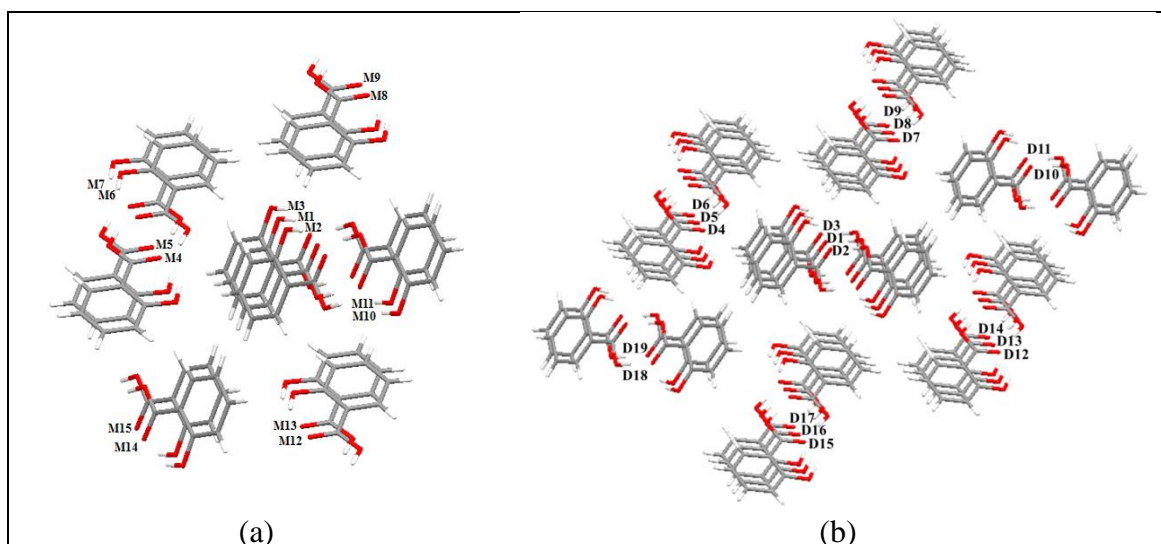
^aDeterminada a partir da Equação: $G_{T1...TN} = E_{T1...TN} - (E_{T1} + E_{TN})$.

O NCM do cluster supramolecular com o tetrâmero foi 16. A energia das interações mais estabilizadoras correspondem a cerca de 66% da energia total do cluster supramolecular, e está concentrada nas interações do tetrâmero central com outros dois tetrâmeros que estão acima e abaixo do plano do T1. O restante da energia de estabilização está homogeneamente distribuído entre os outros tetrâmeros. Isto mostra que a unidade de tetrâmero tem alto poder de estabilização do cristal. Quando analisamos a normalização de energia e superfície de contato, percebemos que as principais interações (T1...T2 e T1...T3), correspondem a interações do tipo II, pois envolvem uma elevada superfície e uma elevada energia de interação e dirigem o crescimento do cristal.

Para fins de comparação, o cluster supramolecular do cristal monocomponente AS também foi construído. Para o AS foram construídos dois clusters supramoleculares, um com M1 = AS e outro com um dímero como unidade central (D1). Na Figura 28 estão apresentados a numeração de todas as moléculas (dímeros) vizinhos, que servirão como

identificação para os cálculos de energia de interação e determinação de área de contato. Na Tabela 9 estão demonstrados os dados correspondentes à área de contato e energia para cada molécula (dímero) que compõe o cluster supramolecular.

Figura 28 - (a) Cluster supramolecular do AS. (b) Cluster supramolecular do AS, considerando o dímero cíclico de ligação de hidrogênio como dímero central.



O NCM, ou seja, o número de moléculas em contato com a molécula de ácido salicílico foi 14. Para o cluster com o dímero como unidade central (D1) foram identificados, 18 dímeros em contato com D1 (Figura 28b). Considerando o cluster com M1=AS, a energia de interação mais estabilizante compreende o dímero M1...M10, que corresponde ao dímero de ligação de hidrogênio e é responsável por 35% da energia total do cluster. As interações entre M1...M2 e M1...M3, são as próximas interações mais estabilizantes, apresentando nesse caso, as maiores superfícies de contato com a molécula central. Essas moléculas estão diretamente acima e abaixo do plano da molécula central e por isso apresentam também uma elevada superfície de contato. Considerando o cluster com M1=D1, as interações entre D1...D2 e D1...D3 correspondem as maiores áreas de contato, $60,92 \text{ \AA}^2$ e também as maiores energias de interação ($-12,82 \text{ kcal mol}^{-1}$), correspondendo a 39% da energia total do cluster. É importante destacar que estas interações apresentam contribuição topológica por apresentarem uma grande superfície de contato.

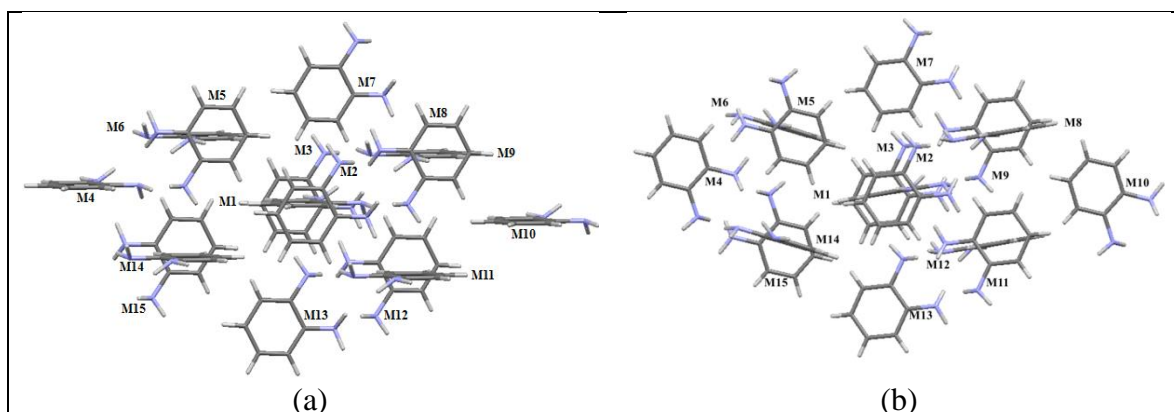
Tabela 9 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (\AA^2) do ácido salicílico^b.

Interação	Ácido Salicílico (AS) M1= AS				Ácido Salicílico (AS) M1= DÍMERO				
	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC	Dímero	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
M1...M2	-4,03	21,26	1,16	1,62	D1...D2	-12,82	60,92	3,54	3,26
M1...M3	-4,03	21,26	1,16	1,62	D1...D3	-12,82	60,92	3,54	3,26
M1...M4	-2,40	10,39	0,69	0,79	D1...D4	-3,24	13,71	0,89	0,73
M1...M5	-1,54	7,05	0,44	0,54	D1...D5	-3,82	22,09	1,05	1,18
M1...M6	-2,96	13,71	0,85	1,05	D1...D6	-1,59	7,05	0,44	0,38
M1...M7	-1,36	11,7	0,39	0,89	D1...D7	-3,24	13,71	0,89	0,73
M1...M8	-2,40	10,39	0,69	0,79	D1...D8	-3,82	22,09	1,05	1,18
M1...M9	-1,54	7,05	0,44	0,54	D1...D9	-1,59	7,05	0,44	0,38
M1...M10	-17,30	15,37	4,97	1,17	D1...D10	-0,82	10,96	0,23	0,59
M1...M11	-4,63	18,39	1,33	1,40	D1...D11	-1,67	10,62	0,46	0,57
M1...M12	-1,36	11,7	0,39	0,89	D1...D12	-1,59	7,05	0,44	0,38
M1...M13	-2,96	13,71	0,85	1,05	D1...D13	-3,82	22,09	1,05	1,18
M1...M14	-1,42	10,62	0,41	0,81	D1...D14	-3,24	13,71	0,89	0,73
M1...M15	-0,81	10,96	0,23	0,84	D1...D15	-1,59	7,05	0,44	0,38
					D1...D16	-3,82	22,09	1,05	1,18
					D1...D17	-3,24	13,71	0,89	0,73
					D1...D18	-1,67	10,62	0,46	0,57
					D1...D19	-0,82	10,96	0,23	0,59
$\Sigma_{M1...MN}$	-48,73	183,56			$\Sigma_{D1...DN}$	-65,23	336,40		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$. ^bDeterminada a partir da Equação: $G_{D1...DN} = E_{D1...DN} - (E_{D1} + E_{DN})$.

Combinando as duas abordagens para determinação do cluster supramolecular: (i) unidade central a molécula (M1), (ii) unidade central o dímero (D1) observamos que inicialmente a ligação de hidrogênio que forma o dímero cíclico tem alto poder de estabilização do cristal, sendo provavelmente a unidade central do cluster supramolecular que melhor representa o cristal como um todo. Da mesma forma que para o AS o cluster supramolecular foi construído para cada um dos polimorfos de FEN (130, 131). O NCM obtido para os dois polimorfos 1,2-Fenilenodiamina é 14 (Polimorfo I, Figura 29a; polimorfo II, Figura 29b).

Figura 29 - (a) Cluster do polimorfo I da 1,2-Fenilenodiamina. (b) Cluster do polimorfo II da 1,2-Fenilenodiamina.



A distribuição das moléculas no cluster supramolecular para os dois polimorfos é bem semelhante, as moléculas M4 e M10 foram as que apresentaram uma organização diferente em cada polimorfo, sendo que para o polimorfo I, o anel aromático das moléculas M4 e M10 está no mesmo plano da M1, já no polimorfo II o anel aromático das moléculas M4 e M10 está aproximadamente 90° em relação a M1. As interações intermoleculares mais estabilizantes relacionam M1...M8 e M1...M12 no polimorfo I e M1...M9 e M1...M11 no polimorfo II (Tabela 10), essas interações representam 30% da energia total do cluster supramolecular. É importante notar que o polimorfo I é apenas $-2,02 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável do que o polimorfo II. Essa diferença de energia, não está localizada em apenas um dímero, e sim distribuída de maneira uniforme em todas as interações presentes no cluster supramolecular. Da mesma maneira se observa essa mesma tendência para a superfície de contato, sendo que a diferença da superfície total de contato do polimorfo I em relação ao polimorfo II é apenas $1,96 \text{ \AA}^2$.

Tabela 10 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (\AA^2) para os dois polimorfos 1,2-Fenilenodiamina.

Dímero	1,2-Fenilenodiamina (FEN) Polimorfo I				1,2-Fenilenodiamina (FEN) Polimorfo II			
	$G_{M1\dots MN}$	$C_{M1\dots MN}$	NG	NC	$G_{M1\dots MN}$	$C_{M1\dots MN}$	NG	NC
M1...M2	-3,69	15,22	1,12	1,18	-4,05	15,13	1,28	1,18
M1...M3	-4,14	14,05	1,25	1,09	-3,23	14,02	1,02	1,10
M1...M4	-0,06	0,13	0,02	0,01	-0,11	0,06	0,03	0,00
M1...M5	-1,39	13,33	0,42	1,03	-1,38	15,33	0,44	1,20
M1...M6	-2,03	15,82	0,61	1,22	-1,52	11,38	0,48	0,89
M1...M7	-3,69	15,22	1,12	1,18	-3,23	14,02	1,02	1,10
M1...M8	-6,85	16,34	2,07	1,26	-6,25	16,52	2,14	1,29
M1...M9	-6,65	16,33	2,01	1,26	-6,77	16,97	1,98	1,33
M1...M10	-0,06	0,13	0,02	0,01	-0,11	0,06	0,03	0,00
M1...M11	-4,04	17,71	1,23	1,37	-6,77	16,97	2,14	1,33
M1...M12	-6,85	16,34	2,07	1,26	-3,84	16,85	1,22	1,32
M1...M13	-4,14	14,05	1,25	1,09	-4,05	15,13	1,28	1,18
M1...M14	-1,24	13,11	0,37	1,01	-1,52	11,38	0,48	0,89
M1...M15	-1,39	13,33	0,42	1,03	-1,38	15,33	0,44	1,20
$\Sigma_{M1\dots MN}$	-46,22	181,11			-44,20	179,15		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1\dots MN} = E_{M1\dots MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

Quando comparamos os dados de energia de interação entre os clusters do cristal monocomponente AS (M1=AS); e do cristal multicomponente AS...FEN (M1 = AS ou M1= FEN), observamos que no cluster do AS...FEN, os dímeros que mais contribuem para a estabilização são M1...M11 e M1...M14 (M1=AS) ou M1...M8 e M1...M12 (M1=FEN) que correspondem a, -9,54 e -8,29 kcal mol^{-1} , totalizando uma energia de -17,83 kcal mol^{-1} , que corresponde a 40% da energia total desse cluster, que é muito semelhante à energia de estabilização do dímero M1...M10 no cristal monocomponente AS (-17,30). Isto mostra que a perda de estabilidade pelo rompimento do dímero cíclico que estabiliza o cristal do AS é compensada pela formação de um tetrâmero com um ganho de estabilidade de -7,96 kcal mol^{-1} [-25,26 - (-17,30)]. Esta informação é confirmada quando observamos a contribuição para a energia de estabilização do cluster quando a unidade central é um dímero no AS e um tetrâmero no cristal multicomponente AS...FEN. Observa-se que as interações entre D1...D2 e D1...D3 correspondem a 35% da energia de estabilização de todo o cluster e T1...T2 e T1...T3 a mais de 60%.

Essa mesma análise pode ser empregada para o cluster do cristal monocomponente da FEN, em que $M1 = FEN$ no polimorfo I os dímeros $M1 \cdots M8$ e $M1 \cdots M12$ totalizam uma energia de $-13,70 \text{ kcal mol}^{-1}$, correspondendo a 30% da energia total desse cluster supramolecular. No caso do polimorfo II os dímeros $M1 \cdots M9$ e $M1 \cdots M11$ totalizam uma energia de $-13,54 \text{ kcal mol}^{-1}$, correspondendo a 30% da energia total do cluster supramolecular. No entanto, no cristal multicomponente, $AS \cdots FEN$ essas interações são substituída por duas interações $M1 \cdots M11$ e $M1 \cdots M14$ (quando $AS = M1$) e $M1 \cdots M8$ e $M1 \cdots M12$ (quando $FEN = M1$) que correspondem a, $-9,54$ e $-8,29 \text{ kcal mol}^{-1}$, totalizando uma energia de $-17,83 \text{ kcal mol}^{-1}$, que corresponde a 40% da energia total desse cluster. Ou seja, a formação do heterodímero em ambos os casos é energeticamente favorecida em relação ao homodímero, levando a formação do cristal multicomponente.

A energia total do cluster supramolecular do cristal monocomponente FEN ($-46,22 \text{ kcal mol}^{-1}$) é inferior a energia do cluster no cristal multicomponente $AS \cdots FEN$ quando $M1 = FEN$ ($-47,50 \text{ kcal mol}^{-1}$), enquanto no cristal monocomponente AS ($-48,73 \text{ kcal mol}^{-1}$) é superior a energia do cluster no cristal multicomponente $AS \cdots FEN$ quando $M1 = AS$ ($-42,86 \text{ kcal mol}^{-1}$). Quando somadas as energias do cluster $AS \cdots FEN$ representam uma energia de $-90,36 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$-47,50 + (-42,86)$] comparada a $-94,95 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$-46,22 + (-48,73)$]. Isso significa que os cristais minicomponentes são $-4,59 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estáveis que o multicomponente. Aparentemente, esta pequena diferença de estabilidade não impediu a formação do cristal multicomponente. $AS \cdots FEN$, além disso, a estabilidade adicional fornecida pelo tetrâmero não pode ser negligenciada e por isso, provavelmente o cluster formado pelo tetrâmero é o que melhor representa energeticamente o cristal $AS \cdots FEN$. A tabela com os dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente $AS \cdots FEN$ estão resumidas na Tabela 11.

Tabela 11 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente AS...FEN.

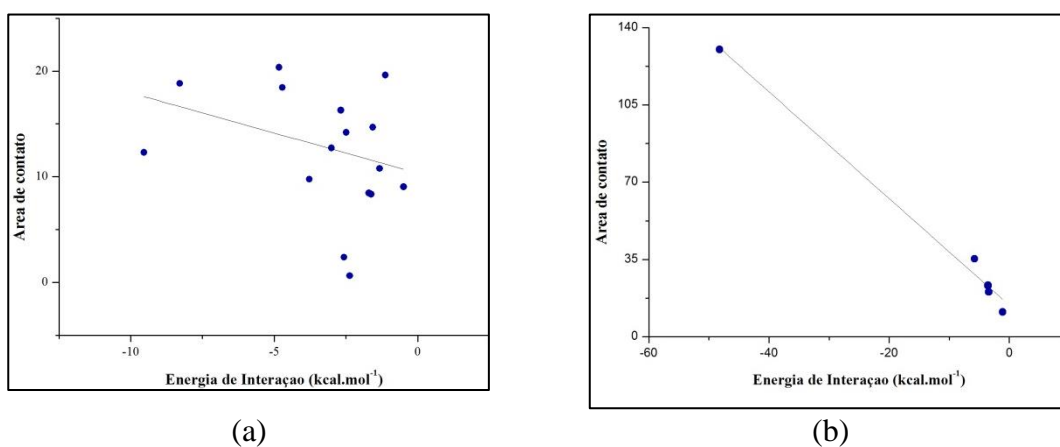
AS...FEN (1:1)						
Sistema cristalino : Monoclínico						
Grupo Espacial $P2_1/c$						
	NCM	Interações principais	Energia ^a (%)	Energia (kcal mol ⁻¹)	Energia total (kcal mol ⁻¹)	área de contato
M1 = AS	15	M1...M11	40	-9,54	-44,74 ^b	184,47 ^d
		M1...M14		-8,29		
M1 = FEN	13	M1...M8	38	-9,54	-47,50 ^b	176,97 ^d
		M1...M12		-8,29		
T1=AS...FEN	16	T1...T2	66	-48,21	-145,35 ^c	578,80 ^e
		T1...T3				

^fEnergia de T1 = -25,26 kcal mol⁻¹.

^aPorcentagem das interações principais. ^b $\Sigma G_{M1...MN}$. ^c $\Sigma G_{T1...TN}$. ^d $\Sigma C_{M1...MN}$. ^e $\Sigma C_{T1...TN}$. ^f $G_{T1} = E_T - (E_{M1} + E_{M2} + E_{M3} + E_{M4})$.

A correlação entre energia de interação e área de contato para os clusters supramoleculares derivados do cristal multicomponente AS...FEN demonstra que quando M1= AS e M1= FEN, todos os dímeros M1...MN dos dois clusters supramoleculares não apresentaram correlação entre os parâmetros de energia e área de contato. No entanto, quando o tetrâmero é considerado como unidade central, existe uma relação direta entre os dados de energia de interação e área de contato, demonstrando que quanto maior a área de contato, maior a energia de interação (Figura 30).

Figura 30 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente AS...FEN. (a) Correlação de todos os dímeros quando M1= AS e M1= FEN. (b) Correlação de todos os dímeros quando tetrâmero (2 moléculas de AS e 2 moléculas de FEN) correspondem a unidade central (T1).



O cristal multicomponente formado a partir dos componentes AS e TRIA cristalizou em um sistema cristalino triclínico e grupo espacial $P-1$, sendo formado por duas moléculas de TRIA, duas moléculas de AS e uma molécula de água na unidade assimétrica, para as

discussões futuras, cada molécula recebeu uma numeração (Figura 31). A estequiometria deste cristal multicomponente é 2:2:1. Conforme a nova classificação proposta por Groethe et al. [Groethe et al., 2016] esse cristal multicomponente seria classificado como um cocrystal solvato, pois apresenta dois coformadores e solvente na rede cristalina. Nesta Tese será considerado apenas um cristal multicomponente. Os dados referentes à coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente AS...TRIA podem ser analisados na Tabela 12.

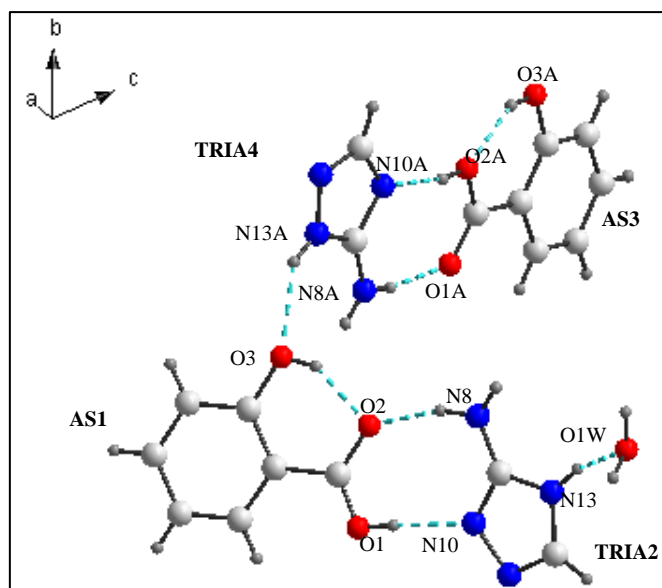
Tabela 12 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente AS...TRIA.

	AS...TRIA
CCDC	1550194
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₂ N ₈ O ₇
Peso Molecular	462,44
Temperatura (K)	150(2)
Comprimento de onda (λ) (Å)	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinic, <i>P</i> -1
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å ²)	8,5965(10); 11,4194(14); 12,2100(14)
α , β , γ (°)	64,948(2); 85,511(2); 78,559(2)
<i>V</i> (Å ³)	1064,3(2)
Z, densidade calculada (mg·m ⁻³)	2; 1,443
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,114
Tamanho do cristal (mm)	0,4 × 0,12 × 0,03
θ range (°)	2,42 – 31,91°
Índices limites	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -16 ≤ <i>k</i> ≤ 17, -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
Reflexões coletadas, únicas, R _{int}	24112; 6906; 0,0438
Correção e absorção	Gaussian
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0,984 e 0,997
Refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados
Dados / restrições / parâmetros	6906/0/322
Qualidades dos ajustes em <i>F</i> ²	0,951
índices finais R [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0506, w <i>R</i> ₂ = 0,1375
índices R (todos os dados)	<i>R</i> ₁ = 0,0763, w <i>R</i> ₂ = 0,1537
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e·Å ⁻³)	0,692 e -0,602
Completeza dos dados	0,936
F(0,0,0)	483,9

Na unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...TRIA a presença de dímeros cíclicos formados por uma ligação de hidrogênio intermolecular entre os dois componentes, na qual grupo OH da porção ácido carboxílico é o doador de hidrogênio para o nitrogênio do triazol (distância D...A, O1...N10, 2,717 Å, ângulo D-H...A, 177°,

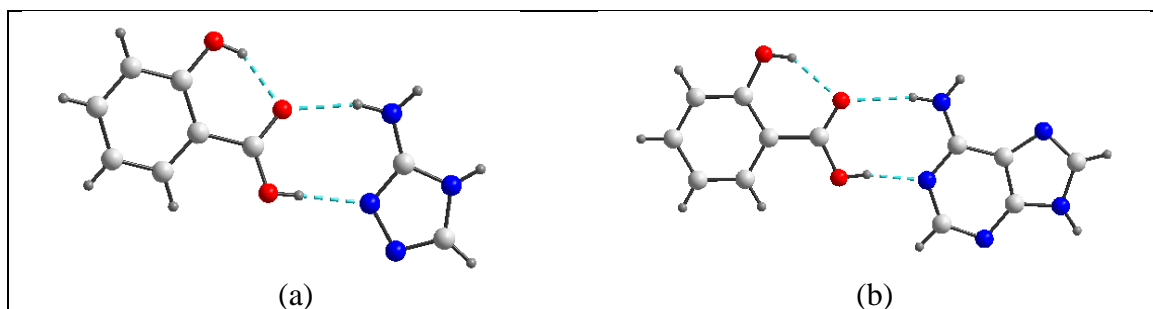
distância D...A, O2A...N10A, 2,631 Å, ângulo D-H...A, 169°); da mesma forma, o substituinte NH₂, ligado ao triazol, é o doador para o O do grupo carbonila (distância D...A, N8...O2, 2,822 Å, ângulo D-H...A, 160°, distância D...A, N8A...O1A, 2,798 Å, ângulo D-H...A, 167°). Esses dímeros interagem entre si também por uma ligação de hidrogênio (distância D...A, N13A...O3, 2,851 Å, ângulo D-H...A, 146°). As moléculas de água participam de ligação de hidrogênio com o nitrogênio do heterociclo (distância D...A, N13...O1W, 2,683 Å, ângulo D-H...A, 152°). A ligação de hidrogênio intramolecular presente na molécula de ácido salicílico no cristal monocomponente, é mantida no cristal multicomponente (distância D...A, O3...O2, 2,506 Å, ângulo D-H...A, 148°; distância D...A, O3A...O2A, 2,555 Å, ângulo D-H...A, 146°).

Figura 31 - Ligações de hidrogênio presentes na unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...TRIA.



Este dímero cíclico de ligação de hidrogênio observado na unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...TRIA é semelhante ao dímero observado no cristal multicomponente formado entre ácido salicílico e 9H-purin-6-amine [Du et al., 2009], no entanto, nesse sistema, a interação é com um anel de 6 membros, enquanto no cristal multicomponente AS...TRIA a interação é com o anel de 5 membros (Figura 32).

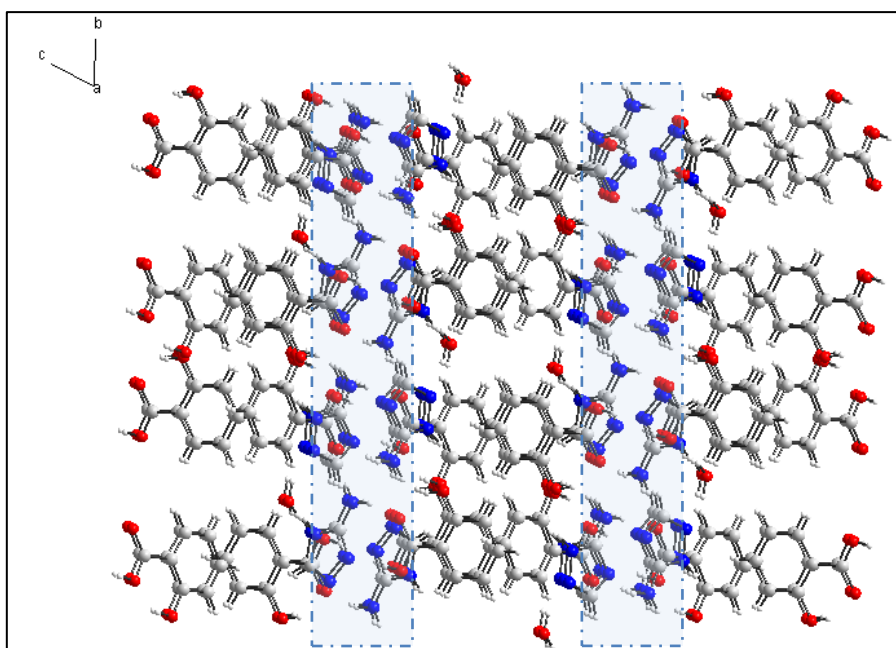
Figura 32 - Representação do dímero cíclico de ligação de hidrogênio para (a) AS...TRIA e (b) AS...purina-6-amine [Du et al., 2009].



Os dímeros cíclicos formados por ligações de hidrogênio observadas na unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...TRIA, bem como do cristal multicomponente AS...purina-6-amine são muito semelhantes aos dímeros cíclicos observados na unidade assimétrica do cristal do AS.

A organização supramolecular deste cristal multicomponente mostra que AS e TRIA contribuem para as interações polares. Nessas regiões polares é observado que cada grupo ácido carboxílico está interagindo com um grupo amina e com o anel triazolínico formando um dímero cíclico que cresce como uma fita polar nas direções dos eixos ab. Por outro lado, na região apolar, contatos de van der Waals (interações C-H... π) existem entre as fenilas das moléculas de AS adjacentes (Figura 33). Interações C-H... π são muito importantes a nível biológico, como exemplo, nas interações de proteínas com sítios ativos, enquanto os grupos mais hidrofílicos (ligações de hidrogênio) estão interagindo no sítio ativo, mais próximo as superfícies, as interações C-H... π são encontradas no interior da proteína contribuindo significativamente para a estabilidade da estrutura supramolecular formada [Brandl et al., 2001].

Figura 33 - Estrutura supramolecular do cristal multicomponente AS...TRIA.

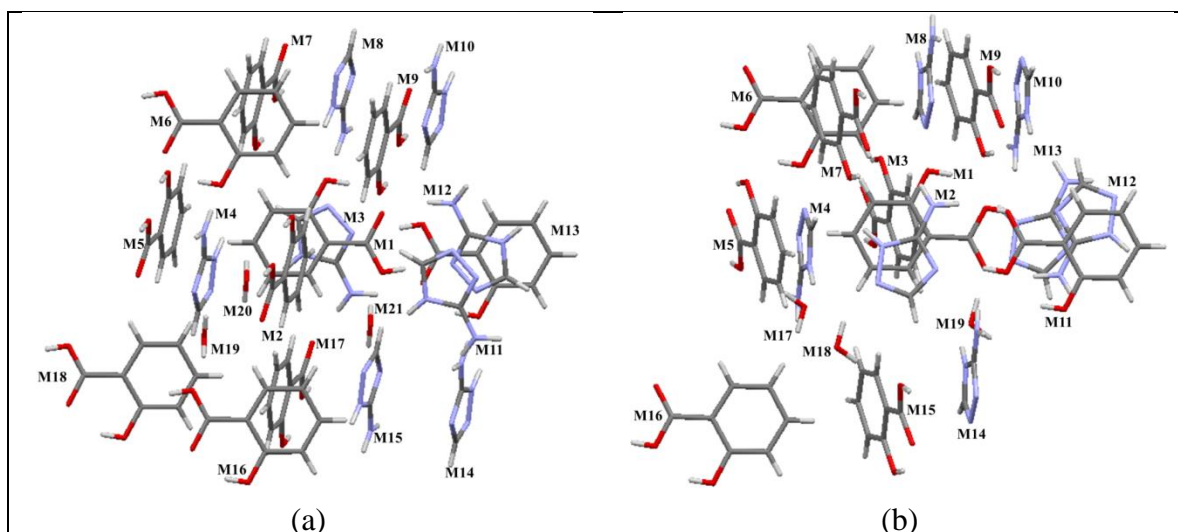


O cluster supramolecular para cada molécula de AS e TRIA na unidade assimétrica desse cristal multicomponente foi construído dando origem a quatro clusters supramoleculares (M1=AS1, M1=TRIA2, M1=AS3 e M1=TRIA4).

Quando M1=AS1, o NCM observado é de 20 moléculas, sendo constituído de 9 moléculas de AS, 8 moléculas de TRIA e 3 moléculas de H₂O (Figura 34a). A interação mais estabilizante é representada pelo dímero M1...M12 (-18,73 kcal mol⁻¹) e corresponde a 35% da energia total do cluster da molécula de AS1. O cluster supramolecular em que M1=AS3, apresenta NCM = 18, sendo constituído de 8 moléculas de AS, 7 moléculas de TRIA e 3 moléculas de H₂O (Figura 34b, Tabela 12).

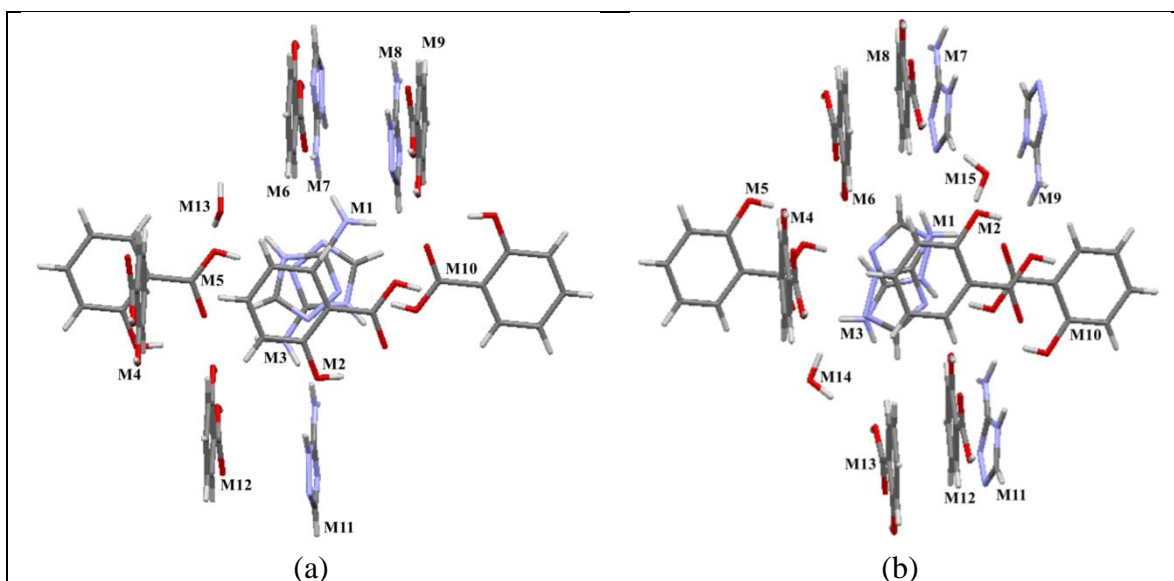
A interação mais estabilizante nesse caso é representada pelas moléculas M1...M12 (-16,00 kcal mol⁻¹) e representa 30% da energia total do cluster supramolecular. A diferença de energia do cluster em que M1 = AS1 para o cluster em que M1 = AS3 é de -1,24 kcal mol⁻¹ e a interação mais estável nos dois casos é o dímero cíclico de ligação de hidrogênio formado entre o grupo ácido carboxílico do AS, o grupo amina e o nitrogênio do anel heterocíclico do triazol (Tabela 12). Essa interação é mais estabilizante no cluster em que M1=AS1 e por isso, esse cluster apresenta uma energia total de estabilização superior ao cluster em que M1=AS3.

Figura 34 - (a) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando AS1 é a molécula central (M1). (b) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando AS3 é a molécula central (M1).



Quando as moléculas de TRIA2 E TRIA4 são consideradas como M1 para a construção do cluster supramolecular, observa-se um NCM igual a 12 e 14, respectivamente. O cluster formado a partir de TRIA2, é constituído de 7 moléculas de AS, 4 moléculas de TRIA e 1 molécula de H₂O (Figura 35a). No cluster construído a partir de TRIA4, 8 moléculas de AS, 4 moléculas de TRIA e 2 moléculas de H₂O completam o cluster supramolecular (Figura 35b). A diferença de energia para o cluster em que M1=TRIA2 para o cluster em que M1= TRIA4 é de $-3,39 \text{ kcal mol}^{-1}$. A maior contribuição para a estabilidade do cluster nos dois casos é novamente o dímero cíclico (M1...M10) de ligação de hidrogênio com uma energia de estabilização de $-18,73 \text{ kcal mol}^{-1}$ quando M1= TRIA2, e $-16,00 \text{ kcal mol}^{-1}$ quando M1= TRIA4, essas interações correspondem a 32 e 29% da energia total de estabilização de cada cluster, respectivamente (Tabela 12).

Figura 35 - (a) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando TRIA2 é a molécula central (M1). (b) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando TRIA4 é a molécula central (M1).



A partir dos resultados obtidos para os quatro clusters supramoleculares propostos, observa-se que energeticamente, qualquer uma das moléculas da unidade assimétrica (AS ou TRIA) pode se considerada a M1, pois todos os clusters supramoleculares apresentaram energias de estabilização muito similares, com energia de estabilização média de $-55,46 \text{ kcal mol}^{-1} \pm 2,71$. Além disso, a contribuição energética mais significativa para a estabilização do cluster foi sempre dada pelo dímero de ligação de hidrogênio e variou de 29-35% da energia total do cluster, correspondendo a uma interação do tipo I. A área de contato entre as moléculas variou mais que a energia; quando M1=AS1 ou AS3 área de contato foi próxima de 184 \AA^2 , quando M1= TRIA2 ou TRIA4, foi de aproximadamente 132 \AA^2 (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Dados de energia^a (kcal mol⁻¹) e área de contato (Å²) para AS...TRIA (M1= AS1, M1= TRIA2).

Interação	AS...TRIA M1= AS1				AS...TRIA M1= TRIA2			
	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
M1...M2	-2,41	14,71	0,89	1,60	-3,90	32,50	0,79	2,85
M1...M3	-3,90	21,81	1,44	2,37	-9,61	15,50	1,95	1,36
M1...M4	-2,09	7,48	0,77	0,81	-0,41	5,45	0,08	0,48
M1...M5	-2,28	16,12	0,84	1,75	-0,18	3,87	0,04	0,34
M1...M6	-3,07	13,29	1,13	1,44	-6,96	15,19	1,41	1,33
M1...M7	-1,13	10,23	0,42	1,11	-0,81	3,64	0,16	0,32
M1...M8	-6,44	13,30	2,38	1,44	-2,96	5,89	0,60	0,52
M1...M9	-5,92	9,93	2,19	1,08	-1,71	8,35	0,35	0,73
M1...M10	-0,36	3,16	0,13	0,34	-18,73	15,11	3,80	1,33
M1...M11	-0,18	3,87	0,07	0,42	-7,42	9,16	1,51	0,80
M1...M12	-18,73	15,11	6,92	1,64	-2,19	9,88	0,44	0,87
M1...M13	-2,11	6,57	0,78	0,71	-4,24	12,29	0,86	1,08
M1...M14	0,33	0,42	0,12	0,05	-	-	-	-
M1...M15	-1,85	9,95	0,68	1,08	-	-	-	-
M1...M16	-0,28	0,64	0,10	0,07	-	-	-	-
M1...M17	-1,05	15,11	0,39	1,64	-	-	-	-
M1...M18	-0,04	1,15	0,02	0,12	-	-	-	-
M1...M19	-0,92	9,29	0,34	1,01	-	-	-	-
M1...M20	-0,31	0,07	0,12	0,01	-	-	-	-
M1...M21	-1,38	11,92	0,51	1,29	-	-	-	-
ΣM1...MN	-54,11	184,13			-59,13	136,83		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

Tabela 14 - Dados de energia^a (kcal mol⁻¹) e área de contato (Å²) para AS...TRIA (M1= AS3, M1= TRIA4).

Interação	AS...TRIA M1= AS3				AS...TRIA M1= TRIA4			
	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
M1...M2	-4,48	24,86	1,53	2,42	-4,48	24,86	1,13	2,73
M1...M3	-2,28	16,12	0,78	1,57	-6,44	18,29	1,62	2,01
M1...M4	-0,41	5,45	0,14	0,53	-2,09	7,48	0,53	0,82
M1...M5	-2,41	14,71	0,82	1,43	-1,27	5,58	0,32	0,61
M1...M6	-2,35	17,28	0,80	1,68	-6,44	13,30	1,62	1,46
M1...M7	-1,13	10,23	0,38	1,00	-7,42	9,16	1,86	1,01
M1...M8	-2,19	9,88	0,75	0,96	0,33	0,42	0,08	0,05
M1...M9	-5,92	9,93	2,01	0,97	-0,81	3,64	0,20	0,40
M1...M10	-1,71	8,35	0,58	0,81	-16,00	15,18	4,02	1,67
M1...M11	-3,03	4,38	1,03	0,43	-2,96	5,89	0,74	0,65
M1...M12	-16,00	15,18	5,45	1,48	-0,36	3,16	0,09	0,35
M1...M13	-1,27	5,58	0,43	0,54	-1,85	9,95	0,46	1,09
M1...M14	-6,96	15,19	2,37	1,48	-5,65	9,40	1,42	1,03
M1...M15	-1,05	15,11	0,36	1,47	-0,29	1,11	0,07	0,12
M1...M16	-0,11	0,15	0,04	0,01	-	-	-	-
M1...M17	-0,64	7,05	0,22	0,69	-	-	-	-
M1...M18	-0,22	0,08	0,07	0,01	-	-	-	-
M1...M19	-0,71	5,34	0,24	0,52	-	-	-	-
ΣM1...MN	-52,87	184,87	-	-	-55,74	127,42	-	-

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

O cluster supramolecular foi construído considerando o dímero cíclico de ligação de hidrogênio como unidade central (D1). Foram observados dois dímeros na unidade assimétrica do cristal multicomponente AS...TRIA, assim, foi construído um cluster para cada dímero. Cada dímero da unidade assimétrica recebeu uma nomenclatura para identificação (“Da” e “Db”, Figura 36). Os NCM quando D1= Da e D1= Db são 21 e 20, respectivamente. Assim, o cluster formado a partir de “Da” apresenta 17 dímeros e 4 moléculas de H₂O (Figura 37). Enquanto o cluster formado a partir de Db apresenta 16 dímeros e 4 moléculas de H₂O (Figura 38). Para o cluster construído a partir de “Da” a maior energia de estabilização é observada justamente entre os dímeros D1...D10, essa interação representa a interação entre cada dímero presente na unidade assimétrica (Da...Db) e tem uma energia de estabilização de -10,74 kcal mol⁻¹. Logo a seguir, as

interações mais energéticas, são as interações entre D1...D2 (-10,08 kcal mol⁻¹) e D1...D3 (-9,82 kcal mol⁻¹) (Tabela 15). Essas interações são entre os dímeros que estão nos planos acima e abaixo de D1, respectivamente. Para o cluster construído a partir de “Db” a interação que mais contribui para a estabilização total do cluster envolve os dímeros D1...D3 (-12,66 kcal mol⁻¹) e apresenta também a maior superfície de contato (54,09 Å²), seguido das interações entre D1...D14 (-10,74 kcal mol⁻¹) que representam a interação Da...Db e D1...D2 (-8,68 kcal mol⁻¹) que representa a interação entre o dímero que está acima do plano do dímero central. A diferença de energia total do cluster formado a partir de Da e Db é de -0,82 kcal mol⁻¹ (Tabelas 15 e 16).

Figura 36 - Unidade assimétrica, identificação que cada dímero (formado por uma molécula de AS e uma molécula TRIA) recebeu para a construção do cluster supramolecular.

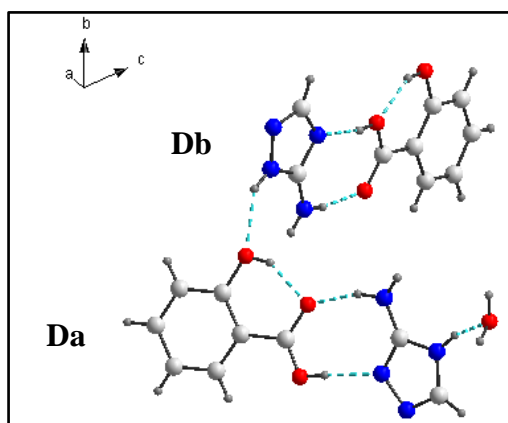


Figura 37 - (a) Cluster AS...TRIA. Representação do cluster quando “Da” (1 molécula de AS e 1 molécula de TRIA) é a unidade central (D1). (b) Representação esquemática, demonstrando D1 (verde), dímeros acima do plano de D1 (azul); dímeros abaixo do plano de D1 (amarelo) e dímeros perpendiculares a D1 (vermelho).

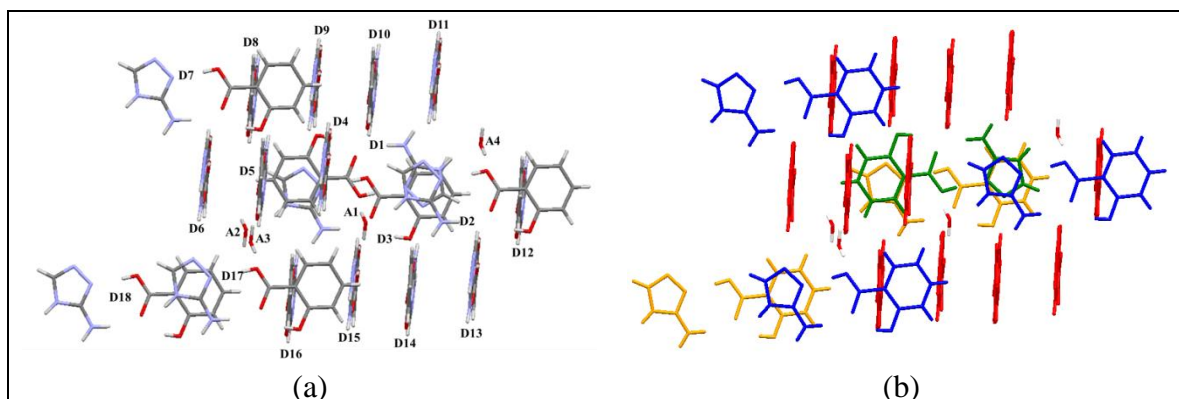


Figura 38 - Cluster AS...TRIA. (a) Representação do cluster quando “Db” (1 molécula de AS e 1 molécula de TRIA) é a unidade central (D1). (b) Representação esquemática, demonstrando D1 (verde), dímeros acima do plano de D1 (azul); dímeros abaixo do plano de D1 (amarelo) e dímeros perpendiculares a D1 (vermelho).

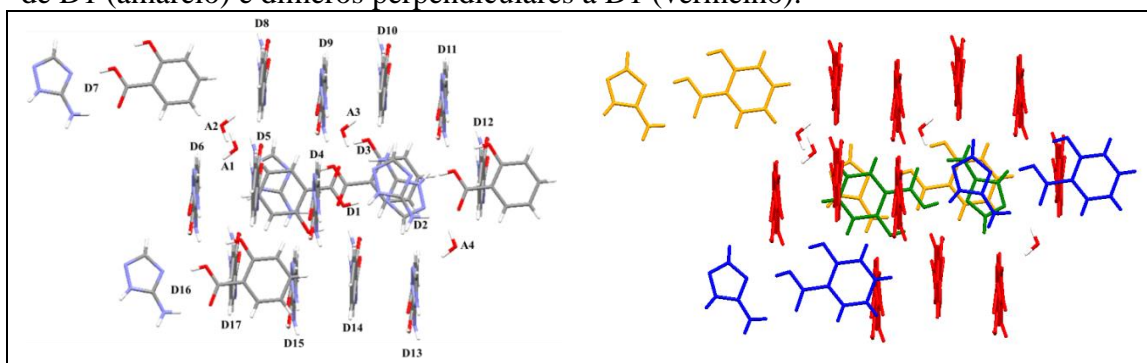


Tabela 15 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (Å^2) para AS...TRIA (M1=Da).

AS...TRIA – “Da”				
Interação	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
D1...D2	-10,08	23,25	2,67	1,74
D1...D3	-9,82	50,18	2,60	3,76
D1...D4	-2,67	14,71	0,71	1,10
D1...D5	-1,86	7,48	0,49	0,56
D1...D6	-2,44	16,12	0,65	1,21
D1...D7	-2,65	13,29	0,70	1,00
D1...D8	-1,06	10,23	0,28	0,77
D1...D9	-7,49	13,30	1,99	1,00
D1...D10	-10,74	27,34	2,85	2,05
D1...D11	-8,52	18,83	2,26	1,41
D1...D12	-0,38	5,45	0,10	0,41
D1...D13	-2,30	9,88	0,61	0,74
D1...D14	-6,65	9,58	1,76	0,72
D1...D15	-2,15	9,95	0,57	0,75
D1...D16	-1,15	15,11	0,31	1,13
D1...D17	-0,68	0,64	0,18	0,05
D1...D18	-0,16	1,15	0,04	0,09
D1...A1	-2,95	11,92	0,78	0,89
D1...A2	-0,19	0,07	0,05	0,01
D1...A3	-0,87	9,29	0,23	0,70
D1...A4	-4,44	12,29	1,18	0,92
$\Sigma_{D1...DN}$	-79,26	280,06		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{D1...DN} = E_{D1...DN} - (E_{D1} + E_{DN})$.

Tabela 16 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (Å^2) para AS...TRIA (M1=Db).

AS...TRIA – “Db”				
Interação	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
D1...D2	-8,68	29,45	2,21	2,09
D1...D3	-12,66	54,09	3,23	3,84
D1...D4	-2,44	16,12	0,62	1,14
D1...D5	-0,38	5,45	0,10	0,39
D1...D6	-2,67	14,71	0,68	1,04
D1...D7	-0,09	0,15	0,02	0,01
D1...D8	-1,15	15,11	0,29	1,07
D1...D9	-8,52	18,83	2,17	1,34
D1...D10	-6,65	9,58	1,70	0,68
D1...D11	-7,49	13,30	1,91	0,94
D1...D12	-1,86	7,48	0,48	0,53
D1...D13	-2,15	9,95	0,55	0,71
D1...D14	-10,74	27,34	2,74	1,94
D1...D15	-2,30	9,88	0,59	0,70
D1...D16	-2,58	17,28	0,66	1,23
D1...D17	-1,06	10,23	0,27	0,73
D1...A1	-0,58	7,05	0,15	0,50
D1...A2	-0,21	0,08	0,05	0,01
D1...A3	-0,88	6,45	0,22	0,46
D1...A4	-5,33	9,40	1,36	0,67
$\Sigma_{D1...DN}$	-78,44	281,93		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{D1...DN} = E_{D1...DN} - (E_{D1} + E_{DN})$.

Os resultados referentes aos clusters com D1=Da e Db demonstra que os clusters são muito semelhantes em NCM (21 e 20), área de contato ($280,95 \pm 1,3 \text{ Å}^2$), energia do cluster ($-78,85 \pm 0,58 \text{ kcal mol}^{-1}$) e energia das interações que mais contribuem para estabilização do cristal (39-40%), diferem apenas na ordem de contribuição de cada interação, demonstrando que ambos os dímeros podem ser considerados como unidade central do cluster supramolecular e com igual representação do cristal.

Podemos entender a formação do cristal AS...TRIA, quando compararmos os dados de energia da formação do cristal multicomponente com o cristal monocomponente do AS. Nos dois casos a interação principal é a formação do dímero cíclico de ligação de

hidrogênio. No caso do ácido salicílico (M1= AS, dímero M1...M10) a energia correspondente a essa interação é $-17,30 \text{ kcal mol}^{-1}$. No entanto, quando ocorre a formação do cristal multicomponente AS...TRIA quando M1=AS1 (dímero M1...M12) ou M1=TRIA2 (dímero M1...M10) a energia dessa interação é $-18,73 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ou seja, a formação do heterodímero (ácido carboxílico...triazol) é favorecida em relação ao homodímero (ácido carboxílico...ácido carboxílico). O segundo dímero cíclico formado por AS3...TRIA4 (dímero M1...M12, quando M1=AS3 e dímero M1...M10, quando M1=TRIA4) é aparentemente menos ($-16,0 \text{ kcal mol}^{-1}$), indicando que este dímero se forma simultaneamente ou após o primeiro dímero ser formado. Isto mostra que a perda de estabilidade pelo rompimento do homodímero cíclico que estabiliza o cristal do AS é compensada pela formação do heterodímero com energia de estabilização correspondente no cristal multicomponente. Esta informação é confirmada quando observamos a contribuição para a energia de estabilização do cluster quando a unidade central é um dímero no AS e um dímero no cristal multicomponente AS...TRIA. Observa-se que as interações entre D1...D2 e D1...D3 no cristal multicomponente conferem $-19,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ (D1= Da) e $-21,34 \text{ kcal mol}^{-1}$ (D1= Db) de estabilização ao cluster e corresponde a 27% e 33 % da energia de estabilização do cluster respectivamente e representam interações do tipo II, refletindo uma interação dirigida por superfície de contato.

Quando comparamos a energia total de estabilização do cluster do cristal monocomponente do AS ($-48,73 \text{ kcal mol}^{-1}$) com o cristal multicomponente AS...TRIA (média das moléculas de AS da unidade assimétrica = $-53,49 \text{ kcal mol}^{-1}$), observamos que o cluster formado pelo cristal multicomponente é mais estável que o cristal monocomponente. Da mesma forma se compararmos a energia total do cluster formado pelos dímeros no cristal multicomponente com uma energia de estabilização de $-78,85 \text{ kcal mol}^{-1}$ (média dos dois dímeros) que é superior à energia do cluster supramolecular formado pelo dímero no cristal monocomponente de AS com uma energia de estabilização de $-65,23 \text{ kcal mol}^{-1}$. A tabela com os dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente AS...TRIA estão resumidas na Tabela 17.

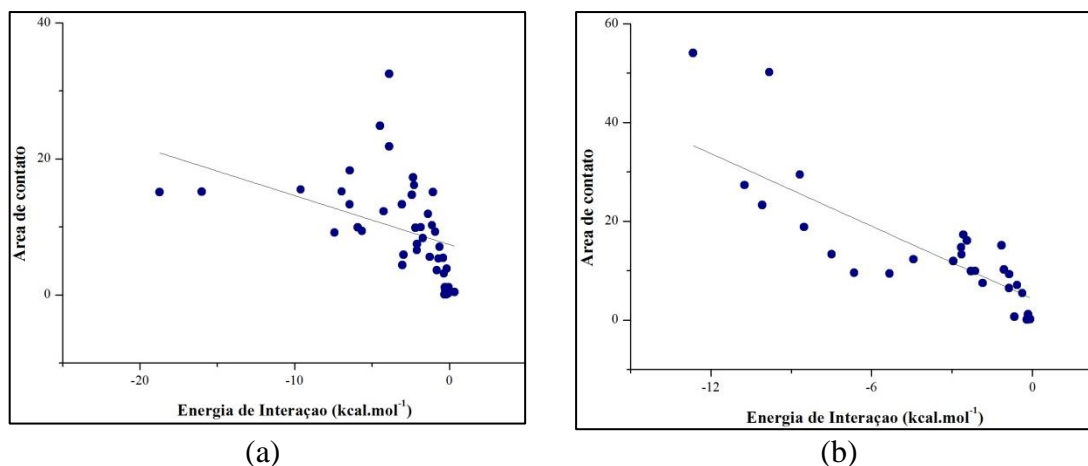
Tabela 17 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente AS...TRIA.

AS...TRIA:H ₂ O (2:2:1)						
Sistema cristalino: Triclínico						
Grupo Espacial <i>P-1</i>						
NCM	Interações principais	Energia dímero ^a (%)	Energia dímero (kcal mol ⁻¹)	Energia cluster (kcal mol ⁻¹)	Área de contato (Å ²)	
M1 = AS1	20	M1...M12	35	-18,73	-54,11 ^b	184,13 ^d
M1 = TRIA2	12	M1...M10	32	-18,73	-59,11 ^b	136,83 ^d
M1= AS3	18	M1...M12	30	-16,00	-52,87 ^b	184,87 ^d
M1= TRIA4	14	M1...M10	29	-16,00	-55,74 ^b	127,42 ^d
D1= Da	21	D1...D2	39	-10,08	-79,26 ^c	280,06 ^e
		D1...D3		-9,82		
		D1...D10		-10,74		
		D1= Db	20	D1...D2	41	-8,68
		D1...D3		-12,66		
		D1...D14		-10,74		

^aPorcentagem das interações principais. ^b $\Sigma G_{M1...MN}$. ^c $\Sigma G_{D1...DN}$. ^d $\Sigma C_{M1...MN}$. ^e $\Sigma C_{D1...DN}$.

A correlação de energia de interação e área de contato para os clusters supramoleculares do cristal multicomponente AS...TRIA demonstram que considerando M1= AS ou M1= TRIA, os dímeros M1...MN não apresentam correlação entre energia e área de contato, pois é possível observar que a maioria dos dímeros tem grande superfície de contato e baixa energia de interação (32,50 Å²; -3,90 kcal mol⁻¹) (Figura 39a). A correlação entre área de contato e energia de interação é observada quando o dímero é considerado como unidade central (Figura 39b).

Figura 39 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente AS...TRIA. (a) Correlação de todos os dímeros quando M1= AS e M1= TRIA. (b) Correlação de todos os dímeros quando dímero (1 moléculas de AS e 1 moléculas de TRIA) correspondem a unidade central (D1).

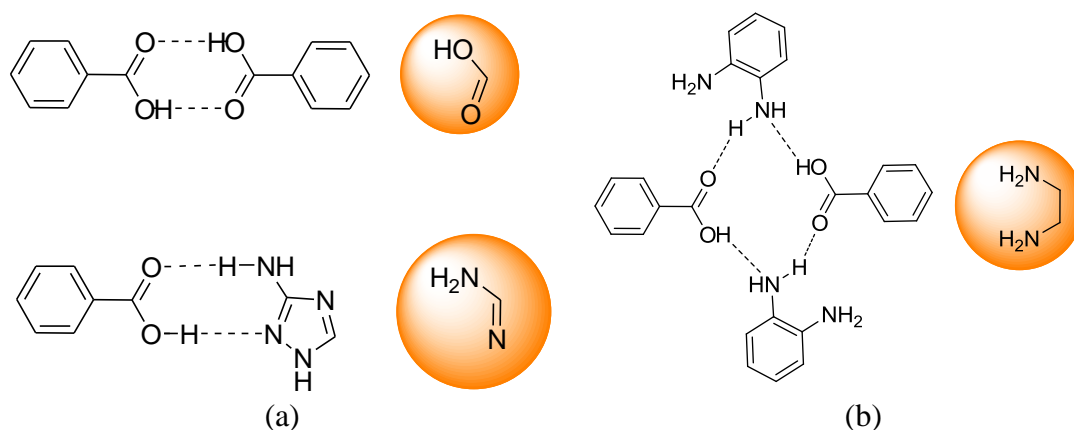


(a)

(b)

Considerando a estrutura supramolecular dos dois cristais multicomponentes derivados do AS apresentados nesta Tese, observa-se que a estrutura supramolecular dos dois difere significativamente e as diferenças parecem estar relacionadas mais com as características das aminas. O cristal multicomponente AS...TRIA forma dímeros cíclicos altamente estáveis, comportando-se de forma similar ao cluster supramolecular do cluster do AS. Por outro lado o cristal multicomponente formado AS...FEN não encontra estabilidade pela formação de dímeros e sim de tetrâmeros. Um comparação simples da geometria molecular do AS com o 3-Amino-1,2,4-triazol mostra uma analogia aparentemente inesperada: em ambos os casos há apenas um átomo de carbono separando os pontos de interação por ligações de hidrogênio netas moléculas (Figura 40a). Já no cristal multicomponente AS...FEN, há dois átomos de carbono separando os grupos aminas que estão interagindo por ligações de hidrogênio com o ácido (Figura 40b). Esta característica geometria da FEN parece induzir a formação de um tetrâmero cíclico para que ocorra a estabilização do cristal multicomponente.

Figura 40 - (a) Representação da ligação de hidrogênio no cristal monocomponente do AS e no cristal multicomponente AS...TRIA.



4.2.2. Estrutura Supramolecular do Cristal multicomponente derivados do Ibuprofeno

O cristal multicomponente IBU...PIR cristalizou em um sistema cristalino monoclinico, grupo espacial *Cc*, esse cristal multicomponente apresentou oito moléculas na unidade assimétrica, quatro moléculas independentes de ibuprofeno e quatro moléculas de pirazol.

Os dados referentes à coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente IBU...PIR podem ser analisados na Tabela 18.

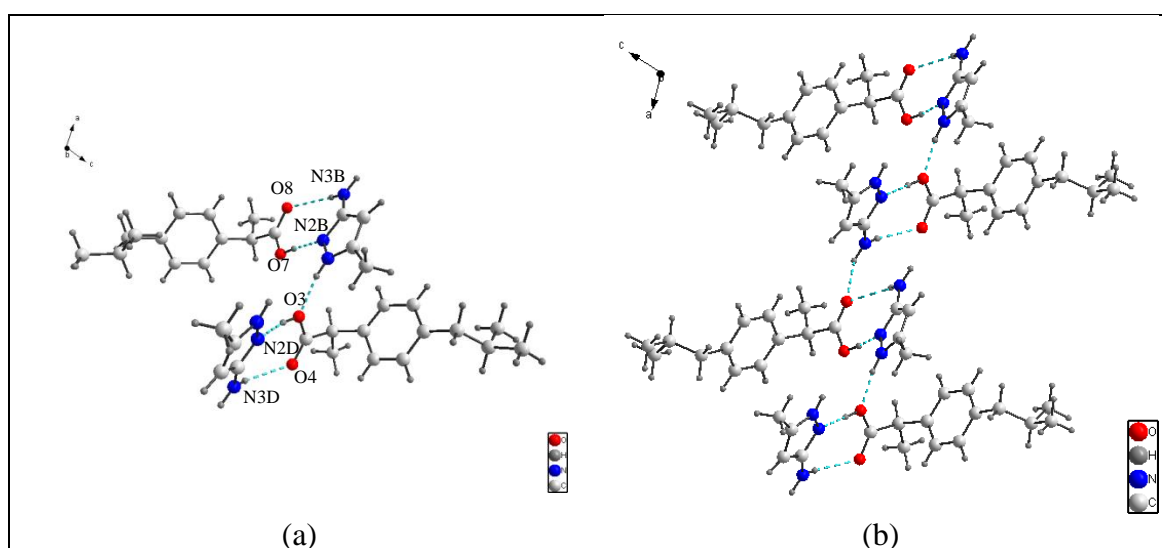
Tabela 18 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente IBU...PIR.

	IBU...PIR
CCDC	1534254
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂
Peso Molecular	303,40
Temperatura (K)	100 (2)
Comprimento de onda (λ) (Å)	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C c
a, b, c (Å ²)	20,0136(13); 12,5778(8); 28,4567(2)
α, β, γ (°)	90; 108,161(2); 90
V (Å ³)	6806,5(8)
Z, densidade calculada (mg·m ⁻³)	16; 1,184
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,079
Tamanho do cristal (mm)	0,13 × 0,17 × 0,42
θ range (°)	2,65–28,58°
Índices limites	-26 ≤ h ≤ 27, -16 ≤ k ≤ 17, -38 ≤ l ≤ 37
Reflexões coletadas, únicas, R _{int}	65993; 17499; 0,0574
Correção e absorção	Gaussian
T_{\min}, T_{\max}	0,968 e 0,990
Refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados
Dados / restrições / parâmetros	17499/2/793
Qualidades dos ajustes em F^2	1,030
índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	0,069, wR ₂ = 0,179
índices R (todos os dados)	0,098, wR ₂ = 0,194
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e·Å ⁻³)	0,642 e -0,631
Completeza dos dados	0,99
F(0,0,0)	2623,5

Os dois componentes IBU e PIR formam um dímero cíclico de ligação de hidrogênio, como no caso do AS...TRIA, novamente a ligação de hidrogênio ocorre com o grupo OH da porção ácido carboxílico, nesse caso, proveniente do IBU, atuando como doador de ligação de hidrogênio para o nitrogênio do anel, neste caso, pirazolínico (distância D...A, O3...N2D, 2,6512 Å, ângulo D-H...A, 161°, distância D...A, O7...N2B, 2,6164 Å, ângulo D-H...A, 174°) o dímero cíclico é fechado com o grupo NH₂ (substituinte do anel do pirazol) atuando como doador de ligação de hidrogênio para o oxigênio do grupo carbonila (distância D...A, N3D...O4, 3,0368 Å, ângulo D-H...A, 145°, distância D...A,

N3B...O8, 3,0159 Å, ângulo D-H...A, 149°;) (Figura 41a). Esse dímero cíclico se repete para todas as moléculas presentes na unidade assimétrica. Os dímeros cíclicos se conectam formando uma fita (Figura 41b). Esse dímero torna este cristal multicomponente completamente diferente de outros derivados do ibuprofeno com nicotinamida, 2-aminopiridina, que invariavelmente formam dímeros de homoassociação entre amidas ou aminas e o ibuprofeno interage com o nitrogênio do anel heterocíclico caracterizando a heteroassociação.

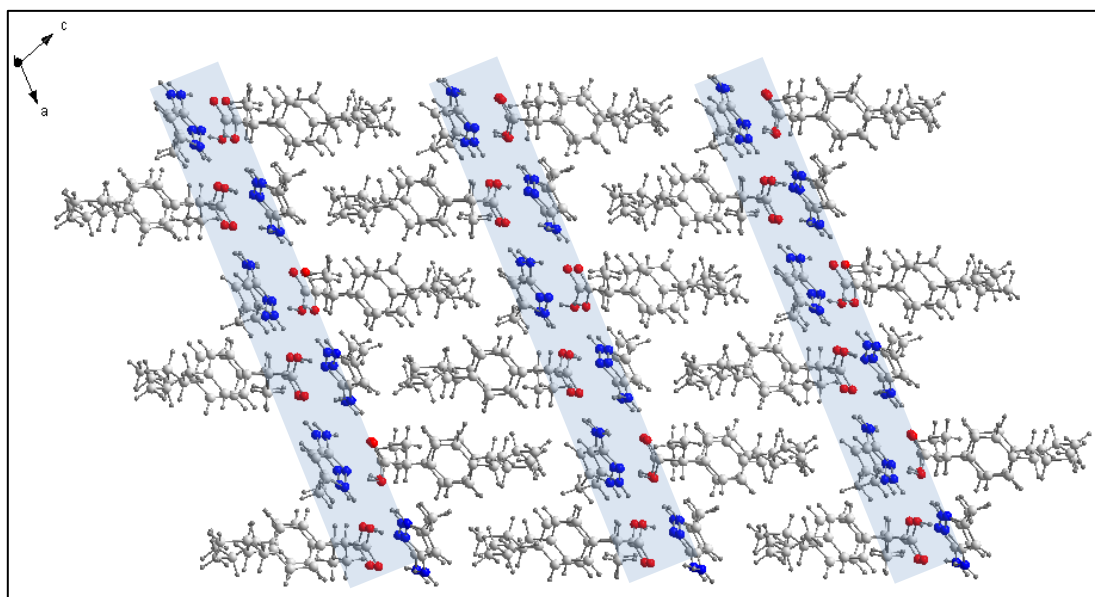
Figura 41 - (a) Representação do dímero cíclico de ligação de hidrogênio na unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...PIR. (b) Representação da fita de ligação de hidrogênio.



A organização supramolecular deste cristal multicomponente pode ser entendida com a formação de domínios polares e apolares, como no cristal multicomponente AS...TRIA. O empacotamento do IBU...PIR demonstrado na Figura 42 mostra que ambos, IBU e PIR contribuem para as interações polares e apolares. Nessas regiões polares é observado que cada grupo ácido carboxílico está interagindo com um grupo amina e com o anel pirazolínico formando um dímero cíclico. As ligações de hidrogênio são as interações predominantes nas regiões polares, porque elas são ligações de hidrogênio adicionais entre grupos ácido carboxílico e amina e grupos ácido carboxílico e amina de dímeros subsequentes que unem os dímeros como uma fita polar numa direção. Por outro lado, na região apolar, contatos de van der Waals (interações C-H...H-C) existem entre as cadeias alquílicas. Essa característica é importante no campo das ciências dos materiais, onde cristais multicomponentes são planejados para aumentar a solubilidade e/ou

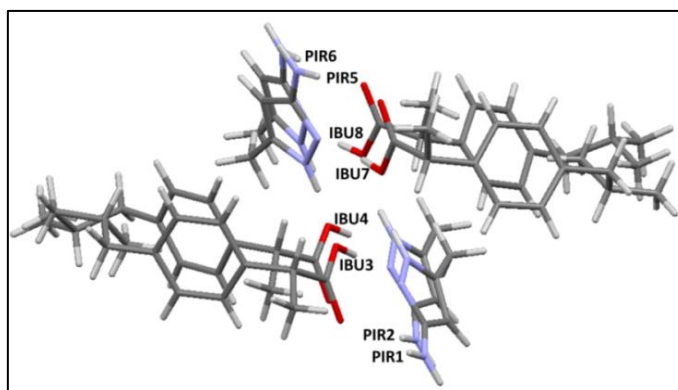
compactabilidade dos sólidos. Além disso, o desempenho em usos, tais como, liberação controlada que parece ser dependente do tipo de arranjo no agente de liberação controlada [Gindri et al., 2014; Gindri et al., 2015]. Importantes interações apolares ocorrem entre cadeias alquílicas e anéis aromáticos (fenil e pirazol) através de interações $\pi\cdots\pi$ e $C-H\cdots\pi$. Assim, esse arranjo supramolecular gera canais polares intercalados por regiões hidrofóbicas dominadas por interações $C-H\cdots H-C$ entre grupos alquila e arila acomodados como cadeias intercaladas.

Figura 42 - Organização supramolecular do IBU...PIR.



O cluster supramolecular foi construído para cada molécula que compõe a unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...PIR (Figura 43). Considerando que o cristal multicomponente IBU...PIR possui oito moléculas na unidade assimétrica, foram construídos oito clusters supramoleculares, um para cada molécula.

Figura 43 -Unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...PIR demonstrando a numeração de cada molécula.



Todos os clusters com as moléculas de pirazol como M1, ou seja, com M1= PIR1, M1= PIR2, M1= PIR5 e M1= PIR6 apresentaram NCM igual a 14 e a mesma distribuição ao redor da molécula central, sendo composto por 6 moléculas de PIR e 8 moléculas de IBU. A Figura 44a mostra a representação para o cluster formado a partir de PIR1, as representações com numeração para os demais clusters supramoleculares se encontram no anexo (Figura A8). Da mesma forma ocorreu quando os clusters supramoleculares foram construídos considerando M1= IBU3, M1= IBU4, M1= IBU7 e M1= IBU8. O NCM é igual a 16, sendo constituído de 8 moléculas de IBU e 8 moléculas de PIR. A Figura 44b mostra a representação para o cluster formado a partir de IBU3, as representações com numeração para os demais se encontram no anexo (Figura A9).

Quando comparamos a energia do cluster supramolecular entre os clusters com Pirazol como M1, ou seja, M1= PIR1, M1= PIR2, M1= PIR5 e M1= PIR6, verificamos que estas são muito semelhantes entre si, com valor médio de energia de $-46,22 \pm 1,17$ kcal mol⁻¹ (Tabelas 19 e 20). As interações que apresentam a maior contribuição para a estabilização de todos os clusters supramoleculares construídos a partir dos PIR são aquelas do dímero M1...M4 (valor médio de energia = $-14,10 \pm 0,71$ kcal mol⁻¹) sendo essa interação representada pela ligação de hidrogênio cíclica entre IBU...PIR e responsável por 30% da energia total do cluster, representando uma interação do tipo I, característica de ligações de hidrogênio fortes. Quando as moléculas de IBU são consideradas para a construção do cluster supramolecular (Tabelas 21 e 22), essa interação aparece entre as moléculas M1...M10, sendo também a interação mais estabilizante, com mesmo valor médio de energia e responsável por 26% da estabilização do cluster. A seguir, a interação entre as moléculas que possuem a maior superfície de contato apresentam a segunda maior

energia de estabilização ($M1 \cdots M8$ quando $M1 = \text{PIR}$ e $M1 \cdots M7$ quando $M1 = \text{IBU}$), interações caracterizadas por uma superfície de contato e energia intermediárias, sendo classificadas como interações do tipo III. O valor médio da energia total entre os clusters supramoleculares quando IBU é considerada como molécula central é $-53,61 \pm 2,39 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Mais uma vez observamos pequenas diferenças entre os oito clusters calculados. A diferença entre os valores de média de energia quando $M1 = \text{PIR}$ ou $M1 = \text{IBU}$ é menor que 8 kcal mol^{-1} , mostrando mais uma vez que qualquer molécula da unidade assimétrica poderia ser tomada como $M1$ e teríamos no cluster supramolecular a representatividade do cristal.

Figura 44 - Cluster IBU \cdots PIR. Representação do cluster quando PIR1 é a molécula central ($M1$). (b) Cluster IBU \cdots PIR. Representação do cluster quando IBU3 é a molécula central ($M1$).

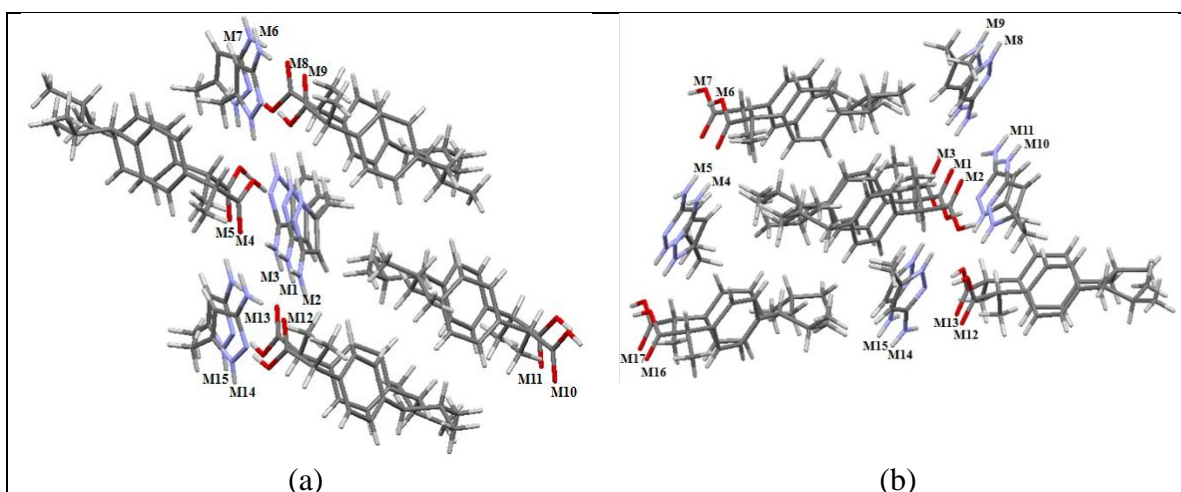


Tabela 19 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (Å^2) para IBU...PIR (M1=PIR 1, M1=PIR2).

Interação	IBU...PIR M1=PIR1				IBU...PIR M1=PIR2			
	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
M1...M2	-2,75	10,97	0,81	0,95	-2,48	10,05	0,74	0,89
M1...M3	-2,48	10,05	0,73	0,87	-2,75	10,97	0,82	0,97
M1...M4	-15,05	12,24	4,45	1,06	-14,16	13,33	4,23	1,18
M1...M5	-2,97	19,16	0,88	1,67	-2,59	17,51	0,77	1,55
M1...M6	-1,71	0,97	0,51	0,08	-1,55	0,27	0,46	0,02
M1...M7	-1,45	0,14	0,43	0,01	-1,80	1,34	0,54	0,12
M1...M8	-6,50	31,98	1,92	2,78	-6,78	29,48	2,02	2,60
M1...M9	-0,98	13,95	0,29	1,21	-1,33	14,18	0,40	1,25
M1...M10	-1,22	7,66	0,36	0,67	-1,68	11,53	0,50	1,02
M1...M11	-1,52	18,21	0,45	1,58	-1,17	14,66	0,35	1,29
M1...M12	-3,94	18,24	1,16	1,59	-3,74	15,72	1,12	1,39
M1...M13	-0,37	0,95	0,11	0,08	-0,31	1,91	0,09	0,17
M1...M14	-3,35	8,01	0,99	0,70	-3,13	8,40	0,93	0,74
M1...M15	-3,09	8,47	0,91	0,74	-3,42	9,16	1,02	0,81
$\Sigma_{M1...MN}$	-47,38	161,00			-46,91	158,51		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

Tabela 20 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (Å^2) para IBU...PIR (M1=PIR 5, M1=PIR6).

Interação	IBU...PIR PIR5				IBU...PIR PIR6			
	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
M1...M2	-2,40	10,34	0,73	0,90	-2,83	10,27	0,89	0,90
M1...M3	-2,83	10,27	0,87	0,90	-2,40	10,34	0,75	0,91
M1...M4	-13,79	12,12	4,21	1,06	-13,39	13,21	4,19	1,16
M1...M5	-3,39	17,83	1,03	1,56	-3,31	19,24	1,03	1,69
M1...M6	-1,45	0,14	0,44	0,01	-1,80	1,34	0,56	0,12
M1...M7	-1,55	0,27	0,47	0,02	-1,71	0,97	0,54	0,09
M1...M8	-5,59	33,69	1,71	2,94	-5,27	28,44	1,65	2,49
M1...M9	-1,04	14,23	0,32	1,24	-1,12	13,66	0,35	1,20
M1...M10	-1,37	9,07	0,42	0,79	-1,70	11,31	0,53	0,99
M1...M11	-1,49	17,28	0,46	1,51	-0,95	14,74	0,30	1,29
M1...M12	-3,82	17,37	1,17	1,52	-3,67	17,25	1,15	1,51
M1...M13	-0,36	0,63	0,11	0,05	-0,38	1,98	0,12	0,17
M1...M14	-3,42	9,16	1,04	0,80	-3,09	8,47	0,97	0,74
M1...M15	-3,35	8,01	1,02	0,70	-3,13	8,40	0,98	0,74
$\Sigma_{M1...MN}$	-45,84	160,41			-44,76	159,62		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

Tabela 21 - Dados de energia^a (kcal mol⁻¹) e área de contato (Å²) para IBU...PIR (M1=IBU3, M1=IBU4).

Interação	IBU...PIR M1= IBU3				IBU...PIR M1= IBU4			
	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
M1...M2	-3,65	35,00	1,06	1,80	-4,93	34,20	1,40	1,72
M1...M3	-4,93	34,20	1,44	1,76	-3,65	35,00	1,04	1,76
M1...M4	-1,17	14,66	0,34	0,76	-1,52	18,21	0,43	0,91
M1...M5	-1,22	7,66	0,36	0,39	-1,68	11,53	0,48	0,58
M1...M6	-2,54	24,64	0,74	1,27	-3,62	29,68	1,03	1,49
M1...M7	-6,24	48,09	1,82	2,48	-6,40	47,48	1,82	2,39
M1...M8	-3,67	17,25	1,07	0,89	-3,82	17,37	1,09	0,87
M1...M9	-0,36	0,63	0,10	0,03	-0,38	1,98	0,11	0,10
M1...M10	-14,16	13,33	4,13	0,69	-15,05	12,24	4,28	0,61
M1...M11	-2,97	19,16	0,87	0,99	-2,59	17,51	0,74	0,88
M1...M12	-1,07	1,94	0,31	0,10	-0,85	1,97	0,24	0,10
M1...M13	-1,07	1,97	0,31	0,10	-0,86	1,93	0,24	0,10
M1...M14	-5,59	33,69	1,63	1,74	-5,27	34,16	1,50	1,72
M1...M15	-1,12	13,66	0,33	0,70	-1,04	14,23	0,29	0,71
M1...M16	-2,26	18,45	0,66	0,95	-2,36	19,60	0,67	0,98
M1...M17	-2,85	26,05	0,83	1,34	-2,22	21,43	0,63	1,08
Σ _{M1...MN}	-54,88	310,38			-56,22	318,52		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

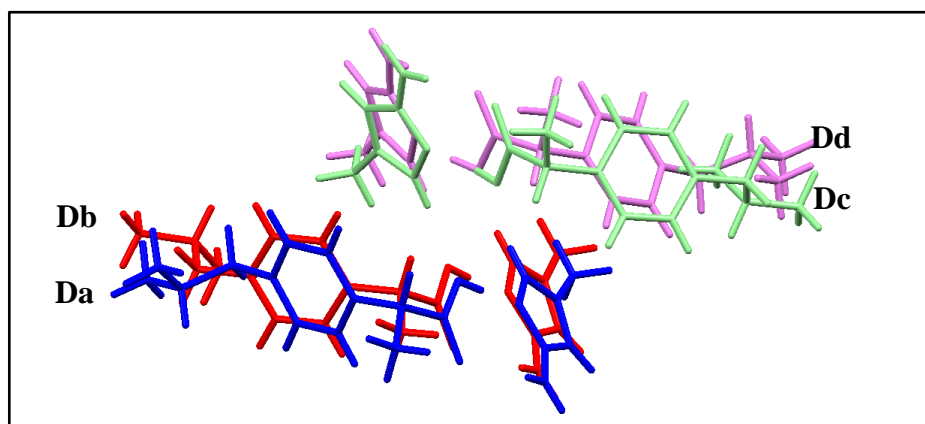
Tabela 22 - Dados de energia^a (kcal mol⁻¹) e área de contato (Å²) para IBU...PIR (M1=IBU7, M1=IBU8).

Interação	IBU...PIR M1= IBU7				IBU...PIR M1= IBU8			
	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
M1...M2	-3,81	36,49	1,20	1,89	-4,88	32,32	1,49	1,65
M1...M3	-4,88	32,32	1,53	1,68	-3,81	36,49	1,16	1,86
M1...M4	-0,95	14,74	0,30	0,76	-1,49	17,28	0,45	0,88
M1...M5	-1,37	9,07	0,43	0,47	-1,70	11,31	0,52	0,58
M1...M6	-2,54	24,64	0,80	1,28	-3,62	29,68	1,10	1,51
M1...M7	-6,40	47,48	2,01	2,46	-6,24	48,09	1,90	2,45
M1...M8	-3,74	15,72	1,18	0,82	-3,94	18,24	1,20	0,93
M1...M9	-0,37	0,95	0,11	0,05	-0,31	1,91	0,10	0,10
M1...M10	-13,79	12,12	4,33	0,63	-13,39	13,21	4,09	0,67
M1...M11	-3,31	19,24	1,04	1,00	-3,39	17,83	1,03	0,91
M1...M12	-1,07	1,97	0,34	0,10	-0,86	1,93	0,26	0,10
M1...M13	-0,85	1,97	0,27	0,10	-1,07	1,94	0,33	0,10
M1...M14	-6,50	31,98	2,04	1,66	-6,78	29,48	2,07	1,50
M1...M15	-1,33	14,18	0,42	0,74	-0,98	13,95	0,30	0,71
M1...M16	-2,36	19,60	0,74	1,02	-2,26	18,45	0,69	0,94
M1...M17	-2,85	26,05	0,90	1,35	-2,22	21,43	0,68	1,09
Σ _{M1...MN}	-50,90	308,52			-52,45	313,54		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

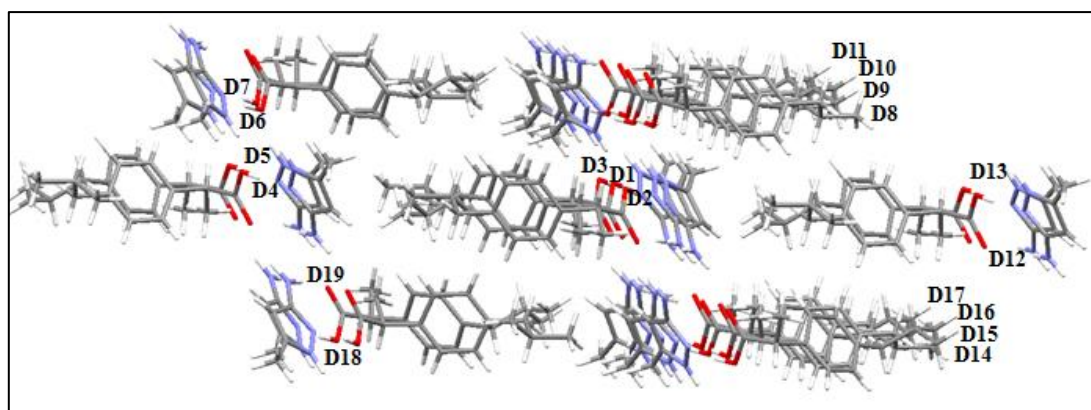
Assim como nos cristais multicomponentes derivados do AS, o cristal multicomponente do IBU...PIR apresentou um dímero cíclico de ligação de hidrogênio, formado entre os dois coformadores IBU...PIR. Então para cada um dos 04 dímeros cíclicos presente na unidade assimétrica foi construído um cluster supramolecular com D1= Da, D1= Db, D1= Dc, D1=Dd (Figura 45).

Figura 45 - Unidade assimétrica com identificação que cada dímero considerado como D1 do cluster supramolecular. Legenda: Da dímero em azul, Db dímero em vermelho, Dc dímero em verde, Dd dímero em rosa.



Na Figura 46, está representado o cluster construído quando “Da” foi considerado para a construção do cluster supramolecular. As representações e numerações para os clusters construídos a partir de “Db”, “Dc” e “Dd” estão no anexo (Figuras A10-A12). Analisando os resultados de energia e área de contato (Tabelas 23 e 24), verificamos que as energias dos clusters são muito semelhantes entre si, com valor médio de energia de $77,92 \pm 0,75$ kcal mol⁻¹ demonstrando que ambos os dímeros podem ser considerados como unidade central do cluster supramolecular e com igual representação do cristal. As interações que apresentam a maior contribuição para a estabilização de todos os clusters supramoleculares construídos a partir dos dímeros (Da-Dd) são aquelas entre D1...D2 e D1...D3, que estão acima e abaixo do plano do dímero central (D1), respectivamente, com valor médio de energia $(D1...D2 + D1...D3) = -20,02 \pm 0,72$ kcal mol⁻¹ representando 25% da energia total do cluster. Estes mesmos dímeros possuem também a maior área de contato no cluster supramolecular correspondendo a 30% da área total do cluster. Neste caso há uma relação direta entre a área de contato com o dímero central, e a energia de interação, características de interações do tipo II.

Figura 46 - Cluster IBU...PIR. Representação do cluster quando D1= Da.

Tabela 23 - Dados de energia^a (kcal mol⁻¹) e área de contato (Å²) do cristal multicomponente IBU...PIR (M1= Da, M1= Db).

Interação	IBU...PIR "Da"				IBU...PIR "Db"			
	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
D1...D2	-9,00	63,49	2,10	2,51	-10,41	63,41	2,42	2,58
D1...D3	-10,41	63,41	2,43	2,51	-9,00	63,49	2,09	2,58
D1...D4	-1,80	11,53	0,42	0,46	-1,28	7,66	0,30	0,31
D1...D5	-1,55	18,21	0,36	0,72	-1,19	14,66	0,28	0,60
D1...D6	-2,33	21,43	0,54	0,85	-2,98	26,05	0,69	1,06
D1...D7	-2,46	19,60	0,57	0,78	-2,35	18,45	0,55	0,75
D1...D8	-1,28	14,23	0,30	0,56	-1,41	13,66	0,33	0,56
D1...D9	-8,19	37,06	1,91	1,47	-8,71	35,92	2,02	1,46
D1...D10	-9,17	34,08	2,14	1,35	-10,09	32,76	2,35	1,33
D1...D11	-1,28	13,95	0,30	0,55	-1,61	14,18	0,37	0,58
D1...D12	-1,28	7,66	0,30	0,30	-1,80	11,53	0,42	0,47
D1...D13	-1,55	18,21	0,36	0,72	-1,19	14,66	0,28	0,60
D1...D14	-0,43	1,98	0,10	0,08	-0,43	0,63	0,10	0,03
D1...D15	-7,87	25,38	1,84	1,00	-7,52	25,65	1,75	1,04
D1...D16	-7,64	26,71	1,78	1,06	-7,83	24,88	1,82	1,01
D1...D17	-0,41	0,95	0,10	0,04	-0,38	1,91	0,09	0,08
D1...D18	-6,48	47,48	1,51	1,88	-6,34	48,09	1,48	1,96
D1...D19	-4,09	29,68	0,95	1,17	-2,88	24,64	0,67	1,00
Σ _{D1...DN}	-77,23	455,04			-77,40	442,23		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{D1...DN} = E_{D1...DN} - (E_{D1} + E_{DN})$.

Tabela 24 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (Å^2) do cristal multicomponente IBU...PIR (M1= Dc, M1= Dd).

Interação	IBU...PIR "Dc"				IBU...PIR "Dd"			
	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
D1...D2	-10,61	61,90	2,44	2,51	-10,04	64,59	2,29	2,60
D1...D3	-10,04	64,59	2,31	2,61	-10,61	61,9	2,42	2,49
D1...D4	-1,45	9,07	0,33	0,37	-1,82	11,31	0,41	0,46
D1...D5	-0,99	14,74	0,23	0,60	-1,53	17,28	0,35	0,70
D1...D6	-2,98	26,05	0,69	1,05	-2,33	21,43	0,53	0,86
D1...D7	-2,46	19,60	0,57	0,79	-2,35	18,45	0,54	0,74
D1...D8	-1,61	14,18	0,37	0,57	-1,28	13,95	0,29	0,56
D1...D9	-9,17	34,08	2,11	1,38	-10,09	32,76	2,30	1,32
D1...D10	-8,71	35,92	2,00	1,45	-8,19	31,33	1,87	1,26
D1...D11	-1,28	14,23	0,30	0,58	-1,41	13,66	0,32	0,55
D1...D12	-1,45	9,07	0,33	0,37	-1,82	11,31	0,41	0,46
D1...D13	-1,53	17,28	0,35	0,70	-0,99	14,74	0,23	0,59
D1...D14	-0,41	0,95	0,10	0,04	-0,38	1,91	0,09	0,08
D1...D15	-7,83	24,88	1,80	1,01	-7,64	26,71	1,74	1,08
D1...D16	-7,87	25,38	1,81	1,03	-7,52	25,65	1,72	1,03
D1...D17	-0,43	0,63	0,10	0,03	-0,43	1,98	0,10	0,08
D1...D18	-6,48	47,48	1,49	1,92	-6,34	48,09	1,45	1,94
D1...D19	-2,88	24,64	0,66	1,00	-4,09	29,68	0,93	1,20
$\Sigma_{D1...DN}$	-78,19	444,67			-78,86	446,73		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{D1...DN} = E_{D1...DN} - (E_{D1} + E_{DN})$.

Para compreender a formação do cristal multicomponente, o cluster supramolecular foi construído inicialmente para os polimorfos I, II do *rac*-Ibuprofeno. A partir da construção do cluster supramolecular foi observado que ambos os polimorfos apresentaram NCM igual a 14 moléculas (Figura 47, polimorfo I; Figura 48, polimorfo II). A diferença de energia entre o polimorfo I e o polimorfo II é de $-22,23 \text{ kcal mol}^{-1}$. Esta grande diferença de estabilidade pode ser compreendida considerando que o polimorfismo do *rac*-ibuprofeno é conformacional. A maior contribuição para a diferença de estabilidade dos polimorfos pode ser atribuída ao dímero cíclico de ligação de hidrogênio, M1...M9 com uma energia de estabilização de $-17,42 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o polimorfo I e M1...M10 com uma energia de estabilização de $-10,04 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o polimorfo II, essa interação apresenta uma área de contato maior no polimorfo I ($27,66 \text{ Å}^2$) do que no polimorfo II

(17,71 Å²) o que explica a diferença na energia de estabilização (Tabela 25). A orientação da ligação de hidrogênio cíclica é a principal diferença entre o cluster dos dois polimorfos.

Figura 47 - Cluster *rac*-Ibuprofeno, polimorfo I.

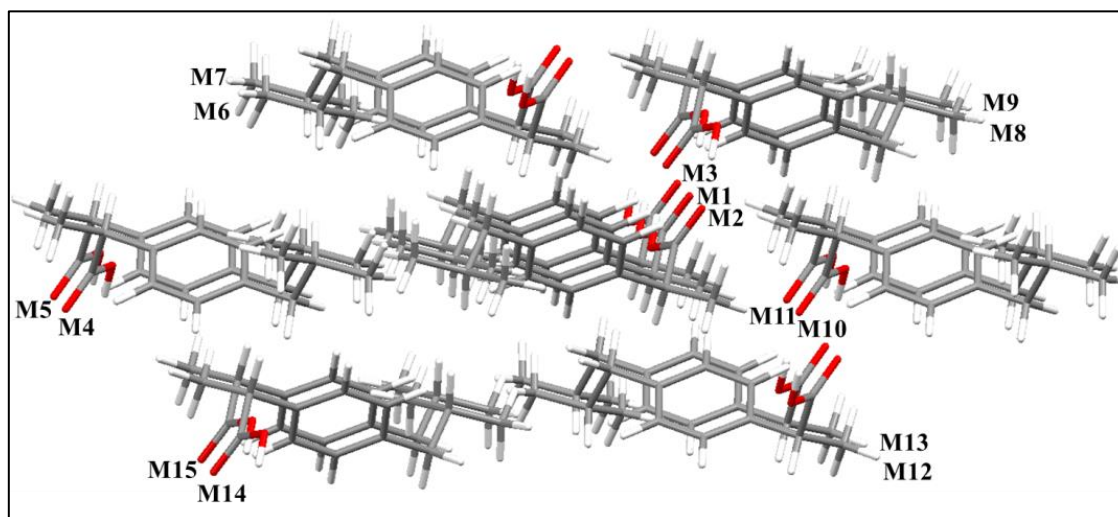


Figura 48 - Cluster *rac*-Ibuprofeno, polimorfo II.

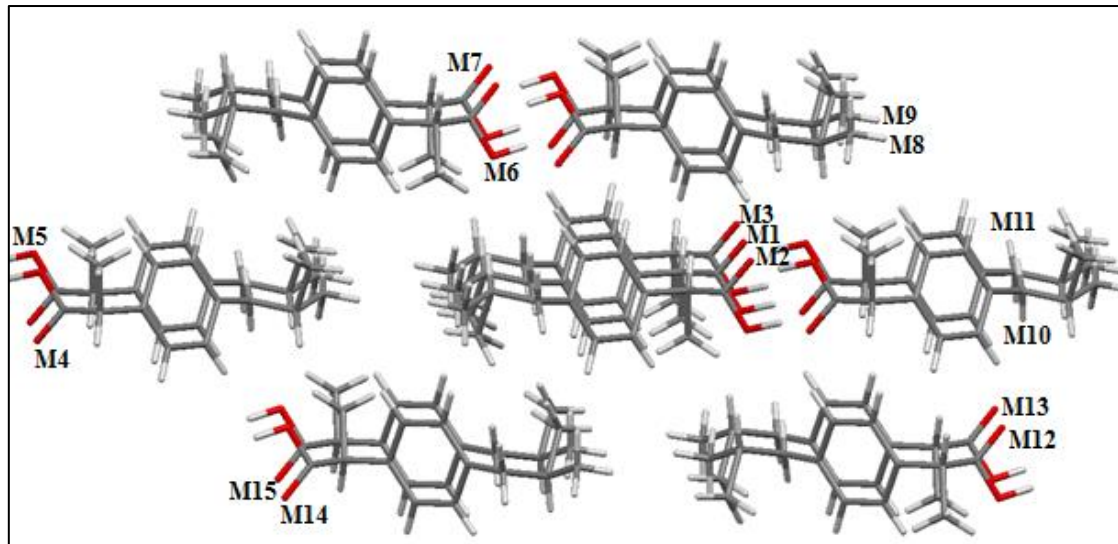


Tabela 25 - Dados de energia (kcal mol⁻¹)^a e área de contato (Å²) para Ibuprofeno.

Interação	<i>rac</i> -Ibuprofeno Polimorfo I				<i>rac</i> -Ibuprofeno Polimorfo II			
	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC	G _{M1...MN}	C _{M1...MN}	NG	NC
M1...M2	-2,43	15,45	0,54	0,70	-3,83	36,28	1,31	1,65
M1...M3	-2,43	15,45	0,54	0,70	-3,83	36,28	1,31	1,65
M1...M4	-1,75	17,1	0,39	0,78	-0,47	6,02	0,16	0,27
M1...M5	-1,75	17,1	0,39	0,78	-0,79	12,87	0,27	0,58
M1...M6	-5,50	34,16	1,22	1,55	-0,91	9,96	0,31	0,45
M1...M7	-6,01	41,33	1,33	1,88	-1,34	19,54	0,46	0,89
M1...M8	-6,36	11,89	1,41	0,54	-4,46	32,19	1,52	1,46
M1...M9	-17,42	27,66	3,86	1,26	-4,46	32,19	1,52	1,46
M1...M10	-1,86	10,89	0,41	0,50	-10,04	17,71	3,43	0,80
M1...M11	-1,86	10,89	0,41	0,50	-1,58	13,46	0,54	0,61
M1...M12	-5,50	34,16	1,22	1,55	-0,91	9,96	0,31	0,45
M1...M13	-6,01	41,33	1,33	1,88	-1,34	19,54	0,46	0,89
M1...M14	-1,39	19,61	0,31	0,89	-3,50	31,06	1,20	1,41
M1...M15	-2,90	10,55	0,64	0,48	-3,50	31,06	1,20	1,41
Σ _{M1...MN}	-63,16	307,57			-40,94	308,12		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

Como para os demais casos, a análise do cluster supramolecular foi estendida considerando o dímero cíclico de ligação de hidrogênio, nesse caso, D1, representa a unidade central. Essa análise foi realizada para os polimorfos I e II do *rac*-Ibuprofeno. As Figuras 49 e 50 demonstram a representação dos clusters supramoleculares em todos os casos e a Tabela 24 apresenta os dados de energia e área de contato. Quando realizamos essa análise, descartamos a influência da ligação de hidrogênio e observamos o efeito da topologia no empacotamento cristalino. O NCM para o polimorfo I do *rac*-Ibuprofeno é 18, enquanto que para o polimorfo II é 14. Para os dois polimorfos, a maior energia de estabilização vem dos dímeros que estão interagindo com o dímero central acima (D1...D2) e abaixo do plano (D1...D3), correspondendo a 23 (polimorfo I) e 30% (polimorfo II) da energia total dos clusters (Tabela 26). Esses dímeros representam também as maiores área de contato, correspondendo a 20% (polimorfo I), 30% (polimorfo II) da área total dos clusters, correspondendo a interações do tipo II.

Figura 49 - Cluster supramolecular para o polimorfo I do *rac*-Ibuprofeno, unidade central (D1) corresponde ao dímero cíclico de ligação de hidrogênio.

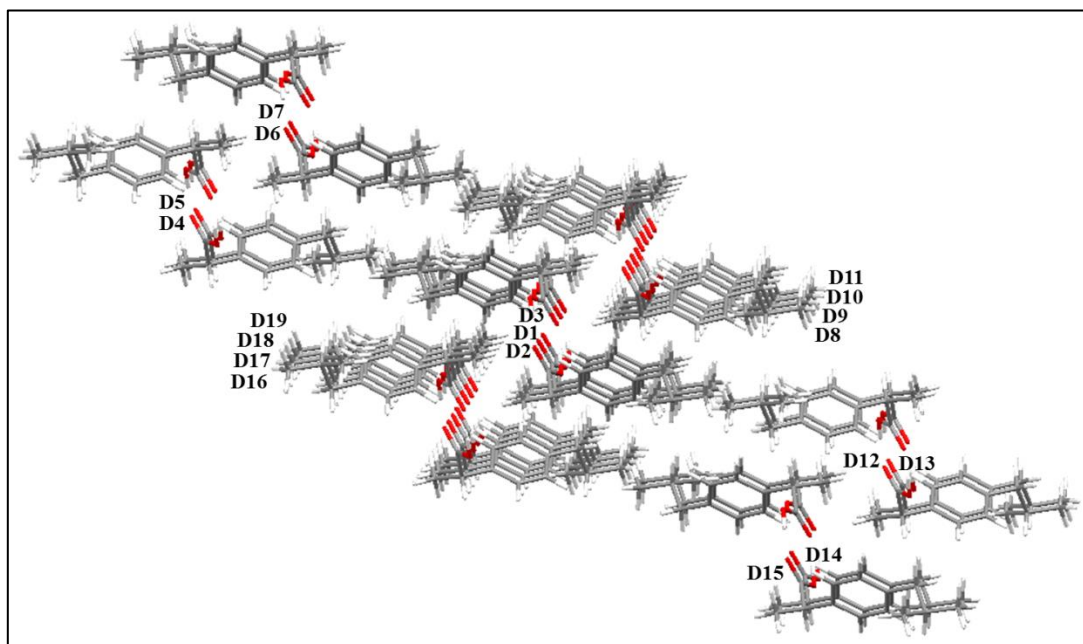


Figura 50 - Cluster supramolecular para o polimorfo II do *rac*-Ibuprofeno, unidade central (D1) corresponde ao dímero cíclico de ligação de hidrogênio.

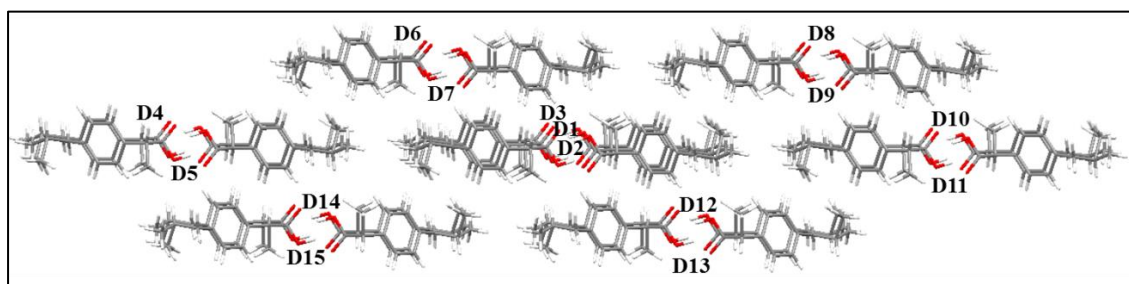


Tabela 26 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (\AA^2) para Ibuprofeno.

Interação	<i>rac</i> -Ibuprofeno Polimorfo dímero				<i>rac</i> -Ibuprofeno Polimorfo II dímero			
	$G_{D1...DN}$	$C_{D1...DN}$	NG	NC	$G_{D1...DN}$	$C_{D1...DN}$	NG	NC
D1...D2	-11,20	58,56	2,11	1,78	-9,42	86,54	2,10	2,08
D1...D3	-11,20	58,56	2,11	1,78	-9,42	87,23	2,10	2,10
D1...D4	-1,79	17,1	0,34	0,52	-0,81	12,87	0,18	0,31
D1...D5	-1,79	17,1	0,34	0,52	-0,48	6,02	0,11	0,14
D1...D6	-3,02	19,61	0,57	0,60	-6,73	61,69	1,50	1,48
D1...D7	-1,41	10,55	0,27	0,32	-6,73	61,69	1,50	1,48
D1...D8	-5,60	41,33	1,06	1,26	-3,62	31,06	0,81	0,75
D1...D9	-8,64	45,05	1,63	1,37	-3,62	31,06	0,81	0,75
D1...D10	-8,64	45,05	1,63	1,37	-0,48	6,02	0,11	0,14
D1...D11	-5,60	41,33	1,06	1,26	-0,81	12,87	0,18	0,31
D1...D12	-1,79	17,10	0,34	0,52	-6,73	61,69	1,50	1,48
D1...D13	-1,79	17,10	0,34	0,52	-6,73	61,69	1,50	1,48
D1...D14	-1,41	10,55	0,27	0,32	-3,62	31,06	0,81	0,75
D1...D15	-3,02	19,61	0,57	0,60	-3,62	31,06	0,81	0,75
D1...D16	-5,60	41,33	1,06	1,26	-	-	-	-
D1...D17	-8,64	45,05	1,63	1,37	-	-	-	-
D1...D18	-8,64	45,05	1,63	1,37	-	-	-	-
D1...D19	-5,60	41,33	1,06	1,26	-	-	-	-
$\Sigma_{D1...DN}$	-95,36	591,36			-62,84	582,55		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{D1...DN} = E_{D1...DN} - (E_{D1} + E_{DN})$.

Quando comparamos os dados de energia de interação entre os clusters do IBU (M1=IBU) e do cristal multicomponente (M1 = IBU ou M1= PIR), observamos que no cluster do IBU...PIR, os dímeros que mais contribuem para a estabilização do cluster são os dímeros M1...M4 (M1= PIR) e M1...M10 (M1= IBU) e a energia de cada dímero (média dos quatro dímeros) é igual a $-14,10 \text{ kcal mol}^{-1} \pm 0,71$, que é inferior a energia do dímero mais estável no cluster supramolecular do polimorfo I do IBU ($-17,42 \text{ kcal mol}^{-1}$), mas de estabilidade superior a do dímero mais estável do cluster supramolecular do polimorfo II do IBU ($-10,04 \text{ kcal mol}^{-1}$). Isto mostra que provavelmente durante o processo de cristalização, o polimorfo I foi convertido no II e o rompimento do dímero mais estável no cluster supramolecular deste último possibilitou a compensação

energética para a formação do cristal multicomponente. Esta informação é confirmada quando comparamos a energia total do cluster supramolecular do cristal monocomponente IBU, forma I (-63,16 kcal mol⁻¹), e forma II (-40,94 kcal mol⁻¹), com a média obtida pelo cristal multicomponente quando M1=IBU (-53,61 kcal mol⁻¹). Novamente o cristal multicomponente é favorável energeticamente em relação ao polimorfo II do IBU.

Quando observamos os a contribuição para a energia de estabilização do cluster quando a unidade central é um dímero nos clusters dos polimorfos do IBU e um dímero no cristal multicomponente IBU...PIR. As interações D1...D2 e D1...D3 no cluster supramolecular do polimorfo I do IBU totalizam uma energia de -22,40 kcal mol⁻¹, enquanto no polimorfo II totalizam -18,84 kcal mol⁻¹. No cristal multicomponente IBU...PIR estas mesmas interações correspondem a aproximadamente -20 kcal mol⁻¹. Da mesma maneira se comporta a energia total dos dímeros no cluster do cristal monocomponente, polimorfo I (-95,36 kcal.mol⁻¹), polimorfo II (-62,84 kcal mol⁻¹) comparado com o dímero no cristal multicomponente (média de -77,92 kcal mol⁻¹). Novamente o cristal multicomponente se mostra inferior à energia do polimorfo I do IBU, mas favorável em relação ao polimorfo II. A tabela com os dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente IBU...PIR estão resumidas na Tabela 27.

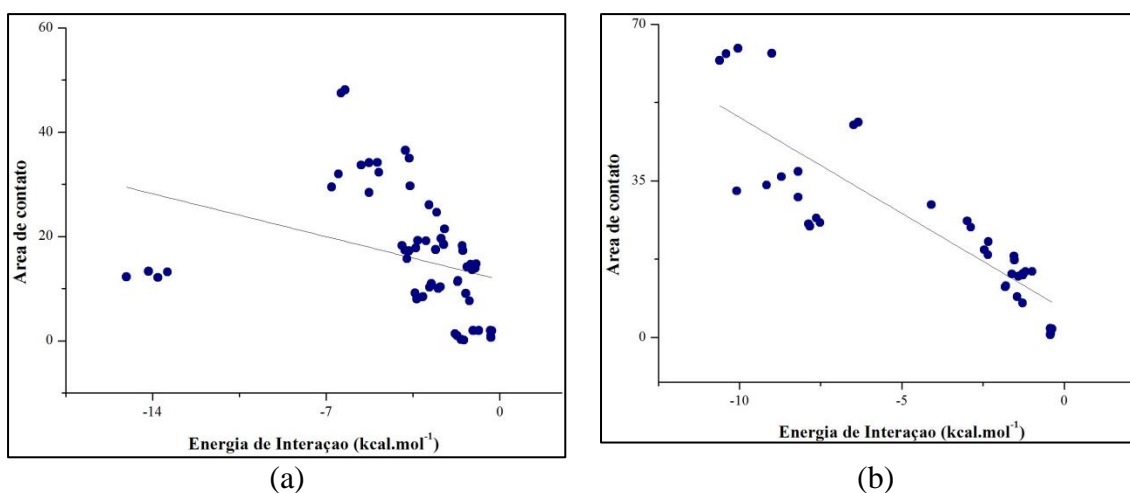
Tabela 27 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente IBU...PIR.

IBU...PIR (1:1)						
Sistema cristalino: Monoclínico						
Grupo Espacial Cc						
	NCM	Interações principais	Energia (%) ^c	Energia (kcal mol ⁻¹)	Energia cluster (kcal mol ⁻¹)	Área de contato (Å)
M1 = PIR ^a	14	M1...M4	30	-14,10	-46,22 ^d	159,88 ^f
M1= IBU ^b	16	M1...M10	26	-14,10	-53,61 ^d	312,74 ^f
D1= Da	18	D1...D2	25	-9,00	-77,23 ^e	455,04 ^g
		D1...D3		-10,41		
D1= Db	18	D1...D2	25	-10,41	-77,40 ^e	442,23 ^g
		D1...D3		-9,00		
D1= Dc	18	D1...D2	26	-10,61	-78,19 ^e	444,67 ^g
		D1...D3		-10,04		
D1= Dd	18	D1...D2	26	-10,04	-78,86 ^e	446,73 ^g
		D1...D3		-10,61		

^aMédia para as clusters quando M1=PIR1, M1=PIR2, M1=PIR5, M1=PIR6. ^bMédia para as clusters quando M1=IBU3, M1=IBU4, M1=IBU7, M1=IBU8. ^cPorcentagem das interações principais. ^d $\Sigma G_{M1...MN}$. ^e $\Sigma G_{D1...DN}$. ^f $\Sigma C_{M1...MN}$. ^g $\Sigma C_{D1...DN}$.

A correlação entre energia de interação e área de contato para os clusters supramoleculares do cristal multicomponente IBU...PIR quando M1= IBU ou M1= PIR não apresentam linearidade, pois apresentam dímeros com elevada contribuição do parâmetro energético e uma pequena área de contato ($-15,05 \text{ kcal mol}^{-1}$; $12,24 \text{ \AA}^2$) (Figura 51a). No entanto, quando o dímero é considerado como unidade central, é possível observar um aumento de linearidade, sendo que, quanto maior a energia de interação, maior a energia de contato (Figura 51b).

Figura 51 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente IBU...PIR. (a) Correlação de todos os dímeros quando M1= IBU e M1= PIR. (b) Correlação de todos os dímeros quando dímero (1 moléculas de IBU e 1 moléculas de PIR) correspondem a unidade central (D1).



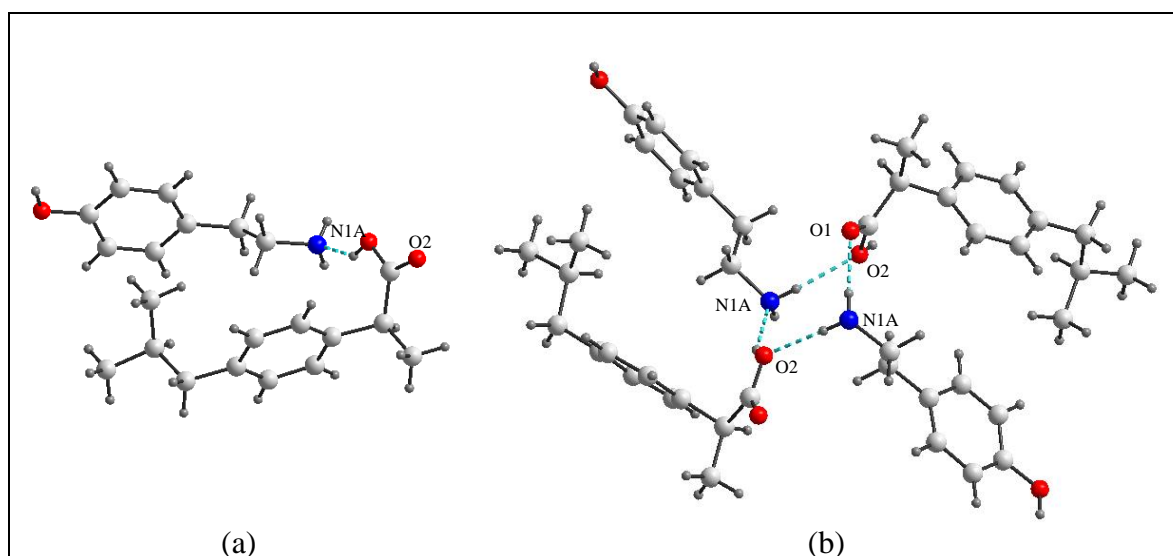
O cristal multicomponente formado a partir de ibuprofeno e tiramina cristalizou em um sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$. A unidade assimétrica deste cristal multicomponente contém uma molécula de IBU e uma molécula de TIR, confirmando a estequiometria 1:1. Os dados referentes à coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente IBU...TIR podem ser analisados na Tabela 28.

Tabela 28 - Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento do cristal multicomponente IBU...TIR.

	IBU...TIR
CCDC	1534253
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₉ N O ₃
Peso Molecular	343,45
Temperatura (K)	293(2)
Comprimento de onda (λ) (Å)	0,71069
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, <i>P2₁/c</i>
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å ²)	14,899(5); 6,405(5); 21,873(5)
α , β , γ (°)	90; 97,723(5); 90
<i>V</i> (Å ³)	2068,4(18)
<i>Z</i> , densidade calculada (mg·m ⁻³)	4; 1,103
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,073
Tamanho do cristal (mm)	0,2 × 0,06 × 0,02
θ range (°)	2,176– 30°
Índices limites	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 21, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -31 ≤ <i>l</i> ≤ 30
Reflexões coletadas, únicas, <i>R</i> _{int}	42625; 6153; 0,1242
Correção e absorção	Gaussian
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0,995 e 0,999
Refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados
Dados / restrições / parâmetros	6145/0/234
Qualidades dos ajustes em <i>F</i> ²	1,136
índices finais <i>R</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,1494, w <i>R</i> ₂ = 0,2446
índices <i>R</i> (todos os dados)	<i>R</i> ₁ = 0,2744, w <i>R</i> ₂ = 0,2872
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e·Å ⁻³)	0,344 e -0,321
Completeza dos dados	0,975
F(0,0,0)	743,9

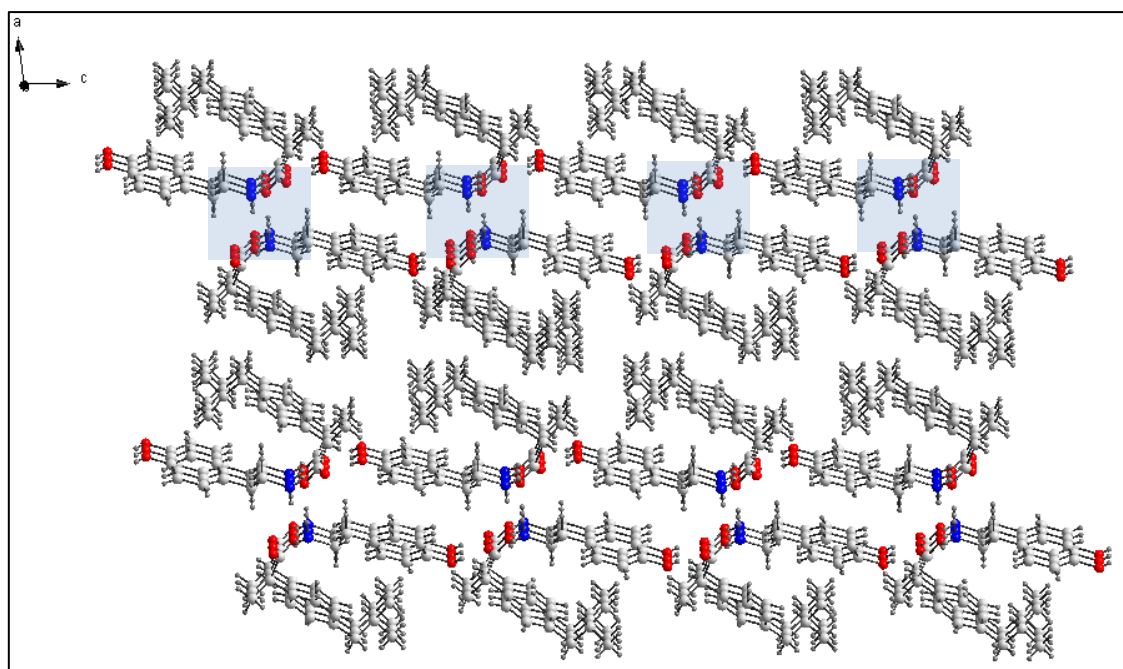
Na unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...TIR, os dois componentes interagem a partir de uma ligação de hidrogênio, envolvendo o grupo ácido carboxílico da molécula de IBU e o grupo amina da molécula de TIR (distância D...A, O2...N1A, 2,750 Å, ângulo D-H...A, 142°) (Figura 52a). A partir da expansão da unidade assimétrica, é possível verificar que ocorre a formação de um tetrâmero cíclico de ligação de hidrogênio, envolvendo duas moléculas de IBU e duas moléculas de TIR (Figura 52b).

Figura 52 - (a) Unidade assimétrica do cristal multicomponente IBU...TIR e representação da ligação de hidrogênio. (b) Tetrâmero (2 moléculas de IBU e 2 moléculas de TIR) e representação da ligação de hidrogênio.



Similar ao empacotamento do cristal multicomponente IBU...PIR a estrutura supramolecular do cristal multicomponente IBU...TIR demonstra que ambos ibuprofeno e tiramina estão contribuindo para a formação de domínios polares e apolares. Novamente, as interações responsáveis pela formação dos domínios polares são as ligações de hidrogênio. Na montagem supramolecular deste cristal multicomponente o crescimento do cristal é então governado pela ligação de hidrogênio que formam os tetrâmeros mencionados acima, esses tetrâmeros crescem em direção ao eixo c através de uma ligação de hidrogênio entre os grupos OH da molécula de tiramina com o grupo carbonila da molécula de ibuprofeno vizinha. Essas regiões polares estão entrelaçadas com interações hidrofóbicas. As interações hidrofóbicas formam o domínio não polar deste cristal. Estas interações são principalmente interações C-H...H-C entre as cadeias alquila e os anéis aromáticos (Figura 53). Assim, podemos dizer que a montagem supramolecular de IBU...TIR é formada por "ilhas polares" (destacadas em azul na Figura 50) cercadas pelo "mar hidrofóbico".

Figura 53 - Organização supramolecular do cristal multicomponente IBU...TIR.



O cluster supramolecular foi construído para cada molécula presente na unidade assimétrica desse cristal multicomponente. Quando a molécula de IBU é considerada como M1 o NCM obtido é 17, sendo constituído de 12 moléculas de IBU e 5 moléculas de TIR (Figura 54). Diferentemente, quando TIR é considerada como M1 o NCM é 13, composto por 5 moléculas de IBU e 8 moléculas de TIR (Figura 55). A diferença de energia para o cluster formado a partir de IBU e o cluster formado a partir de TIR é de apenas $0,18 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabela 29). A interação que contribui mais para a estabilização total do cluster é a ligação de hidrogênio entre IBU e TIR, que está presente nos dois clusters e é representada pelas moléculas M1...M9 para o cluster construído a partir de IBU, e M1...M7 para o cluster construído a partir de TIR e em ambos os clusters, corresponde a uma energia de $-11,55 \text{ kcal mol}^{-1}$ e 25% da energia total do cluster. Quando normalizamos os valores de energia e superfície de contato observamos que esse cluster supramolecular apresenta como interações principais as interações do tipo I e III.

Tabela 29 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (\AA^2) para IBU...TIR (M1= IBU, M1= TIR).

Interação	IBU...TIR M1= IBU				IBU...TIR M1= TIR			
	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
M1...M2	-5,43	33,96	2,04	1,81	-1,99	13,87	0,57	0,82
M1...M3	-5,43	33,96	2,04	1,81	-1,99	13,87	0,57	0,82
M1...M4	-0,58	11,66	0,22	0,62	-3,34	15,36	0,95	0,91
M1...M5	-0,20	10,59	0,08	0,57	-6,85	17,07	1,96	1,01
M1...M6	-1,05	12,57	0,39	0,67	-6,95	34,04	1,99	2,01
M1...M7	-0,10	1,52	0,04	0,08	-11,55	42,86	3,31	2,54
M1...M8	-6,95	34,04	2,61	1,82	-0,58	2,59	0,16	0,15
M1...M9	-11,55	42,86	4,34	2,29	-1,97	5,59	0,56	0,33
M1...M10	-2,58	14,68	0,97	0,78	-1,97	5,59	0,56	0,33
M1...M11	-6,85	17,07	2,58	0,91	-2,58	14,68	0,74	0,87
M1...M12	-3,34	15,36	1,25	0,82	-3,40	25,45	0,97	1,51
M1...M13	-1,05	12,57	0,39	0,67	-1,65	26,13	0,47	1,55
M1...M14	-0,10	1,52	0,04	0,08	-0,58	2,59	0,16	0,15
M1...M15	-0,25	0,42	0,09	0,02	-	-	-	-
M1...M16	-4,66	37,62	1,75	2,01	-	-	-	-
M1...M17	-4,66	37,62	1,75	2,01	-	-	-	-
M1...M18	-0,25	0,42	0,09	0,02	-	-	-	-
$\Sigma_{M1...MN}$	-45,24	318,44			-45,42	219,69		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

Figura 54 - Cluster supramolecular do IBU...TIR quando IBU é a molécula central (M1).

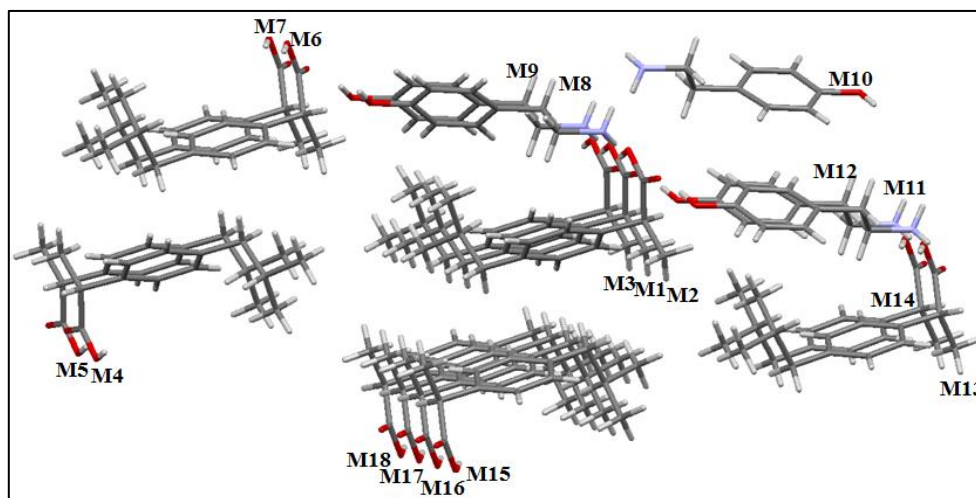
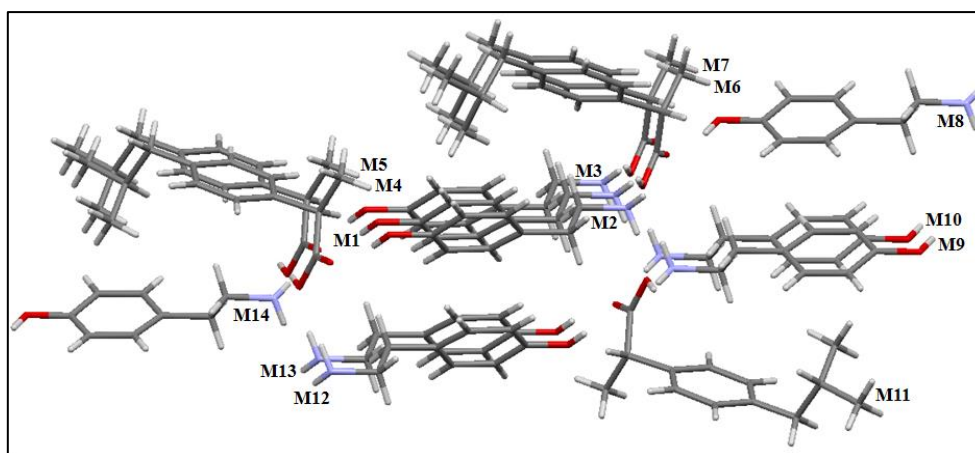


Figura 55 - Cluster supramolecular do IBU...TIR quando TIR é a molécula central (M1).



Assim como no cristal multicomponente AS...FEN, um tetrâmero foi formado por ligações de hidrogênio assistida por ressonância. Assim, consideramos a hipótese de um tetrâmero ser a unidade central do cluster supramolecular. A partir disto, o tetrâmero foi considerado como unidade central (T1) para a construção do cluster supramolecular (Figura 56). Primeiramente a energia do tetrâmero foi determinada, para isso, foi calculada a energia total do tetrâmero e subtraída da energia de cada molécula individual, $G_{T1} = E_T - (E_{M1} + E_{M2} + E_{M3} + E_{M4})$. Foi obtido um valor de $-25,73 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a energia das interações intermoleculares dentro da estrutura do tetrâmero. O NCM obtido quando T1 é a unidade central é 18 (Figura 56, Tabela 30). Observa-se que as interações que contribuem mais para a estabilização do cluster formado a partir do tetrâmero (T1) são entre os tetrâmeros T1...T2 e T1...T3, que representam 55% da energia total do cluster supramolecular e uma área de 42% da área total do cluster supramolecular, demonstrando a relação direta entre superfície de contato e energia de interação, caracterizando a importância das interações do tipo II nesse cluster supramolecular.

Figura 56 - Cluster supramolecular do IBU...TIR quando o tetrâmero (2 moléculas de IBU e 2 moléculas de TIR) é a unidade central (T1).

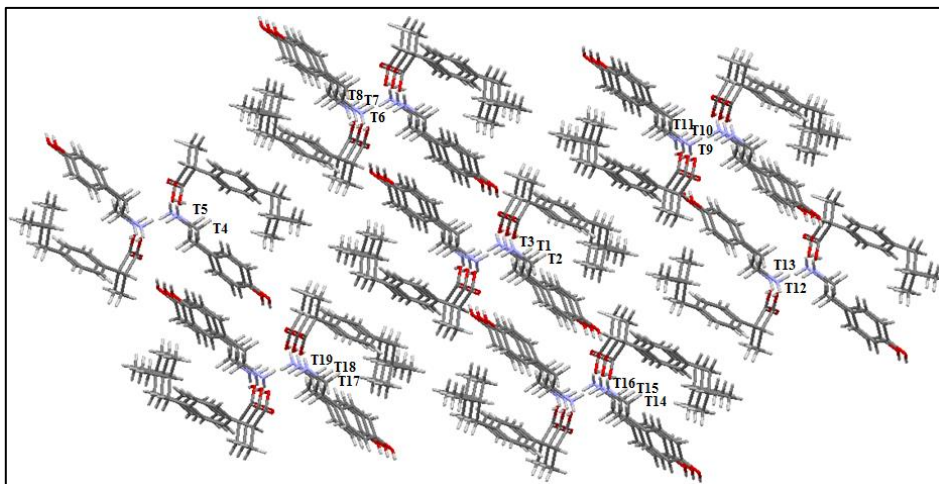


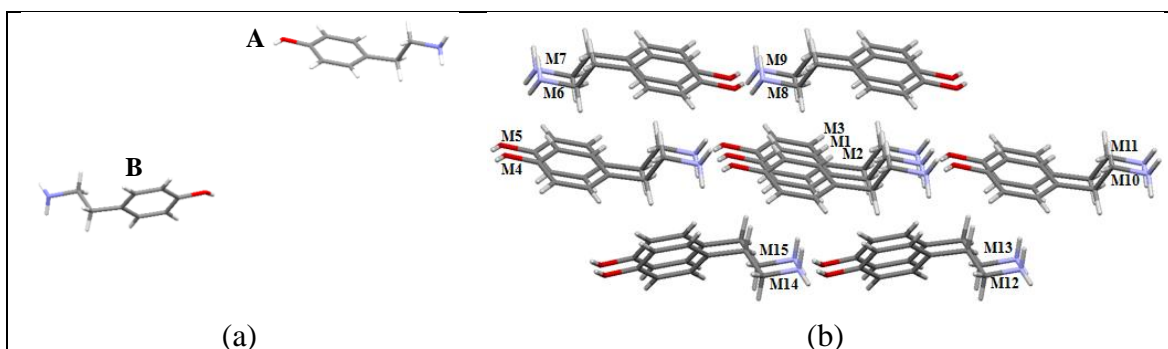
Tabela 30 - Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (Å^2) para IBU...TIR (M1= Tetrâmero).

IBU...TIR				
Tetrâmero é a unidade central				
Interação	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
T1...T2	-38,89	178,17	4,96	3,76
T1...T3	-38,89	178,25	4,96	3,77
T1...T4	-1,13	11,66	0,14	0,25
T1...T5	-0,30	10,59	0,04	0,22
T1...T6	-18,53	75,42	2,36	1,59
T1...T7	-12,67	72,86	1,61	1,54
T1...T8	-0,68	1,52	0,09	0,03
T1...T9	-0,32	0,42	0,04	0,01
T1...T10	-4,95	37,62	0,63	0,79
T1...T11	-4,95	37,62	0,63	0,79
T1...T12	-0,64	11,66	0,08	0,25
T1...T13	-0,05	10,59	0,01	0,22
T1...T14	-19,22	75,42	2,45	1,59
T1...T15	-10,75	72,86	1,37	1,54
T1...T16	-0,33	1,52	0,04	0,03
T1...T17	-0,42	0,42	0,05	0,01
T1...T18	-4,62	37,62	0,59	0,79
T1...T19	-4,62	37,62	0,59	0,79
$\Sigma_{T1...TN}$	-141,23	851,84		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{T1...TN} = E_{T1...TN} - (E_{T1} + E_{TN})$.

Para fins comparativos com o cristal multicomponente IBU...TIR o cluster supramolecular foi construído para o cristal monocomponente TIR, como esse cristal apresenta duas moléculas na unidade assimétrica, o cluster supramolecular foi construído considerando cada molécula individualmente, M1= molécula A e M1= molécula B (Figura 57a). Para ambos os clusters, o NCM é 14 (Figura 57b). A diferença de energia entre o cluster da molécula A e da molécula B é de $0,31 \text{ kcal mol}^{-1}$. Os dados de energia e área de contato para o cristal monocomponente TIR encontram-se na Tabela A1 no anexo, bem como a representação do cluster supramolecular para a molécula B (Figura A13).

Figura 57 - (a) Unidade assimétrica para o cristal de tiramina, identificação da molécula A e molécula B. (b) Cluster Tiramina. Representação do cluster para a Molécula A.



Quando comparamos os dados de energia de interação entre os clusters do cristal monocomponente IBU e do cristal multicomponente (M1= IBU ou M1= TIR), observamos que no cluster do IBU...TIR, os dímeros que mais contribuem para a estabilização do cluster são os dímeros M1...M9 (M1=IBU) e M1...M7 (M1=TIR) e a energia de cada dímero é igual a $-11,55 \text{ kcal mol}^{-1}$, que é inferior do dímero mais estável no cluster supramolecular do polimorfo I do IBU, mas de estabilidade superior a do dímero mais estável do cluster supramolecular do polimorfo II do IBU. Isto mostra que, assim como para o multicomponente IBU...PIR, provavelmente durante o processo de cristalização, o polimorfo I foi convertido no II e o rompimento do dímero mais estável no cluster supramolecular deste último possibilitou que a compensação energética para a formação do cristal multicomponente. A formação do cristal multicomponente é ainda favorecida pela energia do tetrâmero. Isto mostra que a perda de estabilidade pelo rompimento do dímero cíclico que estabiliza o cristal monocomponente IBU é compensada pela formação de um tetrâmero no cristal multicomponente IBU...TIR com

um ganho de estabilidade de $-8,31 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$-25,73 - (-17,42)$] em relação ao polimorfo I e $-15,69 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$-25,73 - (-10,04)$] em relação ao polimorfo II.

Esta informação é confirmada quando analisamos a contribuição para a energia de estabilização do cluster considerando T1 como unidade central, nesse caso a energia de estabilização está concentrada nas interações do tetrâmero central com outros dois tetrâmeros que estão acima e abaixo do plano do T1 e correspondem a uma energia de estabilização de $-80 \text{ kcal mol}^{-1}$ que representa 56% da energia do cluster supramolecular. O restante da energia de estabilização está homogêneo distribuído entre os outros tetrâmeros. Isto mostra que a unidade de tetrâmero tem alto poder de estabilização do cristal, sendo provavelmente a unidade central do cluster supramolecular que melhor representa o cristal como um todo.

Quando comparamos o cluster supramolecular no cristal monocomponente TIR observamos que este apresenta como interação principal a interação M1...M8, que representa $-10,26 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a molécula A e $-9,80 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a molécula B (Tabela A1, no anexo). Esta energia é menos estabilizante que a energia do dímero mais estável no cluster supramolecular do cristal multicomponente IBU...TIR que é de $-11,55 \text{ kcal mol}^{-1}$.

A energia total do cluster supramolecular do cristal monocomponente IBU, forma I ($-63,16 \text{ kcal mol}^{-1}$), forma II ($-40,94 \text{ kcal mol}^{-1}$) e IBU...TIR, M1=IBU ($-45,24 \text{ kcal mol}^{-1}$); TIR ($-53,99 \text{ kcal mol}^{-1}$) e IBU...TIR, M1=TIR ($-45,42 \text{ kcal mol}^{-1}$) mostra que se consideradas as moléculas separadas, nem sempre a energia do cristal multicomponente será mais favorável que no monocomponente. Ainda, se somarmos os dois cluster do cristal multicomponente obtemos uma energia de estabilização de $-90,66 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$-45,24 + (-45,42)$], inferior a energia dos dois cluster dos cristais monocomponentes somados $-94,93 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$-40,94 + (-53,99)$]. No entanto, a estabilização devido a formação do tetrâmero deve ser considerada, e, portanto, o cluster que melhor representa energeticamente o cristal multicomponente IBU...TIR é o cluster formado a partir do tetrâmero. A tabela com os dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente IBU...TIR estão resumidas na Tabela 31.

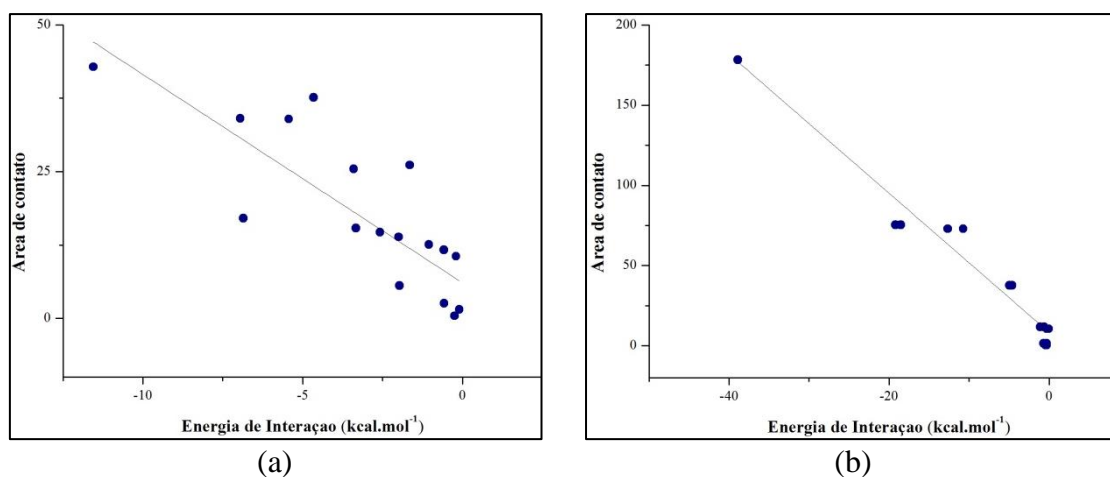
Tabela 31 - Dados das interações que mais contribuem para a estabilização do cristal multicomponente IBU...TIR.

IBU...TIR						
Sistema cristalino: Monoclínico						
Grupo Espacial: $P2_1/c$						
	NCM	Interações principais	Energia (%) ^a	Energia (kcal mol ⁻¹)	Energia cluster (kcal mol ⁻¹)	Área de contato (Å ²)
M1= IBU	17	M1...M9	25	-11,55	-45,24 ^b	318,44 ^d
M1= TIR	13	M1...M7	25	-11,55	-45,42 ^b	219,69 ^d
T1= tetrâmero	18	T1...T2	55	-38,89	-141,23 ^c	851,84 ^e
		T1...T3		-38,89		
Energia do T1 ^f = -25,73 kcal mol ⁻¹						

^aPorcentagem das interações principais. ^b $\Sigma G_{M1...MN}$. ^c $\Sigma G_{T1...TN}$. ^d $\Sigma C_{M1...MN}$. ^e $\Sigma C_{T1...TN}$. ^f $G_{T1} = E_T - (E_{M1} + E_{M2} + E_{M3} + E_{M4})$.

A correlação entre energia de interação e área de contato para os clusters supramoleculares do cristal multicomponente IBU...TIR quando M1= IBU e M1= TIR apresenta dímeros que apresentam uma elevada energia de interação e uma área de contato menor (-6,85 kcal mol⁻¹; 17,07 Å²). Os dímeros que representam as ligações de hidrogênio N-H...O contribuem para diminuir a linearidade da correlação (Figura 58a). No entanto, quando o tetrâmero é considerado como unidade central é possível observar uma relação direta entre área de contato e energia de interação, demonstrando a contribuição do aspecto topológico na energia de interação no cluster supramolecular formado a partir do tetrâmero (Figura 58b).

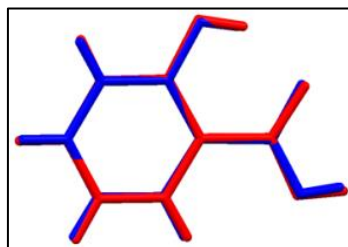
Figura 58 - Correlação dos dados de energia de interação e área de contato para o cluster supramolecular do cristal multicomponente IBU...TIR. (a) Correlação de todos os dímeros quando M1= IBU e M1= TIR. (b) Correlação de todos os dímeros quando tetrâmero (2 moléculas de IBU e 2 moléculas de TIR) correspondem a unidade central (T1).



Considerando a estrutura supramolecular dos dois cristais multicomponentes derivados do IBU apresentados nesta Tese, observa-se que a estrutura supramolecular dos dois difere significativamente e assim como no caso dos cristais multicomponentes derivados do AS, as diferenças parecem estar relacionadas mais com as características das aminas. O cristal multicomponente IBU...PIR forma dímeros cíclicos altamente estáveis, comportando-se de forma similar ao cluster supramolecular do cristal monocomponente IBU. Por outro lado o cristal multicomponente formado por IBU...TIR não encontra estabilidade pela formação de dímeros e sim de tetrâmeros. Além disso, este cristal multicomponente tem uma estrutura supramolecular muito semelhante ao cristal da tiramina. Neste caso, há analogia na geometria molecular do IBU com o 3-Amino-5-metilpirazol, mas não tem a mesma analogia geométrica em relação ao número de carbonos entre os grupos que podem interagir, pois a amina está ligada a uma cadeia alifática (e com graus de liberdade) e não a uma cadeia aromática como na 1,2-Fenilenodiamina. Independente destas diferenças, 1,2-Fenilenodiamina e tiramina parecem oferecer apenas um sítio de interação para o ácido carboxílico, sendo necessárias duas moléculas de ácido carboxílico e duas de amina para formar um tetrâmero cíclico estável no cristal multicomponente.

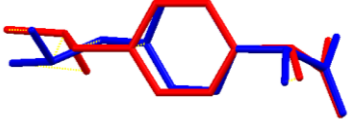
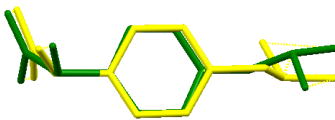
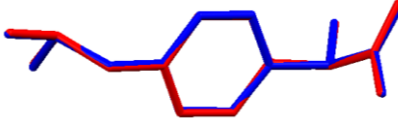

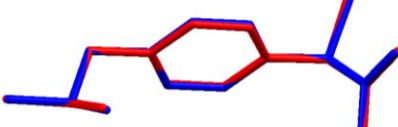
Utilizando uma ferramenta de sobreposição de geometria, disponível no software Mercury [Mercury CSD, versão 3.9, 2016], para visualização de estruturas cristalina é possível comparar a geometria molecular de cada uma das moléculas dos cristais multicomponentes com a geometria das mesmas moléculas nos respectivos cristais monocomponentes. Esta ferramenta fornece um valor de um RMS (do inglês, *Root Mean Square*) Essa ferramenta nos permite analisar a similaridade entre as duas estruturas levando em consideração fatores geométricos, quanto mais próximos de zero forem os valores, mais semelhantes são as duas estruturas. Esta sobreposição entre as moléculas de AS nos cristais multicomponentes e no cristal monocomponente de AS mostrou que a geometria molecular das moléculas de AS não muda com a formação do cristal multicomponente, pois os valores de RMS de sobreposição da molécula de AS nos cristais multicomponentes e no cristal monocomponente variaram de 0,0212 a 0,0671. A Figura 59 é uma representação das duas moléculas de ácido salicílico sobrepostas, molécula representada em azul (AS na estrutura do cristal multicomponente AS...FEN) e a molécula representada em vermelho (AS na estrutura do cristal monocomponente).

Figura 59 - Sobreposição das moléculas de AS no cristal multicomponente (azul) e monocomponente (vermelho).



A presença do substituinte isopropil adiciona graus de liberdade e possibilidades de mudanças de conformação na molécula de ibuprofeno. A sobreposição de cada uma das moléculas de ibuprofeno presentes na unidade assimétrica entre si, ou seja, IBU3 –IBU4, IBU7-IBU8, IBU3-IBU7, IBU4-IBU8, IBU4–IBU7, IBU3–IBU7 resultaram em valores maiores de RMS cuja sobreposição pode ser visualizada na Tabela 32.


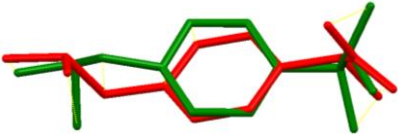
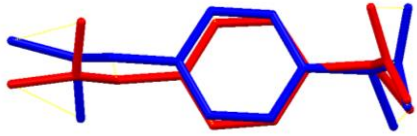
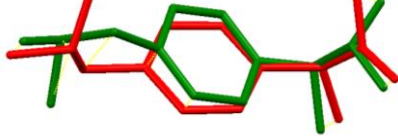
Tabela 32 - RMS para a sobreposição das moléculas de rac-Ibuprofeno da unidade assimétrica.

Moléculas	RMS	Moléculas	RMS
	1,03		1,03
IBU3–vermelho e IBU4–azul.	0,064		0,0421
	1,57		0,0628
IBU 4–vermelho e IBU–7 azul		IBU3–vermelho e IBU7–azul	

A sobreposição da molécula de ibuprofeno do cristal multicomponente IBU... TIR foi realizada com os polimorfos I e II do *rac*-Ibuprofeno, o RMS para a sobreposição com o polimorfo I foi 1,14 e para o polimorfo II foi 1,1, demonstrando que a conformação adotada pela molécula no cristal multicomponente é diferente da conformação de ambos os polimorfos do *rac*-Ibuprofeno. Essa diferença é comum em cristais multicomponentes derivados do Ibuprofeno, devido à liberdade conformacional da molécula, conforme já

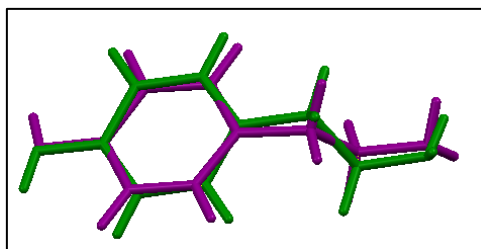
mencionado anteriormente. Se considerarmos, por exemplo, a similaridade geométrica entre o cristal multicomponente formado por 4,4'-bipiridina [Chen et al., 2010; Walsh et al., 2003] e *rac*-Ibuprofeno (polimorfos I e II) o RMS é 1,07 (Tabela 33). Esses valores demonstram que os cristais multicomponentes de derivados do ibuprofeno não guardam a geometria das moléculas individuais observadas nos cristais monocomponentes. A Figura 60 apresenta a imagem da sobreposição das moléculas.

Tabela 33 - RMS para as moléculas de *rac*-Ibuprofeno em cristais multicomponentes.

Moléculas	RMS	Moléculas	RMS
	1,14		1,1
<i>rac</i> -Ibuprofeno Polimorfo I- azul e IBU...TIR - vermelho		<i>rac</i> -Ibuprofeno, Polimorfo II- verde e IBU... TIR - vermelho.	
	1,07		1,07
<i>rac</i> -Ibuprofeno...4,4'-bipiridina (vermelho) e <i>rac</i> -Ibuprofeno (polimorfo I - azul).		<i>rac</i> -Ibuprofeno... 4,4'-bipiridina (vermelho) e <i>rac</i> -Ibuprofeno (polimorfo II - verde)	

Quando a molécula de tiramina do cristal multicomponente IBU...TIR foi sobreposta com a molécula de tiramina do cristal monocomponente o RMS foi 0,296 (Figura 56).

Figura 60 - RMS para a molécula de a molécula de TIR (roxo) e do cristal monocomponente IBU...TIR (verde).



4. 3. MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO

Os mecanismos de cristalização propostos nesta Tese foram racionalizados de acordo com a teoria da hierarquia das interações intermoleculares [Desiraju, 2007; Bader, 1991; Arunan et al., 2011], que determina que durante a cristalização as interações intermoleculares mais fortes são as primeiras a serem formadas então segue-se o crescimento do cristal pela formação de interações intermoleculares mais fracas nos sítios remanescentes de interação.

Os dados de energia de interações entre os dímeros mais estáveis (fortes) bem como as áreas de contato necessárias para estabelecer uma proposta de mecanismos são dados pela determinação do cluster supramolecular.

No entanto, além da caracterização do cluster supramolecular é importante a investigação da pré-nucleação em solução. Este estudo pode ser feito utilizando experimentos de titulação de RMN de ^1H . De acordo com trabalhos prévios publicados por Spitaleri et al., [Spitaleri et al., 2004; Hunter, McCabe e Spitaleri, 2012] é possível determinar o primeiro estágio da nucleação de um cristal por experimentos de titulação em RMN. Neste experimento, a formação dos dímeros é detectada pela diluição e/ou concentração do componente do cristal e a observação da dependência do deslocamento químico de alguns grupos químicos com a concentração. De acordo Spitaleri et al., [Spitaleri et al., 2004; Hunter, McCabe e Spitaleri, 2012] a estrutura detectada para o dímero nestas condições é mantida no estágios seguintes da cristalização. Relacionando as observações previas de Spitaleri et al., [Spitaleri et al., 2004; Hunter, McCabe e Spitaleri, 2012] sobre o papel protagonista dos dímeros mais fortes na formação do cristal com os resultados obtidos pela determinação do cluster supramolecular observamos que eles estão em concordância. A análise dos dados de energia de dímeros e do cluster supramolecular mostrou que a energia de estabilização no cluster supramolecular dada pelo dímero mais estável é o fator mais importante na formação do cristal multicomponente em termos energéticos. Observa-se que a energia de estabilização dos dímeros e tetrâmeros formados por nos cristais multicomponentes foram mais estáveis do que os homodímeros nos cristais monocomponentes estudados nesta Tese. Estes resultados demonstram que a molécula passa de um estado menos estável no coformador para um mais estável no cristal multicomponente, preferindo por isso a segunda condição.

Além dos experimentos de titulação de RMN, experimentos para investigação das interações intermoleculares entre as moléculas que formam os dímeros usando a Teoria

Quântica dos átomos nas moléculas (do inglês - *Quantum Theory of Atoms in Molecules* - QTAIM) são de extrema importância. Nesta análise, as interações intermoleculares são dadas pela ligação no ponto crítico (do inglês- *bond critical point* (BCP) ao longo do caminho da ligação conectando dois átomos que estão interagindo [Espallargas et. al., 2009].

O estudo completo do mecanismo de cristalização foi realizado para o cristal multicomponente AS...FEN, e os demais mecanismos foram propostos com base nos dados obtidos pelo cluster supramolecular e serão estudados com mais profundidade no futuro. É importante ressaltar que o solvente utilizado para os estudos de pré-nucleação a partir dos experimentos de titulação de RMN de ^1H foi CDCl_3 pois ele permite observar o dímero formado por ligação de hidrogênio que nesse caso representam os primeiros dímeros da cristalização. No entanto o solvente utilizado para a cristalização do cristal multicomponente AS...FEN obtido por evaporação lenta do solvente foi o MeOH, pois é o solvente que melhor solubiliza os dois precursores.

4.3.1. Mecanismo de cristalização dos cristais multicomponentes derivados do Ácido Salicílico

Iniciamos pelo estudo da organização estrutural do cristal multicomponente AS...FEN em solução usando os experimentos de titulação de RMN de ^1H . O experimento de titulação de RMN de ^1H foi realizado com o objetivo de investigar as interações intermoleculares nos coformadores (AS e FEN) e no cristal multicomponente AS...FEN. As interações intermoleculares nos coformadores foram detectadas pela observação da dependência do deslocamento químico de alguns núcleos com a diluição dos compostos em CDCl_3 (0,5 – 0,0019 mol/L). A partir dos espectros de RMN de ^1H do ácido salicílico, foi possível observar que sinais nas regiões de 10 a 11 ppm, correspondentes ao grupo hidroxila fenólico foram os sinais que mais significativamente variaram o deslocamento químico em função da concentração (Figura 61). Similarmente, nos espectros de RMN de ^1H da FEN, os sinais nas regiões de 2,2 a 4,0 ppm, correspondentes ao grupo amina foram os que mais sofreram variação do deslocamento químico em função da concentração (Figura 58). No caso da FEN, os resultados mostraram que as interações intermoleculares envolvem principalmente o grupo amina, enquanto no caso do AS a variação do deslocamento químico do grupo fenol está relacionada com a interação intramolecular

deste grupo com o grupo carbonila ligado na posição 1 do anel. É importante notar que o sinal da hidroxila ácida não foi observado no espectro do ácido salicílico, isto pode estar relacionado com a labilidade deste hidrogênio que pode estar trocando com outros hidrogênios lábeis, como por exemplo, os hidrogênios presentes na molécula de água (presente no solvente), como pode ser observado nas Figuras A14- A17 no anexo. Portanto, não foi possível obter informações sobre a participação deste grupo no direcionamento das interações intermoleculares da auto-organização do ácido salicílico. Os espectros de RMN ^1H para os experimentos de titulação de AS e FEN são mostrados nas Figuras 61 e 62, respectivamente.

Figura 61 - Espectros de RMN ^1H do AS obtidos em diferentes concentrações (0,5 - 0,0019 mol/L). Os espectros de RMN ^1H NMR foram adquiridos utilizando um equipamento Bruker Avance III 600 MHz (^1H em 600.168 MHz) em 298 K (resolução digital de ± 0.01 ppm). As amostra de RMN ^1H foram preparadas em um tubo de 5 mm em CDCl_3 usando TMS como referência interna.

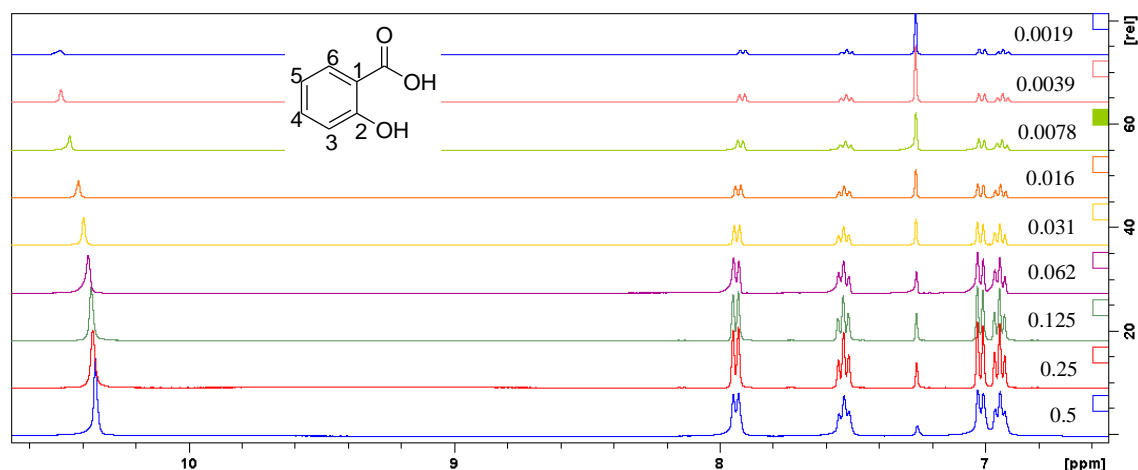
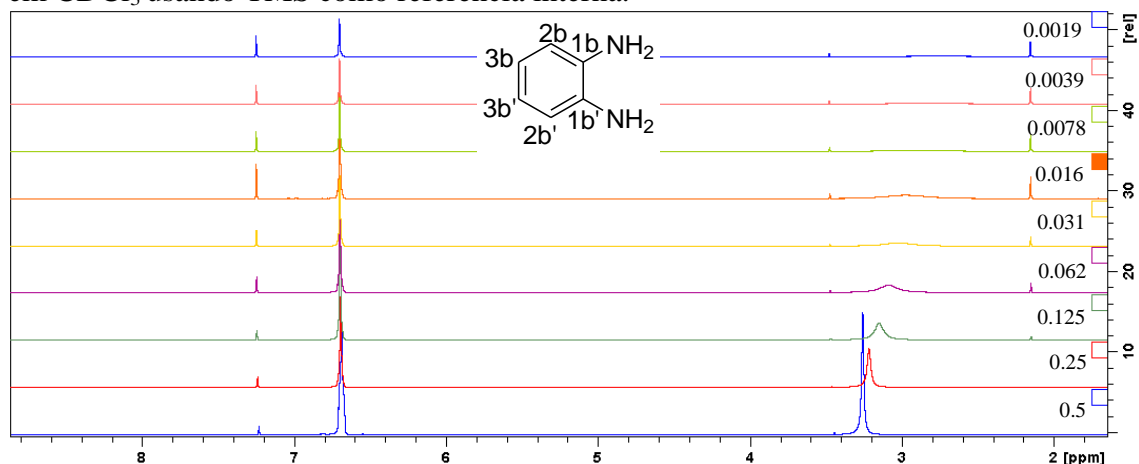
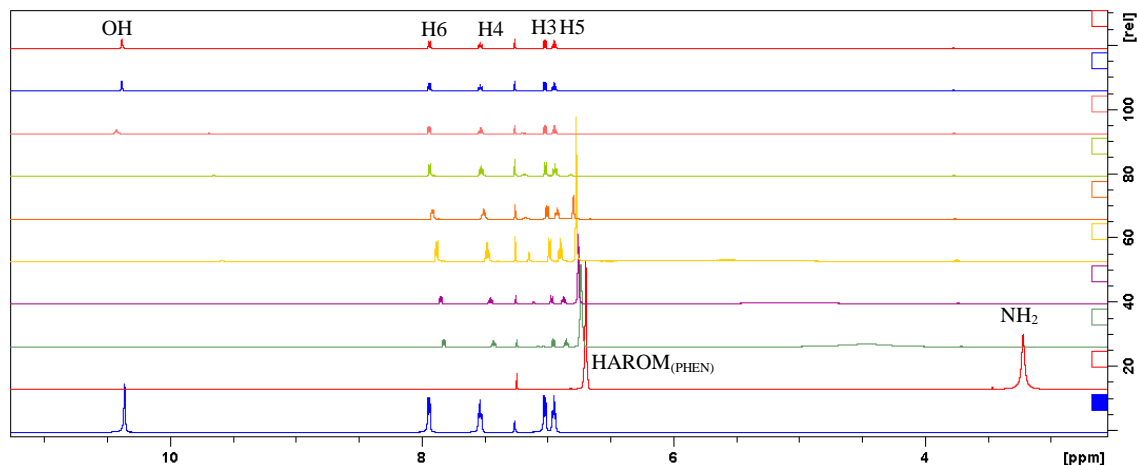


Figura 62 - Espectros de RMN ^1H da FEN obtidos em diferentes concentrações (0,5 - 0,0019 mol/L). Os espectros de RMN ^1H NMR foram adquiridos utilizando um equipamento Bruker Avance III 600 MHz (^1H em 600.168 MHz) em 298 K (resolução digital de ± 0.01 ppm). As amostras de RMN ^1H foram preparadas em um tubo de 5 mm em CDCl_3 usando TMS como referência interna.



Em continuação ao estudo, os experimentos de titulação foram realizados para investigar as interações entre dois ou mais componentes de um sistema supramolecular em solução. Nesse experimento, a concentração de AS foi mantida constante (0,5 M), e titulação de FEN foi realizada (Figura 63). Os resultados mostraram que a diminuição da concentração de 0,5 a 0,125 M de FEN levou a um deslocamento do sinal do NH_3^+ para maiores deslocamentos químicos de 4,458 a 5,567 ppm e em concentrações inferiores o sinal não foi observado (ver Figura A18 no anexo). Esta mudança de deslocamento químico mostra que, em solução, existe uma transferência do próton da hidroxil. ácida (AS) para o grupo amina (FEN) – ver Figuras A19 e A20 anexo. As interações entre AS e FEN podem também ser confirmadas pela mudança do deslocamento químico de todos os hidrogênios aromáticos para menores deslocamentos químicos à medida que a concentração de FEN aumenta. O deslocamento químico para menores valores pode ser um balanço entre o efeito anisotrópico devido à proximidade dos anéis aromáticos da FEN e a influência do grupo NH_3^+ da FEN.

Figura 63 - Espectros de ^1H NMR do AS (0,5 mol/L), FEN (0,5 mol/L) e AS (0,5 mol/L) na presença de FEN (0,5 – 0,0039 mol/L). Os espectros de RMN ^1H NMR foram adquiridos utilizando um equipamento Bruker Avance III 600 MHz (^1H em 600.168 MHz) em 298 K. Resolução digital do espectro de ± 0.01 ppm. As amostras de RMN ^1H foram preparadas em um tubo de 5 mm em CDCl_3 usando TMS como referência interna.



Uma regressão linear utilizando os deslocamentos químicos de RMN de ^1H foi utilizada para a determinação da constante de autoassociação (K_{ass}) para AS e FEN e de heteroassociação para AS...FEN (ver Tabela 23). A constante de equilíbrio para uma reação, para o caso clássico da formação de um complexo 1:1 pode ser representada pela equação química [Thordarson, 2011]:



As determinações quantitativas da constante de associação baseiam-se na análise da variação dos deslocamentos químicos por ajuste de uma função que traduz o equilíbrio. O desvio químico é dado pela equação,

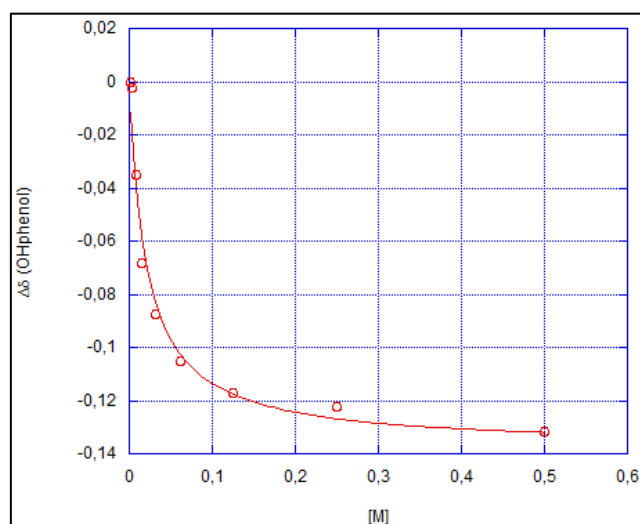
$$\Delta\delta = \delta_f - \delta_i \quad (\text{Eq. 5})$$

onde, $\Delta\delta$ é a variação do deslocamento químico, δ_f é o deslocamento químico final, δ_i é o deslocamento químico inicial. Usando a expressão da constante de equilíbrio na Eq. 5 obtém-se a seguinte equação,

$$\Delta\delta = \delta_f K_{\text{ass}} [\text{M}] / (1 + K_{\text{ass}} [\text{M}]) \quad (\text{Eq. 6})$$

onde, $\Delta\delta$ é a variação do deslocamento químico, δ_f é o deslocamento químico final, K_{ass} é a constante de associação, $[M]$ é a concentração do coformador em mol/L. Assim, um gráfico é plotado, onde o eixo X corresponde à concentração e Y corresponde ao $\Delta\delta$ observado no espectro de RMN ^1H . Na Figura 64, está demonstrado o gráfico para o H do grupo fenol do ácido salicílico. A regressão linear sobre os pontos experimentais fornece o valor da K_{ass} [Thordarson, 2011].

Figura 64 - Gráfico de concentração do AS em função do $\Delta\delta$ para o H do grupo fenol do ácido salicílico.



A K_{ass} em CDCl_3 da FEN foi determinada a partir deslocamento químico dos hidrogênios da amina e foi de 92 mol/L (ver Figura A22 no anexo). A K_{ass} em CDCl_3 do AS foi determinada a partir deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos e variou de 47-69 mol/L (Figura A23 no anexo). A K_{ass} para $\text{AS}\cdots\text{FEN}$ em CDCl_3 foi $\sim 3,0$ mol/L e foi determinada a partir da variação do deslocamento químico dos hidrogênio aromáticos (Tabela 23). Os hidrogênios aromáticos foram os núcleos cujos sinais de deslocamento químico foram observados claramente nos espectros referentes a todas as concentrações e, portanto, foram considerados os mais confiáveis para esse tipo de monitoramento (Figura A24, anexo). A diferença entre os valores de K_{ass} da FEN e/ou AS e do $\text{AS}\cdots\text{FEN}$ podem ser entendidos considerando a seguinte hipótese: quando AS e FEN interagem em solução, o próton é transferido do grupo ácido carboxílico para a amina e um sal é formado. Quando isto acontece, não estamos mais determinando os deslocamentos químicos do grupo amina, mas do grupo amônio (sal). A consequência disto é que as

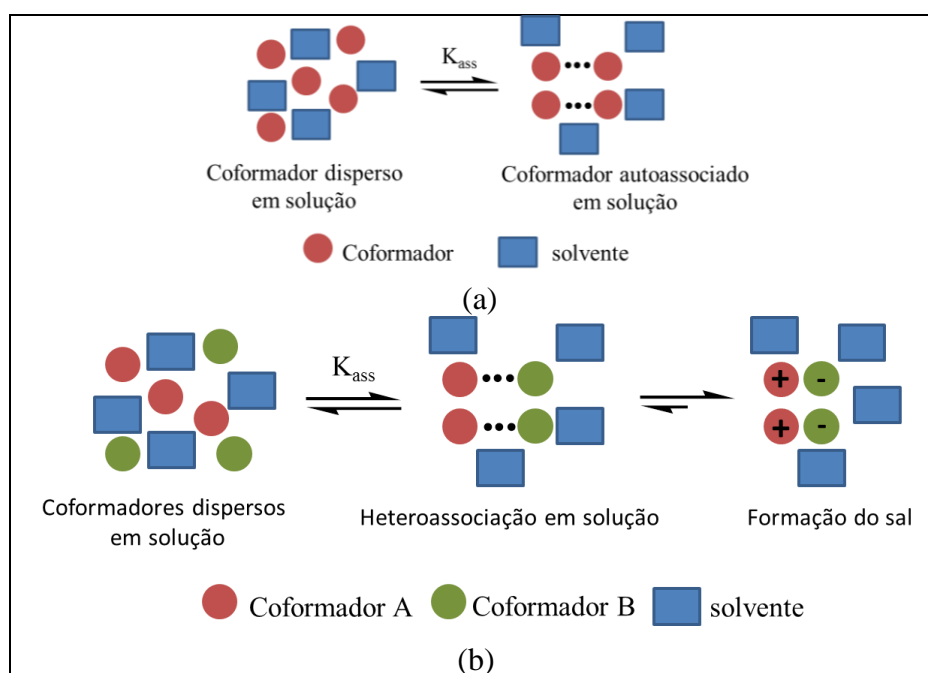
interações que se observam na auto-organização são de natureza e magnitude diferentes daquelas de um cristal multicomponente neutro. Assim, os valores determinados para a constante de autoassociação são altos, demonstrando o favorecimento da espécie autoassociada com o aumento da concentração, enquanto para a constante de heteroassociação são pequenos, pois um novo equilíbrio, entre as formas de sal e cocrystal é estabelecido. Quando o sal é formado ele precipita e o equilíbrio é deslocado.

A representação do equilíbrio estabelecido em solução para a determinação da constante de autoassociação e heteroassociação é demonstrado na Figura 65.

Tabela 34 - Constante de associação (K_{ass}) (mol/L) determinada usando a Equação 4.

	K_{ass} NH ₂	K_{ass} HArom	K_{ass} H5	K_{ass} H3	K_{ass} H4	K_{ass} H6	K_{ass} OH
FEN	92	-	-	-	-	-	-
AS	-	-	49	69	65	66	47
AS...FEN	-	3.00	3.10	3.15	3.15	3.00	-

Figura 65 - Representação do equilíbrio estabelecido em solução quando coformador puro está presente em solução (a); e quando o coformador B é titulado em uma solução com a concentração do coformador A constante (b).

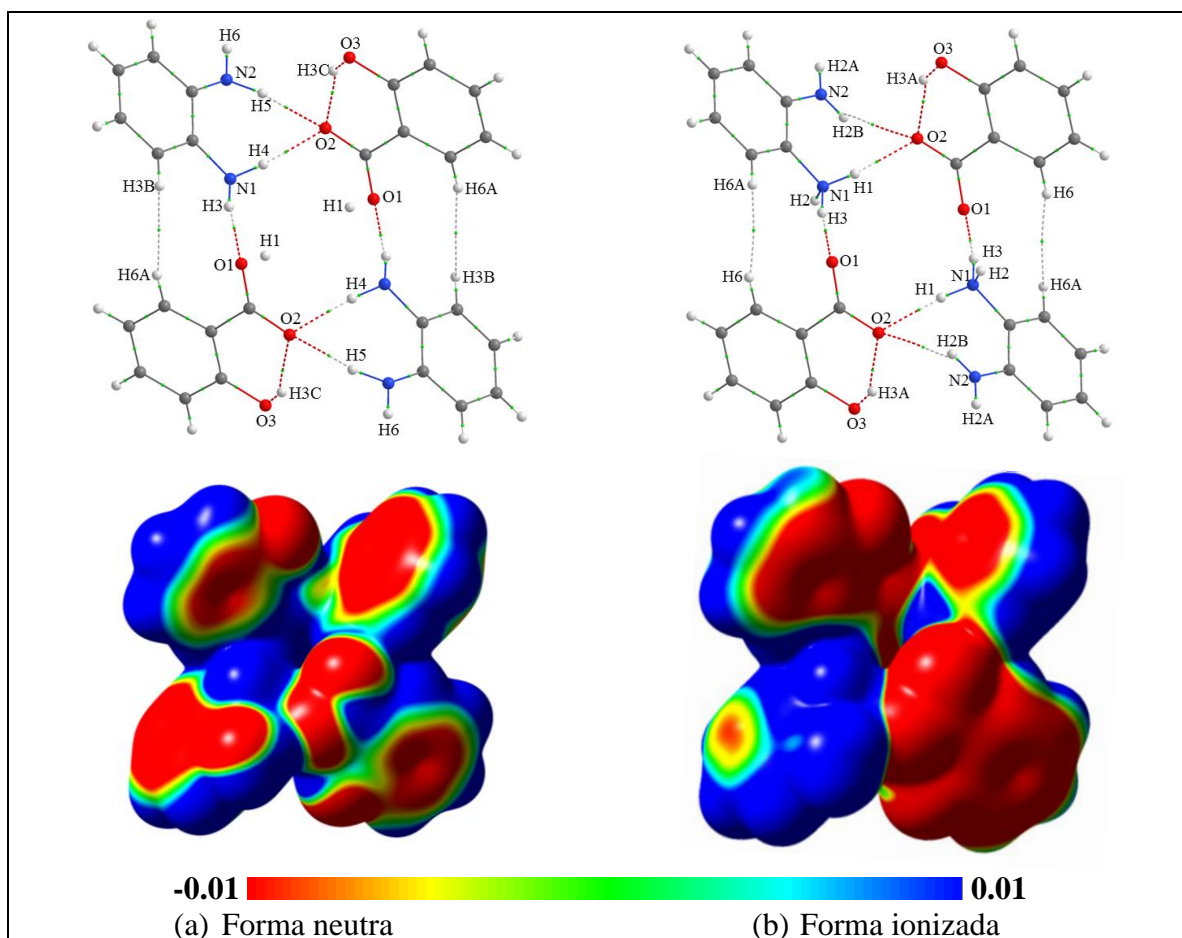


Aparentemente, os experimentos de titulação de RMN de ¹H poderiam ser considerados não muito úteis no auxílio da determinação dos mecanismos de cristalização para este cristal multicomponente, pois não foi possível detectar os sinais dos grupos OH do ácido carboxílico que está diretamente envolvido na ligação de hidrogênio do dímero principal.

Mesmo assim, os experimentos foram levados a diante e observou-se que os hidrogênios aromáticos são sensíveis a formação do dímero, sendo possível calcular as constantes de associação. Além disso, os experimentos detectam a pré-nucleação para a formação do cristal multicomponente.

Os experimentos de QTAIM também foram realizados para o cristal multicomponente AS...FEN. As coordenadas geométricas foram obtidas a partir dos dados de SCXRD sem relaxar a geometria (*single point*). Os resultados mostraram que existem quatro caminhos de ligação que ligam moléculas de AS a moléculas de FEN (Figura 66 e Figura S21 no SI). Essas interações formam um anel supramolecular de seis membros que exhibe a dinâmica do próton no cristal multicomponente. São fornecidas duas possibilidades para a dinâmica do hidrogênio, a forma de cristal neutro (Figura 66a e Tabela A3 no anexo) e na forma de sal (Figura 66b e Tabela A2 no anexo). Na estrutura do cristal neutro, o hidrogênio está próximo do oxigênio do grupo carboxilato, o que indica que o hidrogênio é partilhado pelo AS e pela 1,2-Fenilenodiamina num sistema neutro. Na estrutura de sal, o hidrogênio é compartilhado pela molécula de AS e 1,2-fenilenodiamona, mas está localizado mais próximo do nitrogênio do grupo amino e, portanto, é mais semelhante à estrutura do sal. O potencial eletrostático molecular (MEP) confirma esses resultados, pois indicou uma concentração de carga na forma de sal e uma distribuição de carga na forma neutra. Como esperado, na forma de sal é possível ver uma superfície eletrostática negativa concentrada no AS e uma superfície eletrostática negativa concentrada na FEN.

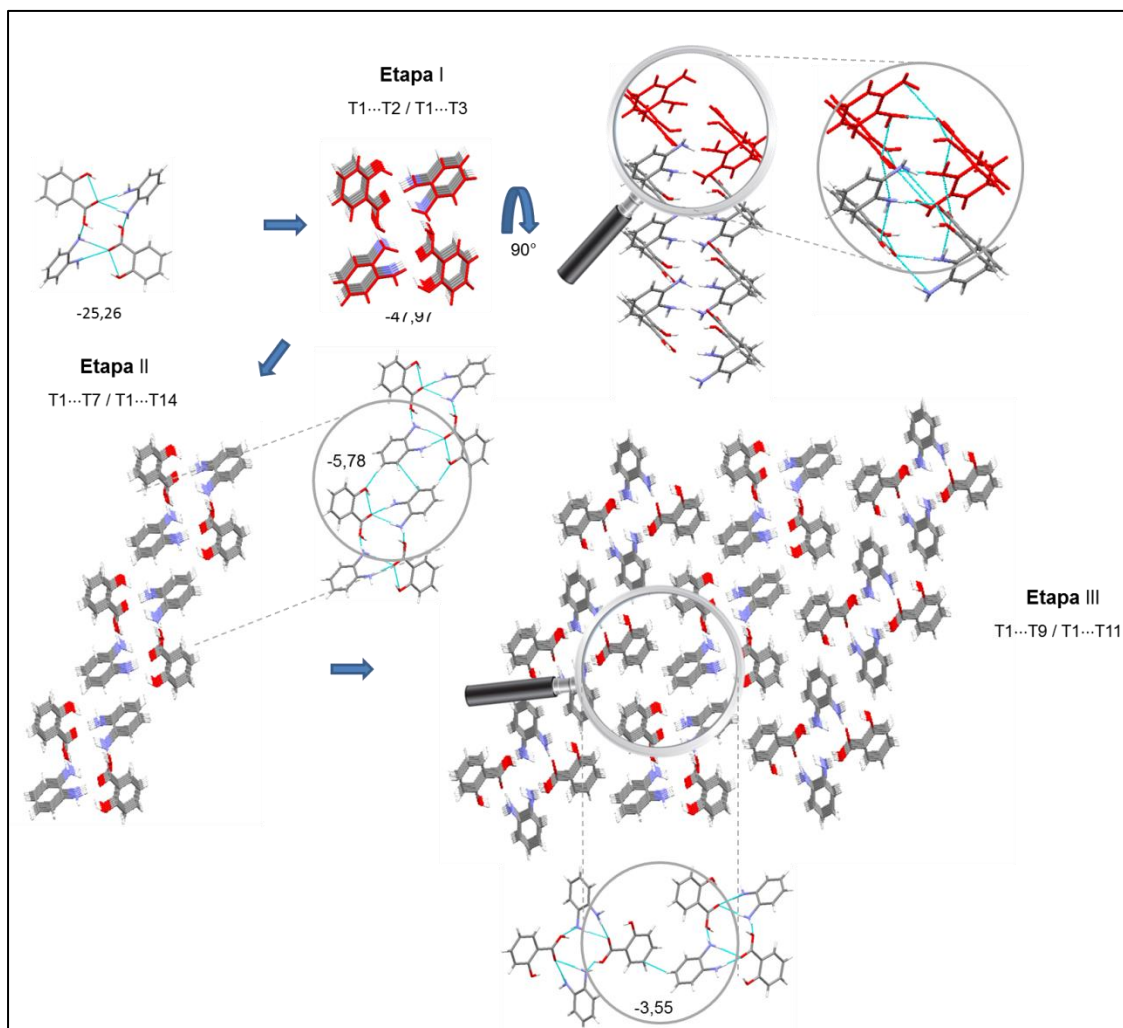
Figura 66 - QTAIM e MEP da forma neutra e carregada do cristal multicomponente AS...FEN.



A partir destes resultados pode-se propor o mecanismo de cristalização do cristal multicomponente AS...FEN. As interações mais importantes são as ligações de hidrogênio que levam a formação do tetrâmero cíclico (T1). Os tetrâmeros T1...T2 e T1...T3 irão se empilhar (ligações de hidrogênio O-H...N) com uma energia de estabilização de $-47,97 \text{ kcal mol}^{-1}$ estabelecendo o crescimento do cristal em uma direção (1D) (Etapa I).

A seguir esta fita 1D irá interagir com outra fita 1D pela interação entre os tetrâmeros T1...T7 e T1...T14 com uma energia de estabilização de $-5,78 \text{ kcal mol}^{-1}$ levando ao crescimento bidimensional (Etapa II) . Por fim, as interações representadas pelos tetrâmeros T1...T9 e T1...T11 formadas basicamente por interações C-H... π conectam esta duas fitas 2D, com uma energia de estabilização de $-3,55 \text{ kcal mol}^{-1}$ e resultam em uma estrutura cristalina 3D (Etapa III) para as AS...FEN, como pode ser visto na Figura 67.

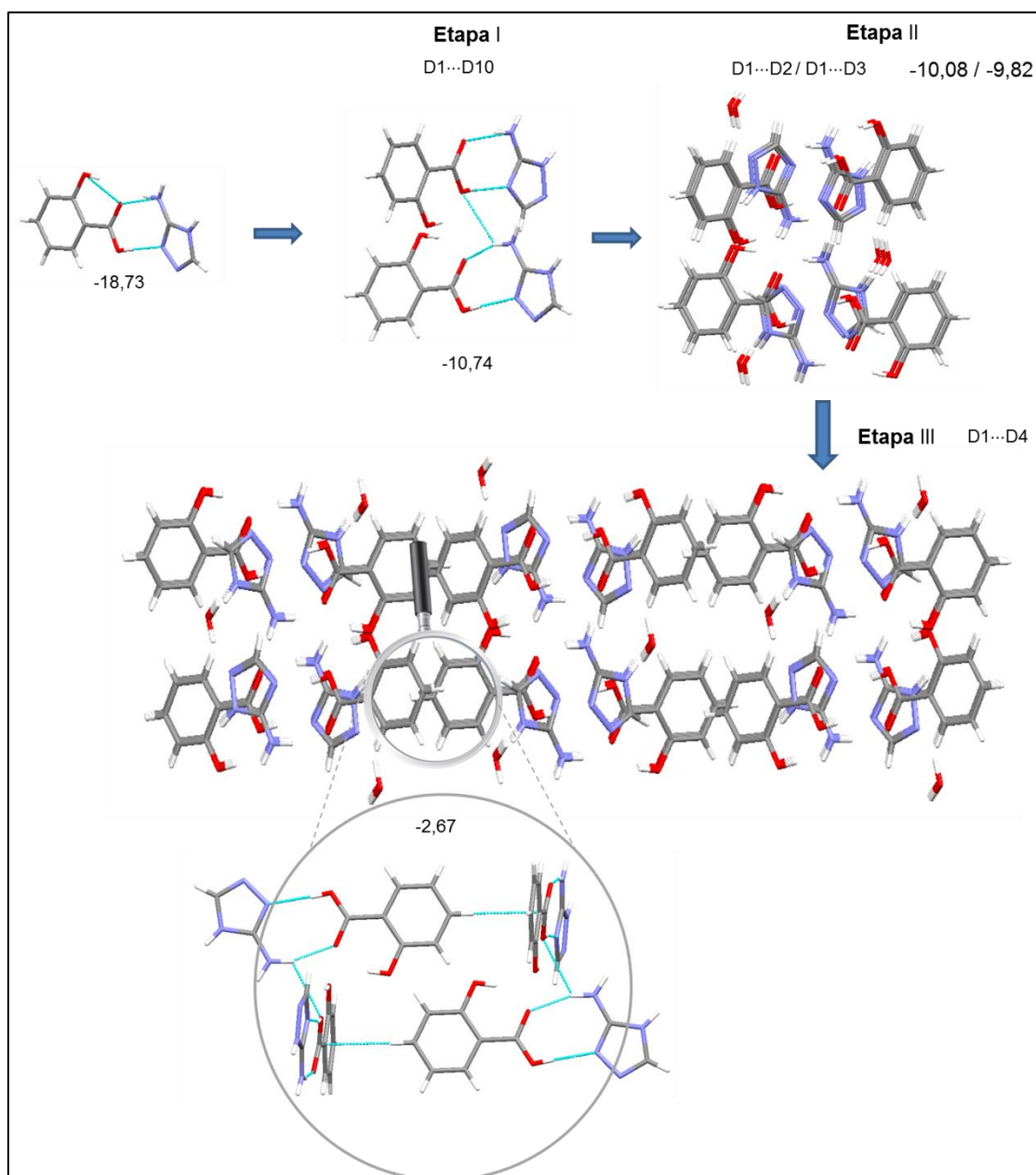
Figura 67 - Mecanismo de cristalização proposto para o cristal multicomponente AS...FEN.



O mecanismo de cristalização do cristal multicomponente AS...TRIA também ligações de hidrogênio como as interações mais energéticas que formam inicialmente um dímero cíclico de ligação de hidrogênio com uma interação de $-18,73$ kcal mol⁻¹. Este dímero interage com uma molécula de H₂O com uma energia de estabilização de $-4,44$ kcal mol⁻¹, e com outros dímeros representados por D1...D10 com uma energia de estabilização de $-10,74$ kcal mol⁻¹ estabelecendo o crescimento do cristal em uma direção (1D) (Etapa I). A seguir esta fita de dímeros (1D) irá interagir com outras fitas de dímeros(1D) interagindo acima e abaixo do D1 (D1...D2 e D1...D3) com uma energia de estabilização de $-10,08$ kcal mol⁻¹ e $9,82$ kcal mol⁻¹ estabelecendo o crescimento 2D (Etapa II). As fitas de dímeros formadas no arranjo 2D interagem entre si, por interações C-H...π com uma

energia de estabilização de $-2,67 \text{ kcal mol}^{-1}$ estabelecendo o crescimento 3D deste cristal (Etapa III), como pode ser visto na Figura 68.

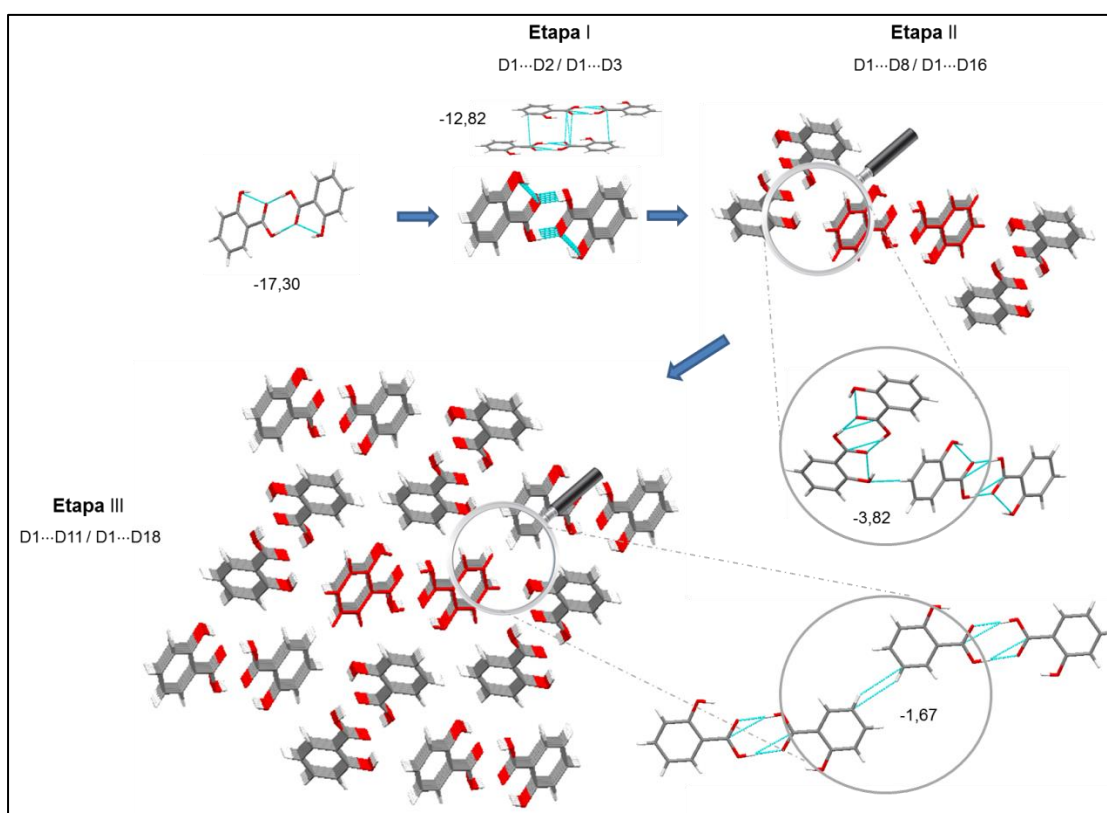
Figura 68 - Mecanismo de cristalização proposto para o cristal multicomponente AS...TRIA.



Para fins de comparação, os mecanismos de cristalização do AS e da 1,2-fenilenodiamina serão discutidos. No mecanismo de cristalização do AS, é proposto que a primeira etapa de cristalização do AS seja a formação do dímero cíclico de ligação de hidrogênio com uma energia de $-17,30 \text{ kcal mol}^{-1}$ formando D1. A seguir, as interações representadas pelos dímeros $D1 \cdots D2$ e $D1 \cdots D3$, dímeros esses, que estão acima e abaixo do plano do

dímero central D1 (empilhamento $\pi\cdots\pi$) apresentam uma energia de estabilização de $-12,82 \text{ kcal mol}^{-1}$ estabelecendo o crescimento do cristal em uma direção (1D) (Etapa I). Na sequência, esta fita de dímeros empilhados interage com outra fita de dímeros empilhados por as interações entre os dímeros D1...D8 e D1...D16 com uma energia de $-3,82 \text{ kcal mol}^{-1}$ formando uma rede 2D. Finalmente as mesmas fitas de dímeros interagem com outras fitas dímeras em outra direção por interações representadas por D1...D11 e D1...D18 com uma energia de estabilização de $-1,67 \text{ kcal mol}^{-1}$ que completam o crescimento tridimensional do cristal (Figura 69).

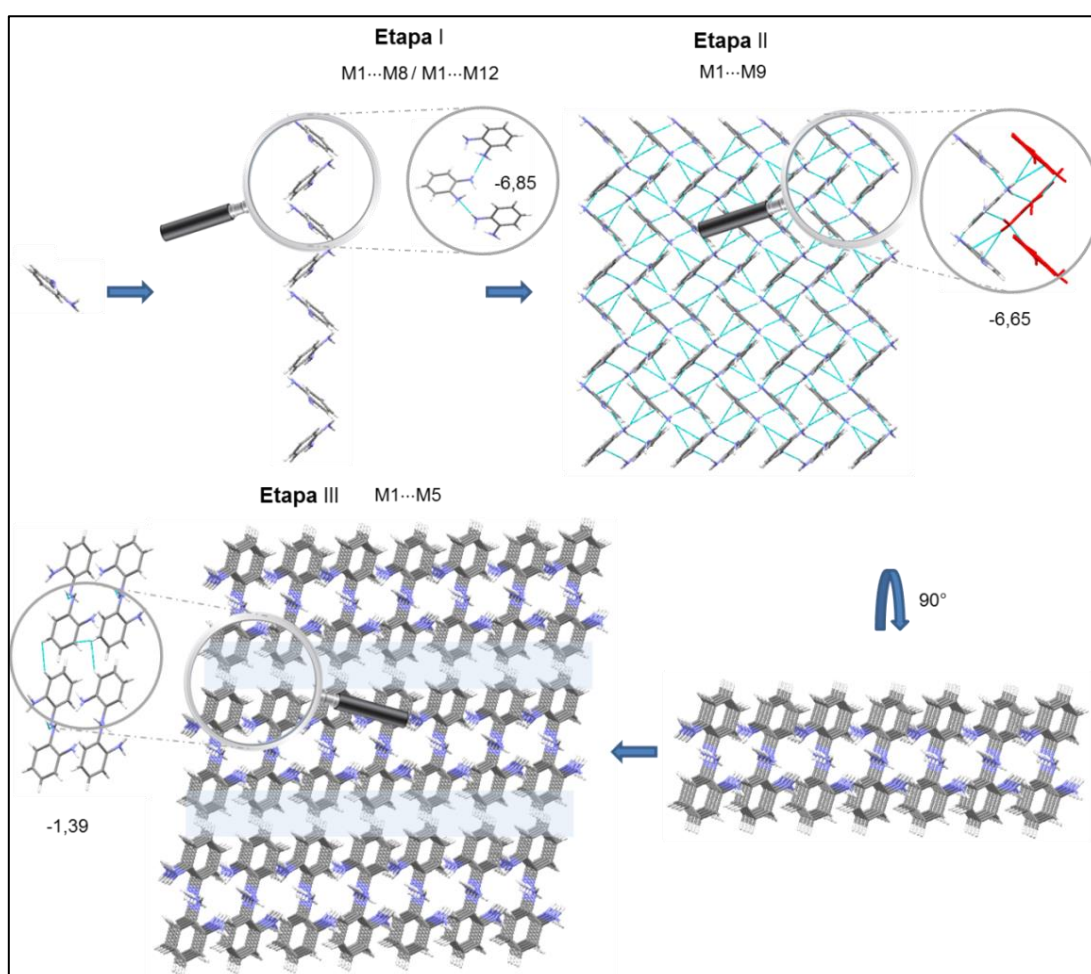
Figura 69 - Mecanismo de cristalização proposto para o AS.



Para a 1,2-fenilenodiamina, é importante lembrar que são conhecidos dois polimorfos. Mas é proposto que os dois polimorfos da FEN iniciem seu processo de cristalização da mesma forma, formando uma cadeia de ligação de hidrogênio $\text{N-H}\cdots\text{N}$ infinita e a interação dos dímeros M1...M8 e M1...M12 com $-6,85 \text{ kcal mol}^{-1}$ de energia de estabilização para o polimorfo I e M1...M8 e M1...M11 com $-6,77 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o polimorfo II. Essas cadeias se interconectam a partir de interações cíclicas $\text{N-H}\cdots\text{N}$ e $\text{C-H}\cdots\pi$ identificadas nos dímeros M1...M9 com $-6,65 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o polimorfo I;

M1...M8 com $6,25 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o polimorfo II estabelecendo o crescimento 2D. Por fim as interações da M1 com as moléculas acima e abaixo do plano representadas por M1...M5 com $-1,39 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o polimorfo I e M1...M6 com $-1,52 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o polimorfo II completam o crescimento para formar o cristal tridimensional. Na Figura 70, está representado o mecanismo de cristalização proposto para o polimorfo I. O mecanismo de cristalização proposto para o polimorfo II está mostrado no anexo, Figura A25.

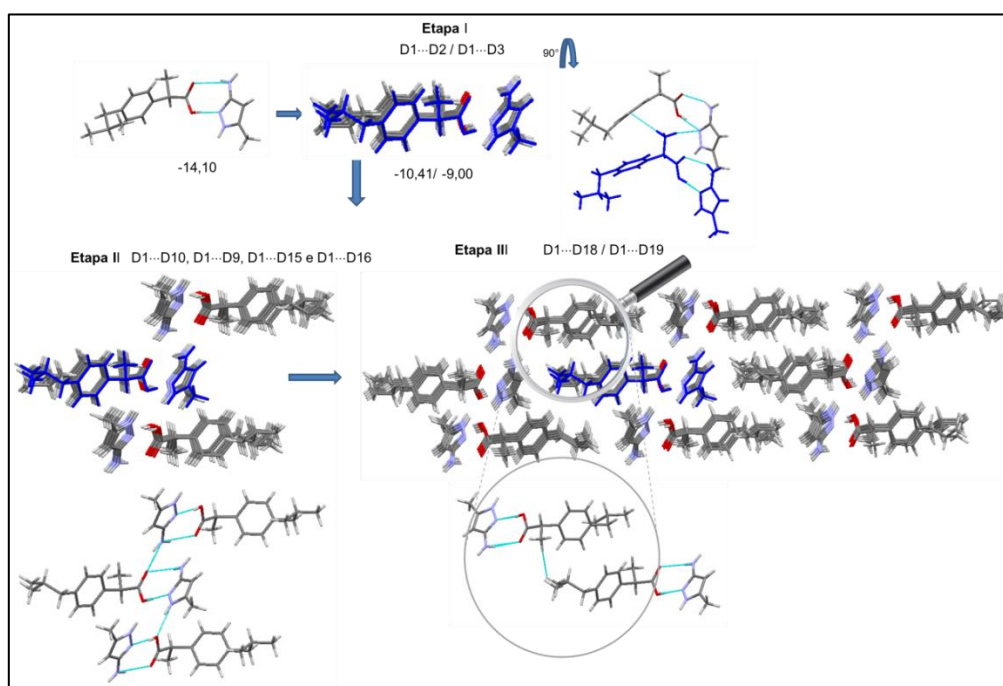
Figura 70 - Mecanismo de cristalização proposto para o polimorfo I a 1,2-fenilenodiamina.



4.3.2. Mecanismo de cristalização dos cristais multicomponentes derivados do Ibuprofeno

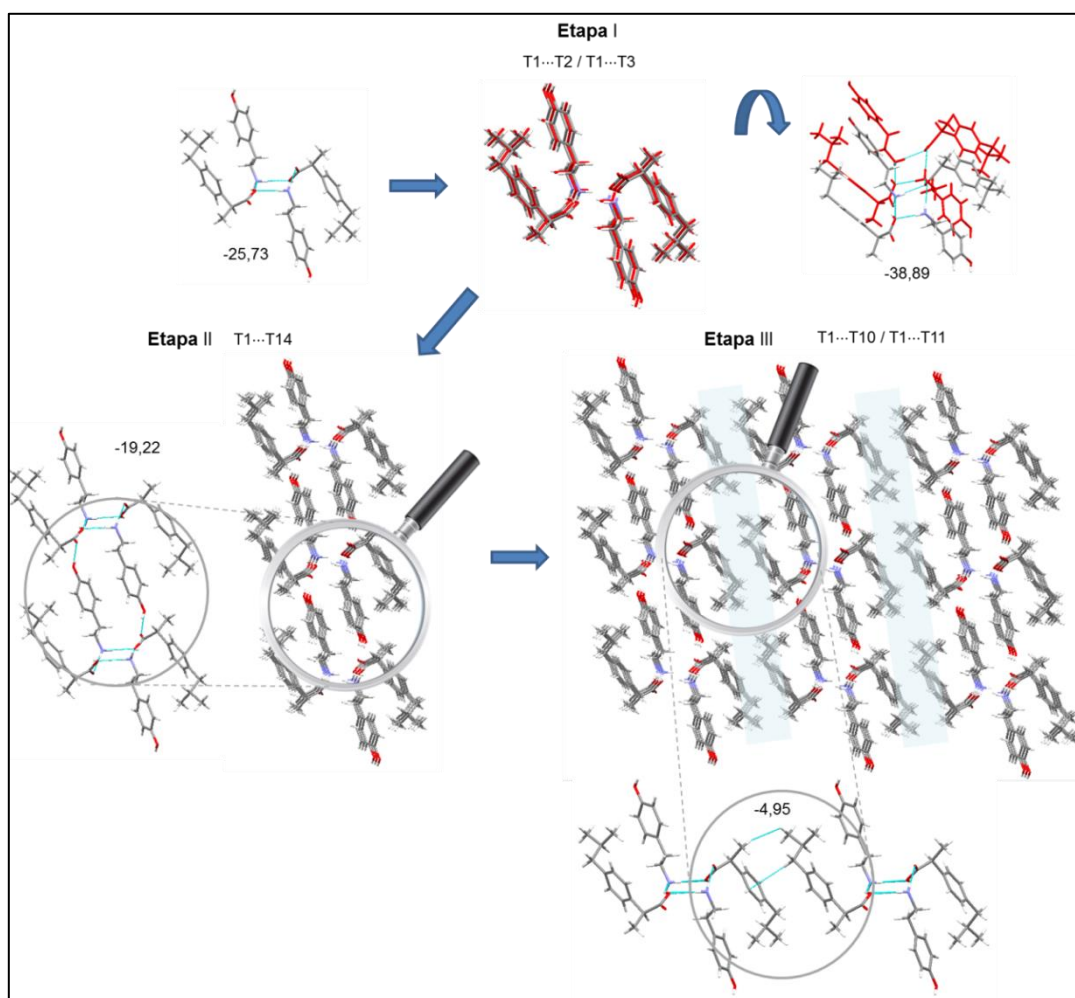
O Ibuprofeno interage com 3-amino-5-metilpirazol inicialmente formando um dímero cíclico de ligação de hidrogênio com uma energia de estabilização de $-14,10 \text{ kcal mol}^{-1} \pm 0,71$ (média para os quatro dímeros da unidade assimétrica). As iterações por empilhamento com os dímeros acima e abaixo do dímero central (D1) representadas pelas interações D1...D2 e D1...D3 com uma energia de estabilização de $-9,00 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-10,41 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente estabelecem o crescimento do cristal em uma direção (1D) (Etapa I). A seguir a fita de dímeros empilhados interage com outra fita de dímeros cíclicos por ligação de hidrogênio pela interação entre D1...D10, D1...D9, D1...D15 e D1...D16 com uma energia de estabilização de $-9,17 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-8,19 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-7,87 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-7,64 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente (médias para os quatro dímeros) formando uma rede 2D (Etapa II). Por fim, as mesmas fitas de dímeros cíclicos interagem com outras fitas de dímeros, porém agora em outra direção por outras interações mais fracas representadas pelos dímeros D1...D18 e D1...D19 com uma energia de $-6,48 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-4,09 \text{ kcal mol}^{-1}$ e também com uma grande área de contato completam a rede cristalina de 3D (Etapa III) (Figura 71).

Figura 71 - Mecanismo de cristalização para o cristal multicomponente IBU...PIR.



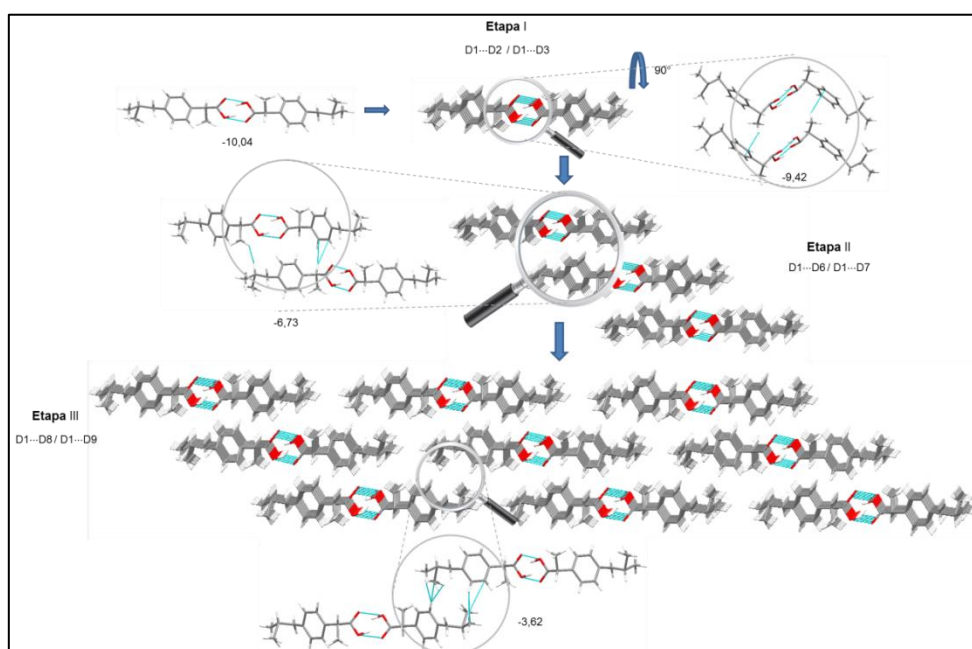
O cristal multicomponente IBU...TIR forma inicialmente um tetrâmero cíclico de ligação de hidrogênio com uma energia de $-25,73 \text{ kcal mol}^{-1}$. A primeira etapa desse mecanismo de cristalização é o empilhamento dos tetrâmeros acima e abaixo do tetrâmero T1 representado por T1...T2 e T1...T3 e uma energia de aproximadamente 80 kcal mol^{-1} formando uma fita de tetrâmeros (Etapa I). Esta fita de tetrâmeros empilhados interage com outra fita de tetrâmeros pelas interações representadas por T1...T14 e T1...T6 com uma energia de estabilização de $-19,22 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-18,53 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente estabelecendo o crescimento 2D (Etapa II). Por fim, a última etapa da cristalização ocorre devido às interações C-H... π entre o grupo isobutil de uma molécula de ibuprofeno e o grupo fenila da molécula de ibuprofeno vizinha, os tetrâmeros T1...T10, T1...T11 e T1...T18 e T1...T19, representam essa interação, que apresenta uma energia de estabilização de $-4,95 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $4,62 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente (Figura 72).

Figura 72 - Mecanismo de cristalização para o cristal multicomponente IBU...TIR.



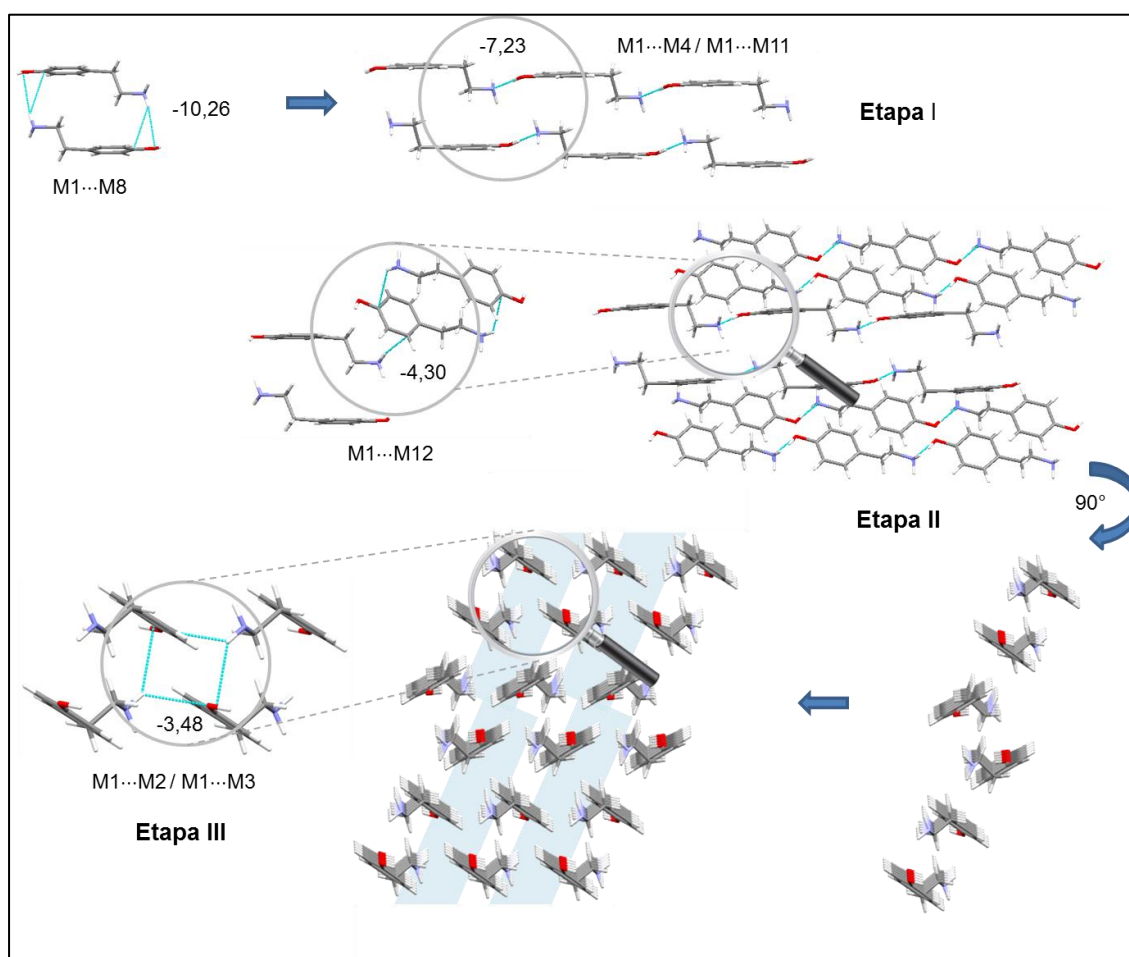
O início do crescimento para os cristais de *rac*-Ibuprofeno, formas I e II apresentam a mesma interação: formação do dímero cíclico de ligação de hidrogênio O-H...O (dímero M1...M9 com $-17,42 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a forma I, M1...M10 com $-10,04 \text{ kcal mol}^{-1}$ para a forma II). Essas interações dão origem ao dímero D1. O crescimento dos polimorfos I e II seguem para a formação de um empilhamento de dímeros, representados pelos dímeros D1...D2 e D1...D3, que representam os dímeros que estão acima e abaixo do plano do dímero central (Etapa I). Na sequência, a forma I apresenta uma interação C-H... π , representada pelos dímeros D1...D9 e D1...D10 com uma energia de $-8,64 \text{ kcal mol}^{-1}$ concluindo o crescimento 2D do cristal (Etapa II) no polimorfo II as interações representadas pelos dímeros D1...D6 e D1...D7 com uma energia de interação de $-6,73 \text{ kcal mol}^{-1}$ completam o crescimento 2D (Etapa II). As interações representadas pelos dímeros D1...D6 e D1...D15 que apresentam uma energia de $-3,02 \text{ kcal mol}^{-1}$ completam a rede tridimensional para o polimorfo I (Etapa III). No polimorfo II as interações representadas pelos dímeros D1...D8 e D1...D9 com uma energia de interação de $-3,62 \text{ kcal mol}^{-1}$ completam o crescimento 3D do cristal (Etapa III). Os dois polimorfos apresentam o mesmo mecanismo de cristalização e diferem apenas na conformação, caracterizando o polimorfismo conformacional da molécula de *rac*-ibuprofeno. A representação para o polimorfo II está na Figura 73, para o polimorfo I encontra-se no Anexo, Figura A26.

Figura 73 - Mecanismo de cristalização para o *rac*-Ibuprofeno, polimorfo II.



A tiramina inicia o processo de crescimento do cristal com a formação da ligação de hidrogênio N-H...O formando o dímero M1...M8 com $-10,26$ kcal mol⁻¹, esse dímero interage com outros dímeros idênticos formando uma fita unidimensional pelos dímeros M1...M4 e M1...M11 com $-7,23$ kcal mol⁻¹ de energia de estabilização (Etapa I). A seguir, essas fitas se conectam com outras fitas idênticas a partir de interações N-H... π (M1...M12 com $-4,30$ kcal mol⁻¹ de energia de estabilização) levando ao crescimento 2D (Etapa II). As interações entre os dímeros M1...M2 e M1...M3 com uma energia de estabilização de $-3,48$ kcal mol⁻¹ completam o crescimento do cristal (Etapa III) (Figura 74).

Figura 74 - Mecanismo de cristalização para o coformador TIR.

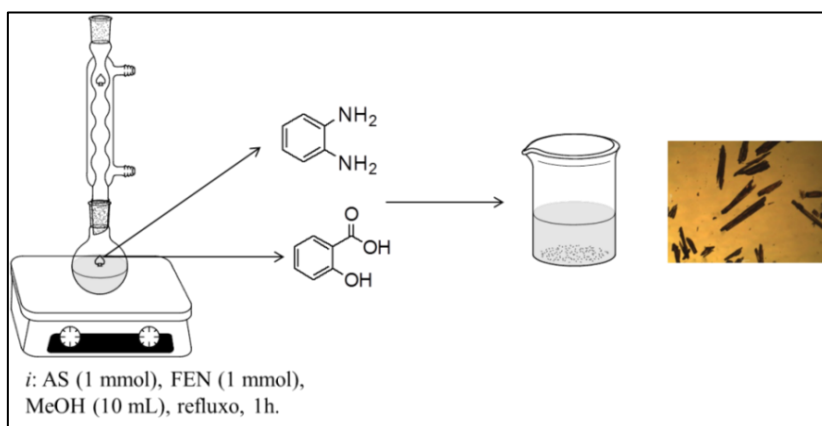


5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. SÍNTESE DOS CRISTAIS MULTICOMPONENTES

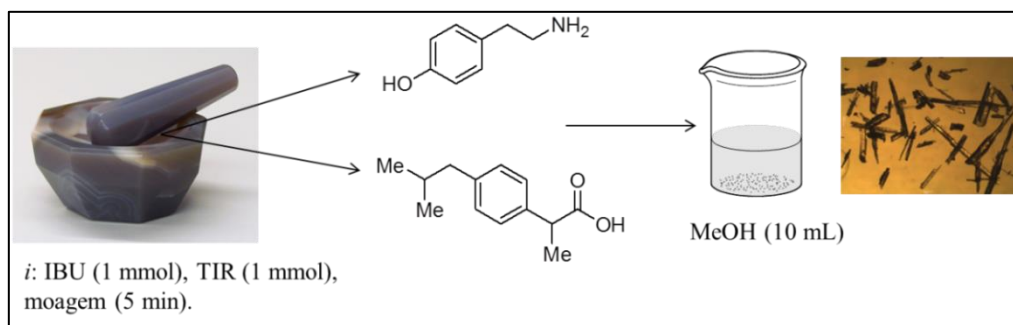
Os cristais multicomponentes AS...FEN, AS...TRIA e IBU...PIR foram obtidos a partir da reação equimolar de cada componente em metanol (10 mL). Os sólidos foram solubilizados individualmente e transferidos para um balão reacional. Cada solução foi mantida sob refluxo por 1 hora. Posteriormente foram transferidas para um béquer onde foram mantidas na temperatura de 25 °C até a formação dos cristais. A Figura 75 demonstra o esquema de preparação do cristal multicomponente AS...FEN.

Figura 75 - Representação da cristalização para AS...FEN.



O cristal multicomponente IBU...TIR foi obtido a partir da moagem, utilizando gral e pistilo dos dois componentes em quantidades equimolares. Após cinco minutos de moagem, o sólido foi solubilizado em metanol (10 mL), transferido para um béquer e mantido na temperatura de 25 °C até a formação dos cristais (Figura 76).

Figura 76 - Representação da cristalização para IBU...TIR.



5.1.1. Procedimento para síntese dos cristais multicomponentes a partir da técnica LAG

As reações foram realizadas em um moinho de bolas do tipo planetário Retsch PM 100, utilizando um frasco de moagem com 25 mL, 3 esferas de ágata com diâmetros entre 5 - 15 mm, 650 rpm, 20 min e 50 μ L de solvente (metanol).

5.2. CARACTERIZAÇÃO DOS CRISTAIS MULTICOMPONENTES

5.2.1. Microscópio estereoscópio

As imagens de microscopia foram adquiridas em um Microscópio estereoscópico trinocular modelo Q7714ZT com aumento total de 40X, com imagem tridimensional e iluminação incidente e transmitida, equipado com câmara Digitais de Vídeo Motic modelo Q715CVD.

5.2.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As transições de fase, incluindo a determinação do ponto de fusão foram estudadas por Calorimetria Diferencial de Varredura de Temperatura Modulada (MTDSC, do Inglês, *Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry*) em um equipamento DSC Q2000 (TA Instruments, USA) com opção MTDSC, equipado com acessório de refrigeração RCS e como gás de purga N_2 (50 ml.min⁻¹). As faixas de temperatura das análises de DSC variaram para cada composto: AS: -80 – 190 °C; TRIA: -80 – 180 °C; AS...TRIA: -80 – 180 °C; FEN: -80 – 150 °C; AS...FEN: -80 – 200 °C; IBU: -80 a 100 °C; TIR: -80 – 200 °C; IBU...TIR: -80 – 170 °C; PIR: -80 – 160 °C; IBU...PIR: -80 – 180 °C. A taxa de aquecimento utilizada foi 5 e 10 °C·min⁻¹; O instrumento foi inicialmente calibrado no modo DSC padrão, com Índio (99,99%). As massas das panelas e tampas da referência e amostras pesaram cerca de $51 \pm 0,02$ mg. As amostras foram fechadas em panelas de alumínio com tampas. As massas das amostras foram pesadas em uma balança Sartorius (M500P) com uma precisão de ($\pm 0,001$ mg). Os dados foram tratados utilizando o Software TA Universal Analysis 2000, versão 4.5 (TA Instruments Inc., USA).

5.2.3. Espectroscopia de Infravermelho

A análise de espectroscopia no infravermelho de todos os compostos sintetizados foi realizada em um equipamento Bruker Tensor-27 Sample Compartment RT- DLa-TGS, que abrange uma janela espectral de 4000 - 400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} , localizado no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria. Os espectros de infravermelho foram registrados, utilizando-se os compostos na forma de pastilhas sólida, na razão de 100 mg de brometo de potássio para 2 mg da amostra.

5.2.4. Difração de Raios-X em pó

Os padrões de difração de raios-x foram obtidos em um difratômetro de pó Bruker D5005 conectado a um goniômetro. Radiação monocromatizada de $\text{Cu-K}\alpha$ ($\lambda=1,5418\text{nm}$) por um cristal de grafite foi utilizada. Padrões foram coletados no modo de varredura com um passo de 0,01 e contagem de tempo de 0,5 s no intervalo angular de 2° a 40° com configuração $\theta - 2\theta$. O pó foi pressionado manualmente dentro do porta amostras. Todos os espectros foram recolhidos em ar à temperatura ambiente.

5.2.5. Difração de raios-X de monocristal

A análise de difração de Raios-X do monocristal AS...FEN, AS...TRIA e IBU...TIR foi realizada em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). A solução e o refinamento das estruturas foram realizados utilizando o pacote de programas SHELX97 [Sheldrick, 1997]. A medida de difração de raios-X do cristal multicomponente IBU...TIR foi realizada em um difratômetro Bruker D8 VENTURE com detector PHOTON II CPAD, dotado de um monocromatizador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Sistema cristalino e grupos espaciais foram determinados baseados no conjunto de dados e imagens do espaço recíproco. A solução da estrutura molecular foi resultante da aplicação dos métodos diretos usando o programa SHELXS-97 [Sheldrick, 1997] utilizando a interface WINGX [Farrugia, 1999].

Os átomos de hidrogênio H3, H4, H5 e H6 (AS...FEN, Figura 73a); H81, H81A, H82, H82A, H1W e H2W (AS...TRIA, Figura 73b); H1N e H2N (IBU...TIR, Figura 74b)

foram localizados no mapa de Fourier diferença e refinados isotropicamente. Todos os outros átomos de hidrogênio foram incluídos no modelo de posições geometricamente calculadas e refinados usando o modelo rígido. As projeções moleculares com a numeração dos átomos para todos os cristais multicomponentes sintetizados nesse trabalho são apresentadas nas Figuras 77 e 78.

Figura 77 - Projeção molecular para o cristal multicomponente AS...FEN (a) e AS...TRIA (b). Elipsóides térmicas representadas em 50% de probabilidade.

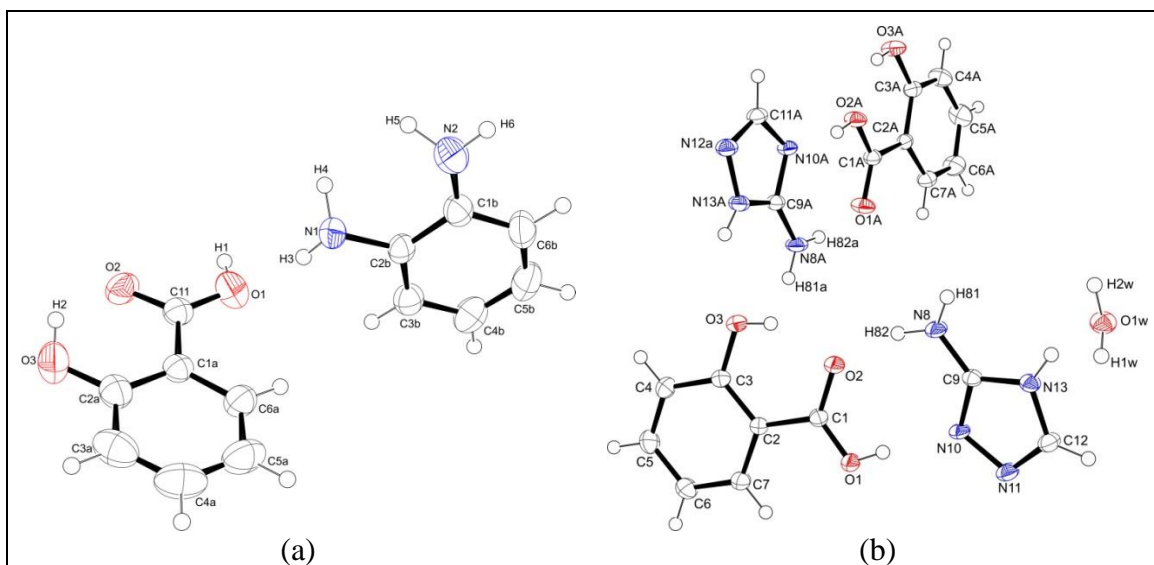
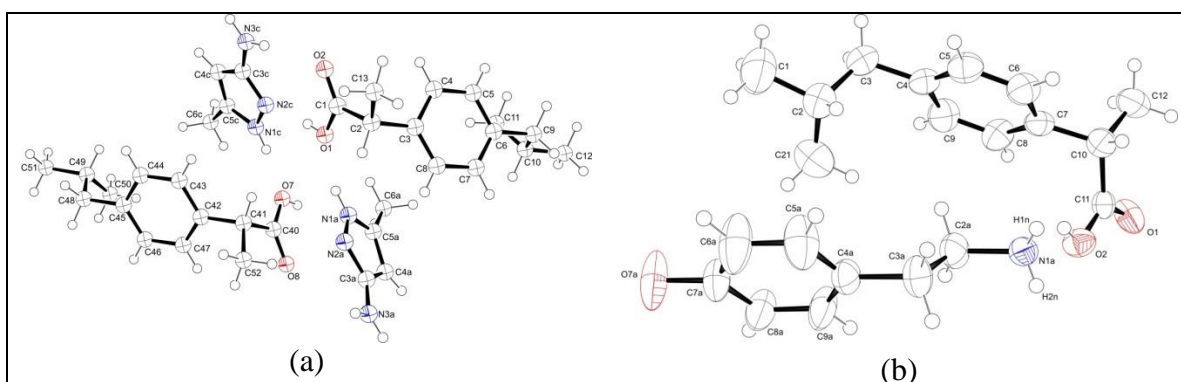


Figura 78 - (a) Projeção molecular para o cristal multicomponente IBU...PIR. Elipsóides térmicas representadas em 50% de probabilidade. Quatro moléculas foram ocultadas para melhor visualização. (b) Projeção molecular para o cristal multicomponente IBU...TIR. Elipsóides térmicas representadas em 50% de probabilidade.



5.2.6. Poliedro Voronoi-Dirichlet (PVD)

A análise do NCM utilizando o poliedro de Voronoi-Dirichlet foram realizadas através do pacote de programas TOPOS® [Blatov e Shevchenko].

5.2.7. Cálculos de mecânica quântica

A energia do cluster supramolecular dos cristais multicomponentes foram determinadas utilizando o programa MOPAC [MOPAC2016], no método PM6-D3H4X [Brandenburg, 2012], e coordenadas geométricas a partir dos dados de SCXRD sem otimização (*single point*).

5.2.8. Constantes de associação obtidas por espectroscopia de RMN ¹H

Experimentos de diluição em RMN ¹H foram realizados preparando diferentes diluições de cada composto em uma concentração conhecida, ácido salicílico e 1,2-Fenilenodiamina (0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,031; 0,015; 0,007; 0,0039 e 0,0019 M). Um experimento de titulação foi realizado mantendo a concentração do AS constante e adicionando FEN em diferentes concentrações (0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,031; 0,015; 0,007 e 0,0039 M). Os espectros de RMN ¹H foram registrados para cada concentração. Todos os espectros de RMN foram registrados utilizando um equipamento Bruker Avance III, 600 MHz (¹H em 600,168 MHz). As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm e o espectro ¹H foi realizado em 25 °C (resolução digital de ±0.01 ppm) em CDCl₃ usando TMS como referência interna.

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho dois cocristais derivados do ácido salicílico (AS...FEN e AS...TRIA) e dois cocristais derivados do ibuprofeno (IBU...PIR e IBU...TIR) foram cristalizados e caracterizados por difração de raios-X de monocristal. Os sistemas multicomponentes sintetizados apresentaram características semelhantes. Quando na presença de heterociclos (TRIA, PIR), tanto AS como IBU formaram dímeros cíclicos. No entanto, quando funções amina estavam presentes, tanto aminas derivadas de compostos aromáticos (FEN) quanto aminas derivadas de compostos alifáticos (TIR) ocorreu à formação de um tetrâmero.

A abordagem do cluster supramolecular, inicialmente realizada para cada molécula presente na unidade assimétrica dos cristais multicomponentes, demonstrou que qualquer molécula presente na unidade assimétrica pode ser utilizada para compreender o sistema cristalino a partir do cluster supramolecular, que representará a formação do cristal considerando aspectos topológicos e energéticos.

Quando os dímeros ou tetrâmeros iniciais formados por ligações de hidrogênio foram utilizados como unidade central do cluster supramolecular foi possível observar o efeito da topologia no empacotamento cristalino. Assim, quanto maior a área de contato, maior a energia de interação, com base nisso, os dímeros (ou tetrâmeros) que estão acima e abaixo do plano da unidade central e, portanto, apresentam a maior superfície de contato, foram os que apresentaram a maior energia interação.

A partir da hierarquia das energias de interação para cada cristal mono e multicomponente, foi proposto o mecanismo de cristalização. Assim, o mecanismo inicia pelos dímeros que apresentam maior energia de estabilização. Dessa forma, a primeira hierarquia já diferencia os cristais mono e multicomponentes, pois contemplam a ligação de hidrogênio formada pelos coformadores.

7. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Tendo em vista que uma das aplicações mais desejadas para o estudo de cristais multicomponentes é a possibilidade de melhorar as propriedades físico-químicas e farmacológicas, sugere-se:

- Avaliar as propriedades físico-químicas (solubilidade, log P, dissolução).
- Avaliar as propriedades farmacológicas (atividades anti-inflamatória e antimicrobiana) dos novos cristais multicomponentes sintetizados nesse trabalho.

No âmbito dos estudos estruturais realizados até o momento, sugere-se como continuidade:

- Realizar os estudos de determinação de constantes de heteroassociação e homoassociação por RMN para cristais multicomponentes AS...TRIA, IBU...PIR e IBU...TIR.
- Determinar os índices de similaridade geométrica topológica e energética dos cristais multicomponentes derivados do ácido salicílico (AS...FEN comparando com AS...TRIA) e dos cristais multicomponentes derivados do ibuprofeno (IBU...PIR comparando com IBU...TIR).
- Determinar os índices de similaridade geométrica, topológica e energética dos cristais multicomponentes em comparação aos cristais monocomponentes (AS...FEN comparando ao AS e AS...FEN comparando a FEN; AS...TRIA comparando ao AS; IBU...PIR comparando com os polimorfos I e II do *rac*-Ibuprofeno; IBU...TIR comparando com os polimorfos I e II do *rac*-Ibuprofeno).

8. REFERÊNCIAS

- A. Troisi, G. Orlandi, J. E. Anthony, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 5024.
- A. A. Freer, J. M. Bunyan, N. Shankland, D. B. Sheen; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 1993, **49**, 1378.
- A. A. S. Alves, Dissertação de mestrado, Universidade de Coimbra, 2012.
- A. Agnieszka Czapik, and M. Gdaniec, *Acta Cryst.*, 2010, **C66**, o198. REFCODE BAGFIY01
- A. D. Bond, *CrystEngComm*, 2007, **9**, 833.
- A. Dey, M. T. Kirchner, V. R. Vangala, G. R. Desiraju, R. Mondal, J. A. K. Howard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 10545.
- A. I. Kitaigorodskii, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, 1973.
- A. Jain, G. Yang, S. H. Yalkowsky, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004, **43**, 7618–7621.
- A. Jain, S. H. J. Yalkowsky, *Pharm. Sci.* 2006, **95**, 2562.
- A. Jouyban, V. Panahi-Azar, F. Khonsari, *J. Mol. Liq.* 2011, **160**, 14.
- A. Kovac, Z. Varga, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 710.
- A. Lemmerer, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 2465.
- A. Lemmerer, S. A. Bourne, M. R. Caira, J. Cotton, U. Hendricks, L. C. Peinke, L. Trollope, *CrystEngComm*, 2010, **12**, 3634.
- A. Mukherjee, *Cryst. Growth Des.*, 2015, **15**, 3076.
- A. N. Sokolov, T. Friscic, L. R. MacGillivray, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **35**, 3523.
- A. O. Surov, A. N. Manin, A. P. Voronin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich, M. V. Vener, *Cryst. Growth Des.* Just Accepted, DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00019.
- A. R. Katritzky, R. Jain, A. Lomaka, R. Petrukhin, U. Maran, M. Karelson, *Cryst. Growth Des.* 2001, **1**, 261.
- A. Spitaleri, C. A. Hunter, J. F. McCabe, M. J. Packer, S. L. Cockroft, *CrystEngComm*, 2004, **6**, 489.
- A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Cryst. Growth Des.*, 2005, **5**, 1013.
- B. Chattopadhyay, S. Ghosh, S. Mondal, M. Mukherjee, A. K. Mukherjee, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 837.
- B. H. Magali, L. P. Matthew, A. S. Lisa, L. M. Sherry, A. Vetter, G. Hector, et al. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007, **67**, 112.
- B. Jagoda-Cwiklik, P. Slavcek, D. Nolting, B. Winter, P. Jungwirth, *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**, 7355.
- B. Jagoda-Cwiklik, P. Slavcek, L. Cwiklik, D. Nolting, B. Winter, P. Jungwirth, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 3499.
- C. A. Hunter, J. F. McCabe and A. Spitaleri, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 7115.
- C. C. Seaton, A. Parkin, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 1502.
- C. López, R. M. Claramunt, M. A. García, E. Pinilla, M. R. Torres, I. Alkorta, J. Elguero, *Cryst. Growth Des.*, 2007, **7**, 1176.
- C. P. Frizzo, A. Z. Tier, I. M. Gindri, A. R. Meyer, G. Black, A. L. Belladonna, M. A. P. Martins, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 4325.
- C. P. Frizzo, C. R. Bender, A. Z. Tier, I. M. Gindri, P. R. S. Salbego, A. R. Meyer, M. A. P. Martins, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 2996.
- C. Stalhandske, *Cryst. Struct. Commun.*, 1981, **10**, 1081. REFCODE BAGFIY
- C. Wales, L. H. Thomas, C. C. Wilson *Experimental Crystal Structure Determination*, 2012, DOI: 10.5517/ccywpp5
- ConQuest versão 1.17, I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson and R. Taylor, *Acta Cryst.*, 2002, **B58**, 389.

- Callear S. K. Preparation, characterization and structural analysis of salts and co-crystals of organic compounds. University of Southampton, School of Chemistry, PhD Thesis, 2008, 253pp. <http://eprints.soton.ac.uk/51224>.
- D. Chopra, V. Thiruvengadam, S. G. Manjunath, T. N. G. Row, *Cryst. Growth Des.*, 2007, **7**, 868.
- D. E. Lynch Experimental Crystal Structure Determination, 2009, DOI: 10.5517/ccs2xzq
- D. Guo, R. P. Sijbesma, H. Zuilhof, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3667.
- D. J. Berry, C. C. Seaton, W. Clegg, R. W. Harrington, S. J. Coles, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, R. Storey, W. Jones, T. Friscic and N. Blagden, *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8**, 1697.
- D. Nolting, N. Ottosson, M. Faubel, I. V. Hertel, B. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 8150.
- D. Setyawan, R. Sari, H. Yusuf, R. Primaharinastiti, *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2014**, *7*, 62.
- D. Sivanesan, I. Sumathi, W. J. Welsh, *Chem. Phys. Lett.*, 2003, **367**, 351.
- D.-K. Bucar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, L. R. MacGillivray, G. G. Z. Zhang, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 1932.
- E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2003, **42**, 1210.
- E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.*, 2011, **83**, 1637.
- E. Bartoszak-Adamska, Z. Dega-Szafran, M. Krociak, M. Jaskolski, M. Szafran, *J. Molec. Struct.*, 2009, **920**, 68.
- E. Grothe, H. Meeke, E. Vlieg, J. H. ter Horst, R. de Gelder, *Cryst. Growth Des.*, 2016, **16**, 3237.
- E. Lu, N. Rodríguez-Hornedo, R. Suryanarayanan, *CrystEngComm*, 2008, **10**, 665.
- E. Nahua, E. Kolehmainen, M. Nissinen, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 6531.
- E. V. Peresypkina, V. A. Blatov, *Acta Cryst. B*, 2000, **56**, 1035.
- E. V. Peresypkina, V. A. Blatov, *Acta Cryst. B*, 2000, **56**, 501.
- E. V. Peresypkina, V. A. Blatov, *J. Mol. Struct. Theochem.*, 1999, **498**, 225.
- E. Zaini, Y. C. Sumirtapura, S. N. Soewandhi, A. Halim, H. Uekusa, K. Fujii, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2010, **3**, 26.
- F. A. Settle, *Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry*, Prentice-Hall, Nova Jérsea, 1997.
- F. Di Salvo, B. Camargo, Y. Garcia, F. Teixidor, C. Vinas, J. G. Planas, M. E. Light, M. B. Hursthouse, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 5788.
- F. L. F. Soares e R. L. Carneiro, *Cryst. Growth Des.*, 2013, **13**, 1510.
- F. Peral, e E. Gallego, *J. Mol. Struct.*, 1997, **415**, 187.
- Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos – FISPQ, NBR 14725-4:2014.
- G. Bolla, P. Sanphui, A. Nangia, Experimental Crystal Structure Determination, 2013, DOI: 10.5517/cc10483j
- G. Geisslinger, K. P. Stock, G. L. Bach, D. Loew, K. Brune, *Agents Act.* **1989**, *27*, 3.
- G. M. Espallargas, F. Zordan, L. A. Marín, H. Adams, K. Shankland, J. van de Streek and L. Brammer, *Chem. – Eur. J.*, 2009, **15**, 7554.
- G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem.*, 1971, **27**, 647.
- G. M. Sheldrick, SHELX-97, University of Goettingen, Germany, 1997.
- G. P. Stahly, *Cryst. Growth Des.*, 2007, **7**, 1007.
- G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, **46**, 8342.
- G. R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, *34*, 2311.

- G. R. Desiraju, *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, 1989.
- G. R. Desiraju, *CrystEngComm*, 2003, **5**, 466.
- G. R. Desiraju, *Curr. Sci.*, 2005, **88**, 374.
- G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 9952.
- G. Springuel, K. Robeyns, B. Norberg, J. Wouters, T. Leyssens, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 3996.
- Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-crystals; U.S. FDA: Silver Spring, MD, 2011.
- H. C. S. Chan, G. R. Woollam, T. M. Wagner, M. U. Schmidt, R. A. Lewis, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 4365.
- H. M. A. Rietveld, *J Appl. Cryst.* 1969, **2**, 65.
- I. C. B. Martins, M. Sardo, S. M. Santos, A. Fernandes, A. Antunes, V. André, L. Mafra, M. T. Duarte, *Cryst. Growth Des.*, 2016, **16**, 154.
- I. M. Gindri, C. P. Frizzo, C. R. Bender, A. Z. Tier, M. A. P. Martins, M. A. Villetti, G. Machado, L. C. Rodriguez, D. C. Rodrigues *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2014, **6**, 11536.
- I. M. Gindri, D. A. Siddiqui, C. P. Frizzo, M. A. P. Martins, D.C. Rodrigues, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, **7**, 27421.
- I. Miroshny, S. Mirza, N. Sandler, *Expert Opin. Drug. Delivery* 2009, **6**, 333.
- I.-N. Hsu e R. W. Gellert, *J. Cryst. Spectrosc.*, 1983, **13**, 43.
- J. A. McMahon, B. Moulton, R. D. B. Walsh, N. Rodriguez-Hornedo, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2003, **3**, 909.
- J. A. McMahon, J. A. Bis, P. Vishweshwar, T. R. Shattock, O. L. McLaughlin, M. J. Zaworotko, *Z. Kristallogr.*, 2005, **220**, 340.
- J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, **44**, 1766.
- J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5873.
- J. D. Dunitz, *CrystEngComm*, 2003, **5**, 506.
- J. D. Wuest, *Chem. Commun.*, 2005, 5830.
- J. Emsley, N. M. Reza, R. Kuroda, *J. Cryst. Spectrosc.*, 1986, **16**, 57.
- J. F. Remenar, S. L. Morissette, M. L. Peterson, B. Moulton, J. M. MacPhee, H. Guzman, O. Almarsson *J. Am. Chem. Soc.* 2003; **125**, 8456.
- J. H. Kim, S. M. Hubig, S. V. Lindeman and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 87.
- J. Kastelic, N. Lah, D. Kikelj, I. Leban, *Acta Crystallogr. C.*, 2011, **67**, o370.
- J. Lu, S. Rohani, *Org. Process Res. Dev.*, 2009, **13**, 1269.
- J. M. Lehn, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vogtle, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1996.
- J. M. Martínez-Alejo, J. G. Domínguez-Chávez, J. Rivera-Islas, D. Herrera-Ruiz, Höpfl, H.; H. Morales-Rojas, J. P. Senosiain, *Cryst. Growth Des.* **2014**, **14**, 3078.
- J. McMahon, J. A. Bis, P. Vishweshwar, T. R. Shattock, O. L. McLaughlin, M. J. Zaworotko, *Z. Kristallogr.* 2005, **220**, 340.
- J. Pernak, A. Swierczynska, M. Kot, F. Walkiewicz, H. Maciejewski, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4342.
- J. R. Jebamony e P. T. Muthiah, *Acta Cryst.*, 1998, **C54**, 539.
- J. S. Stevens, S. J. Byard, C. A. Muryn, S. L. M. Schroeder, *J. Phys. Chem. B* 2010, **114**, 13961.
- J. S. Stevens, S. J. Byard, C. C. Seaton, G. Sadiq, R. J. Davey, S. L. M. Schroeder, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **123**, 10090.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, **50**, 9916.
- J. S. Stevens, S. J. Byard, S. L. M. Schroeder, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 1435.
- J. S. Stevens, S. J. Byard, S. L. M. Schroeder, *J. Pharm. Sci.*, 2010, **99**, 4453.

- J. T. Carstensen, *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms*, Technomic Publishing Co., 1993.
- K. Brandenburg, DIAMOND. Visual Crystal Structure Information System. Version 3.2i. Crystal Impact, Bonn, Germany 2012.
- K. D. M. Harris, M. Tremayne, B. M. Kariuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 1626.
- K. D. Smith, *Metals Handbook, Diffraction Methods*, 1981, 326.
- K. I. Varughese, G. Kartha, *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 1982, **38**, 301
- K. Shivakumar, A. Vidyasagar, A. Naidu, R. G. Gonnade, K. M. Sureshan, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 519.
- K. Suresh, N. R. Goud, A. Nangia *Chem. Asian J.*, 2013, **8**, 3032.
- L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 837.
- L. R. MacGillivray, G. S. Papaefstathiou, T. Friscic, D. B. Varshney, T. D. Hamilton, *Top. Curr. Chem.*, 2005, **248**, 201
- L. S. Reddy, A. Nangia, V. M. Lynch, *Cryst. Growth Des.*, 2004, **4**, 89.
- L. Wang, L. Zhao, R. Xue, X. Lu, Y. Wen, Y. Yang, *Sci. China Chem.*, 2012, **55**, 2515.
- L.-C. Du, W.-L. Zeng, X.-Y. Liu, F.-F. Jian, *Acta Crystallogr. Sect. E- Struct. Rep. Online*, 2009, **65**, o1791.
- Lehn, J. M.; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vogtle, F. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1996.
- M. A. Elbagerma, H. G. M. Edwards, T. Munshi, I. J. Scowen, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 1877.
- M. A. Elbagerma, H. G. M. Edwards, T. Munshi, I. Scowen, *J. Anal. Bioanal. Chem.*, 2010, **397**, 137.
- M. A. Garcia-Garibay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, **102**, 10771.
- M. A. P. Martins, A. R. Meyer, A. Z. Tier, K. Longhi, L. C. Ducati, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, C. P. Frizzo, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 7381.
- M. A. P. Martins, C. P. Frizzo, A. C. L. Martins, A. Z. Tier, I. M. Gindri, A. R. Meyer, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 44337.
- M. A. P. Martins, M. Hörner, J. Beck, A. Z. Tier, A. L. Belladonna, A. R. Meyer, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, C. P. Frizzo, *CrystEngComm*, 2016, **18**, 3866.
- M. A. Spackman, P. G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.*, 1997, **267**, 215.
- M. Birkholz, *Principles of X-ray diffraction. Thin film analysis by X-ray scattering*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.
- M. Bolte, *Experimental Crystal Structure Determination*, 2006, DOI: 10.5517/cc9z50f. REFCODE: SALIAC15
- M. Brandl, M.S. Weiss, A. Jabs, J. Suhnel, R. Hilgenfeld, *J. Mol. Biol.*, 2001, **307**, 357.
- M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 120.
- M. D. Hollingsworth, *Science*, 2002, **295**, 2410.
- M. Du, Z.-H. Zhang, X.-J. Zhao, H. Cai, *Cryst. Growth Des.*, 2006, **6**, 114.
- M. H. Kolář e P. Hobza, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 5155.
- M. L. Cheney, D. R. Weyna, N. Shan, M. Hanna, L. Wojtas, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 4401.
- M. R. Caira, S. A. Bourne, H. Samsodien, E. Engel, W. Liebenberg, N. Stiegerb, M. Aucampb, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 2541.
- M. R. Singh, P. Verma, H-H. Tung, S. Bordawekar, D. Ramkrishna, *Cryst. Growth Des.* 2013, **13**, 1390.
- M. Wenger, J. Bernstein *Cryst. Growth Des.* 2008, **8**, 1595.

- Mercury CSD, version 3.5.1, Mercury CSD 3.5.1. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. J. Wood, *Appl. Cryst.*, 2008, **41**, 466.
- MOPAC2016, <http://OpenMOPAC.net/>, Version nn.nnn, Stewart, J.J.P. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA
- N. J. Babu, P. Sanphui, A. Nangia, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 2274.
- N. Rasenac, B. W. Muller, *Drug Develop. Ind. Pharm.* 2001; **27**, 803.
- N. Schultheiss e A. Newman, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2950.
- N. Schultheiss, A. Newman, *Cryst. Growth Des.* 2009, **9** (6), 2950.
- N. Shankland, A. J. Florence, P. J. Cox, D. B. Sheen, S. W. Love, N. S. Stewart, C. C. Wilson, *Chem. Commun.*, 1996, 855. REFCODE: IBPRAC01
- N. Takata, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi, K. Terada, *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8**, 3032.
- O. V. Shishkin, V. V. Dyakononko, A. V. Maleev, D. Schollmeyer, M. O. Vysotsky, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 800.
- P. Derollez, E. Dudognon, F. Affouard, F. Danede, N. T. Correia, M. Descamps, *Acta Crystallogr. Sect. B - Struct. Sci.*, 2010, **66**, 76. REFCODE: IBPRAC04
- P. Ganguly e G. R. Desiraju, *CrystEngComm*, 2010, **12**, 817.
- P. Molnar, P. Bombicz, C. Varga, L. Bereczki, E. Szekely, G. Pokol, E. Fogassy, B. Simandi, *Chirality*, 2009, **21**, 628.
- P. Müller, R. Herbst-Irmer, A. Spek, T. Schneider, M. Sawaya, *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*, Oxford University Press: Oxford, 2006.
- P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1305.
- P. Vishweshwar, A. Nangia, V. M. Lynch, *J. Org. Chem.* 2002, **67**, 556.
- P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis, *J. Pharm. Sci.*, 2006, **95**, 499.
- R. A. Chiarella, A. L. Gillon, R. C. Burton, R. J. Davey, G. Sadiq, A. Auffret, M. Cioffi, C. A. Hunter, *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, 2007, **136**, 179.
- R. A. Wiscons, A. J. Matzger, *Cryst. Growth Des.* 2017, **17**, 901.
- R. Abramowitz, S. H. Yalkowsky, *Pharm. Res.* 1990, **7**, 942.
- R. Bader, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 893.
- R. D. B. Walsh, M. W. Bradner, S. Fleischman, L. A. Morales, B. Moulton, N. Rodríguez-Hornedo and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2003, 186.
- R. J. Davey, G. Dent, R. K. Mughal, S. Parveen, *Cryst. Growth Des.*, 2006, **6**, 1788.
- R. Quevedo, N. Nunez-Dallos, K. Wurst, A. Duarte-Ruiz, *J. Mol. Struct.*, 2012, **1029**, 175. REFCODE: SENJEC
- S. A. Kulkarni, E. S. McGarrity, H. Meekesc and J. H. ter Horsta, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 4983.
- S. Aitipamula et al. *Cryst. Growth Des.* 2012, **12**, 2147.
- S. Aitipamula, A. B. H. Wong, P. S. Chow, R. B. H. Tan, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 8515.
- S. Basavoju, D. Bostrom, S. P. Velaga, *Pharm. Res.* 2008, **25**, 530-541.
- S. Chen, H. Xi, R. F. Henry, I. Marsden, G. G. Z. Zhang, *CrystEngComm*, 2010, **12**, 1485.
- S. F. Alshahateet, *J. Chem. Crystallogr.*, 2011, **41**, 276.
- S. F. Alshahateet, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2010, **533**, 152.
- S. G. Khare, S. K. Jena, A. T. Sangamwar, S. Khullarand, S. K. Mandal, *Cryst. Growth Des.* Just Accepted, DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01588.
- S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, B. Moulton, R. B. D. Walsh, N. Rodríguez-Hornedo, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2003, **3**, 909.

- S. J. Chipera, D. L. Bish, *Adv. Mat. Phys. Chem.*, 2013, **3**, 47.
- S. Jin, J. Zhang, D. Wang, L. Tao, M. Zhou, Y. Shen, Q. Chen, Z. Lin, X. J. Gao, *Molec. Struct.*, 2014, 1065, 223.
- S. L. Childs, P. A. Wood, N. Rodríguez-Hornedo, L. S. Reddy, K. I. Hardcastle, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 1869.
- S. Limmatvapirat, K. Yamaguchi, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto, *Acta Cryst.*, 1997, **C53**, 803.
- S. Morrissette, O. Almarsson, M. Peterson, J. Remenar, *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; **56**: 275–300.
- S. Skovsgaard e A. D. Bond, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 444.
- S. Tothadi, B. R. Bhogala, A. R. Gorantla, T. S. Thakur, R. K. R. Jetti, G. R. Desiraju, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 330.
- S. Tothadi, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 7587.
- S. Zhang, H. Chen, A. C. Rasmuson, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 4125.
- Supramolecular chemistry. J.W. Steed e J. L. Atwood. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2000.
- T. Friscic e L. R. MacGillivray, *Chem. Commun.*, 2003, 3523.
- T. Friscic e L. R. MacGillivray, *Croat. Chem. Acta*, 2006, **79**, 327.
- T. G. Mitina, V. A. Blatov, *Cryst. Growth Des.*, 2013, **13**, 1655.
- T. P. Singh, M. Vijayan, *Acta Cryst.*, 1974, **B30**, 557.
- U. Patel, M. Haridas, T. P. Singh, *Acta Cryst.*, 1988, **C44**, 1264.
- V. A. Blatov, A. P. Shevchenko, TOPOS® version 4.0 software, Samara State University, Ac. Pavlov St., 443011 Samara, Russia, <http://www.topos.ssu.samara.ru>.
- V. A. Blatov, *Crystallogr. Rev.* 2004, **10**, 249.
- V. A. Blatov, L. V. Pogilydyakova, V. N. Serezhkin, *Z. Kristallogr.*, 1998, **213**, 202.
- V. K. Nanjwade, F. V. Manvi, A. M. Shamrez, B. K. Nanjwade, *J. Pharm. Biom. Sciences* 2011, **5**, 1.
- V. R. Hathwar, R. Pal, T. N. G. Row, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 3306.
- V. Vinesha, M. Sevukarajan, R. Rajalakshmi, G. T. Clowdary, K. Haritha, *Int. J. Res. J. Pharm.* 2013, **4**, 4.
- W. Fischer, E. Koch, *Z. Kristallogr.*, 1979, **150**, 245.
- W. I. F. David, K. Shankland, L. B. McCusker, et al. Structure Determination from Powder Diffraction Data. Oxford: Oxford University Press, 2006.
- W. Jones, W. D. S. Motherwell, A. V. Trask, *Mater. Res. Bull.*, 2006, **31**, 875.
- W. Somphon, S. Khumponkrung, K. J. Haller, *Adv. Mater. Res.*, 2013, **699**, 682.
- Y. Kobayashi, T. Kurasawa, K. Kinbara, K. Saigo, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7436.
- Y.-H. Luo, C.-G. Zhang, B. Xu, B.-W. Sun, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 6860.

9. ANEXOS

9.1. ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

Figura A1- Espectro de IV do AS.

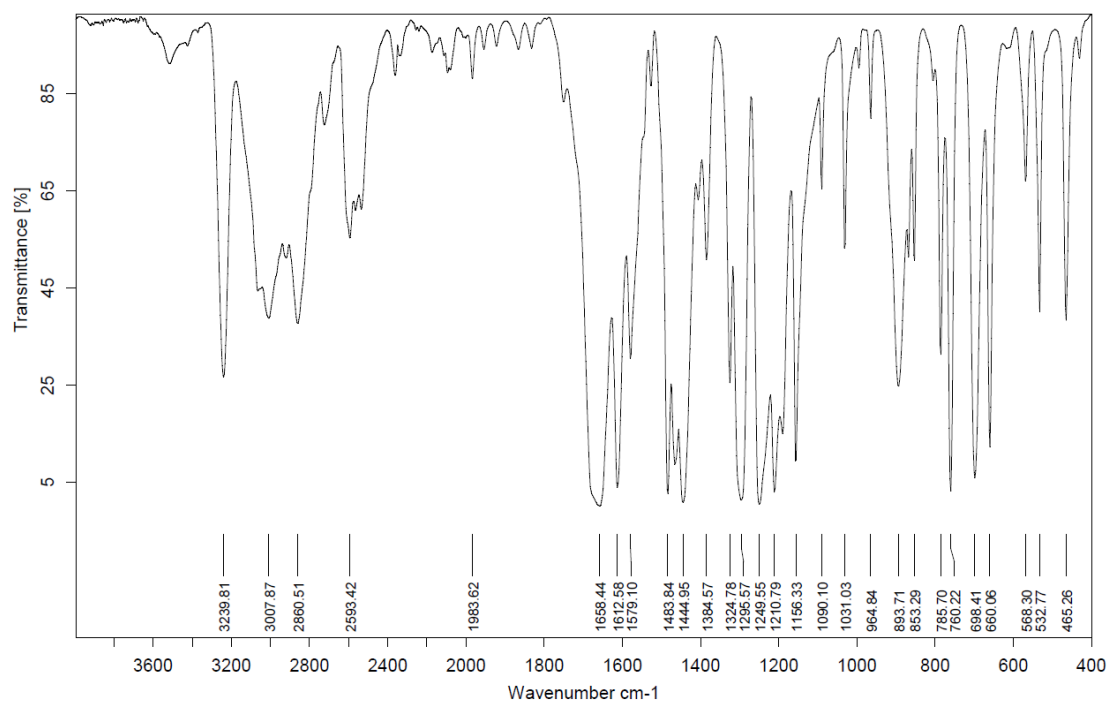


Figura A2- Espectro de IV da 1,2-Fenilenodiamina.

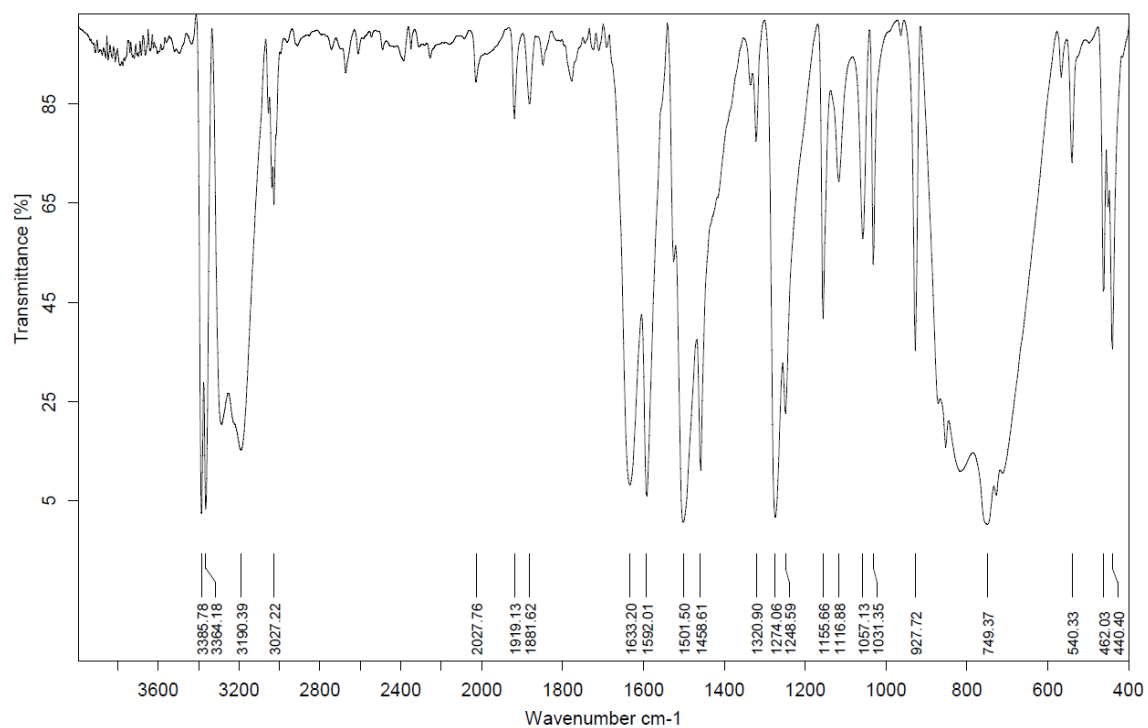


Figura A3- Espectro de IV do AS...FEN obtido por LAG.

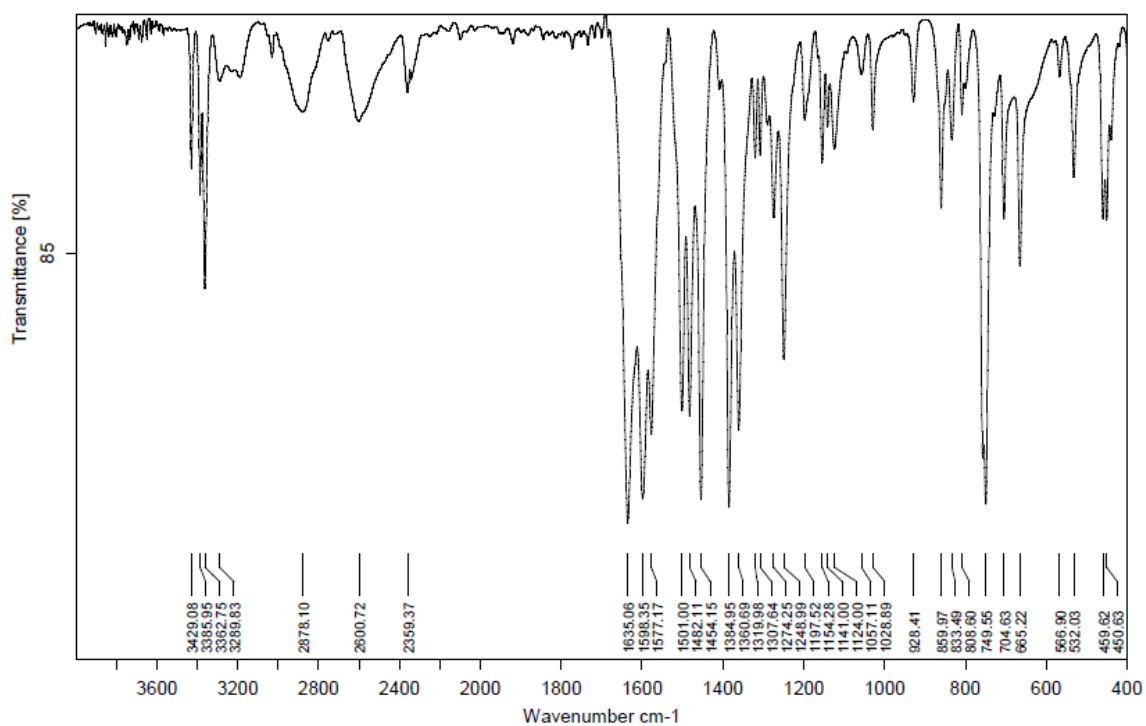


Figura A4- Espectro de IV do AS...FEN obtido por evaporação lenta do solvente.

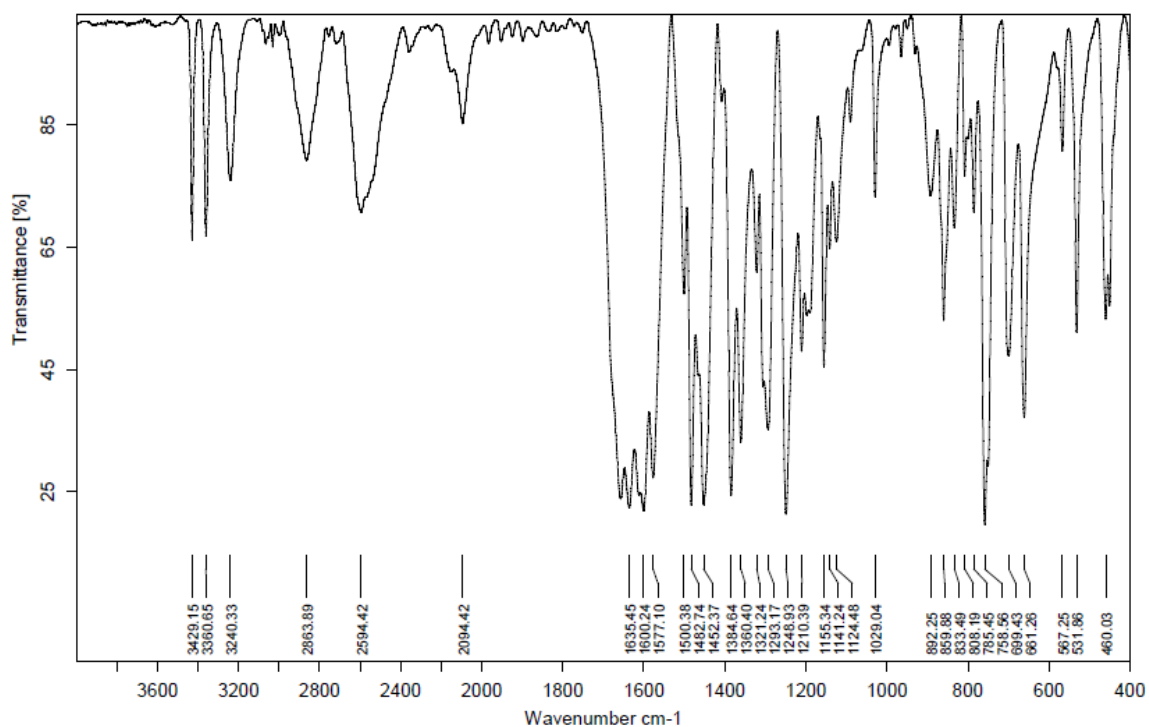


Figura A5- Espectro de IV do AS (preto), TRIA (vermelho), produto AS...TRIA obtido por LAG (azul), cocristal AS...TRIA obtido por evaporação lenta do solvente (verde).

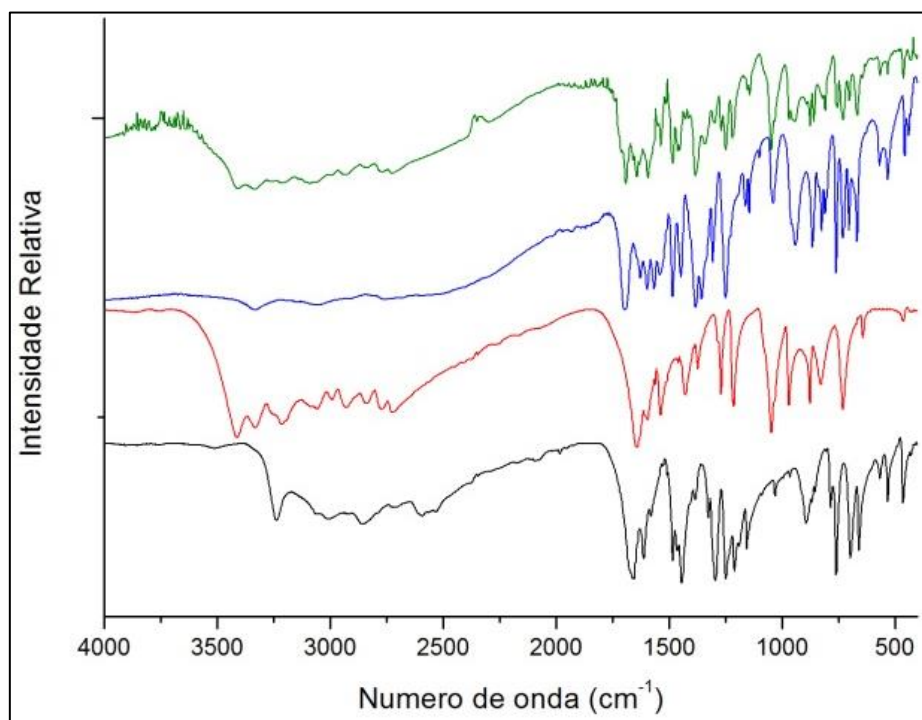


Figura A6- Espectro de IV do IBU (preto), PIR (vermelho) e produto IBU...PIR obtido por LAG (azul) e cocristal IBU...PIR obtido por evaporação lenta do solvente (verde).

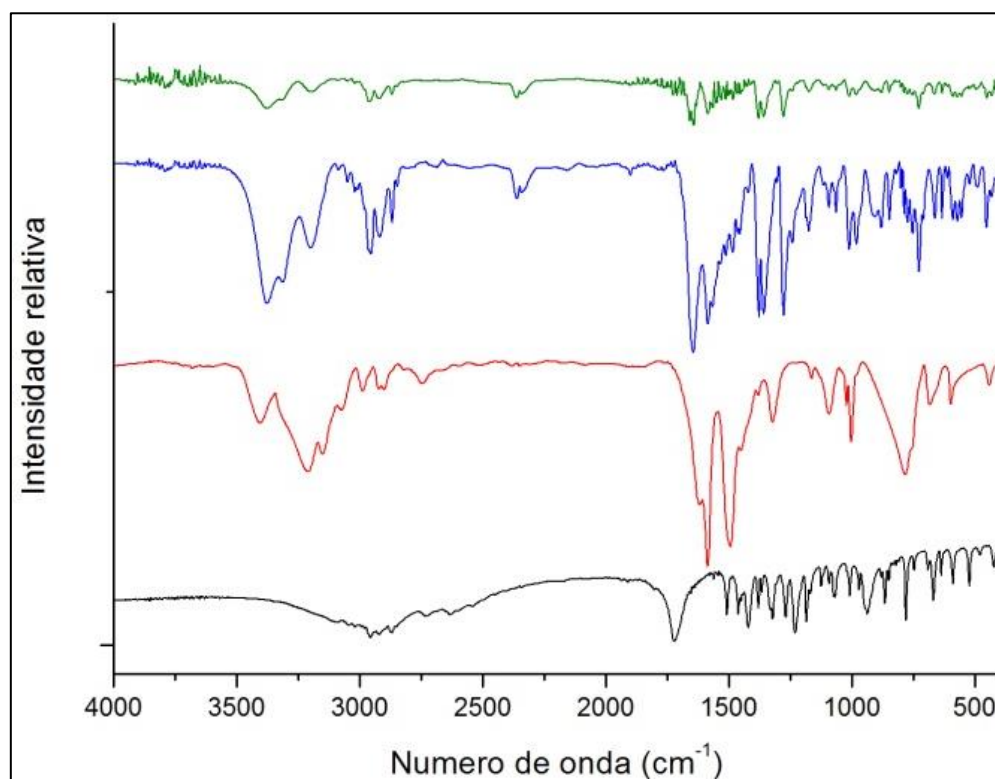
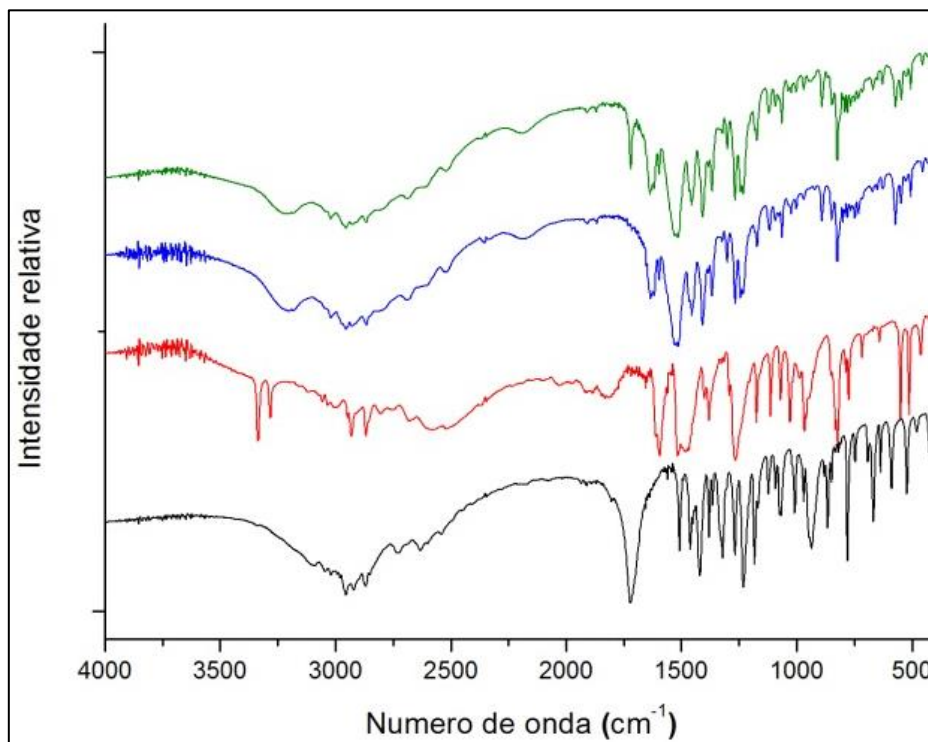


Figura A7- Espectro de IV do IBU (preto), TIR (vermelho), cocristal IBU...TIR obtido por evaporação lenta do solvente (azul) e produto IBU...TIR obtido por LAG (verde).



9.2. CLUSTER SUPRAMOLECULAR

Figura A8- Cluster IBU...PIR. (a) Representação do cluster quando PIR2 é a molécula central (M1). (b) Representação do cluster quando PIR5 é a molécula central (M1). (c) Representação do cluster quando PIR6 é a molécula central (M1).

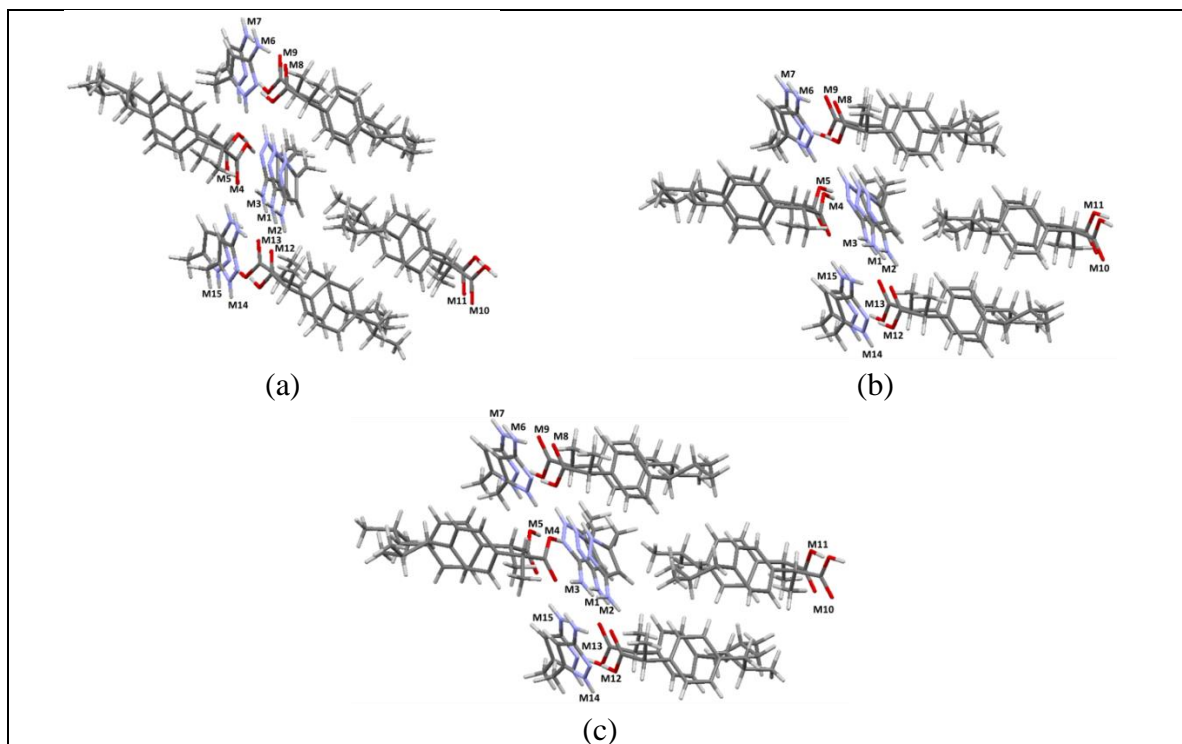


Figura A9- Cluster IBU...PIR. (a) Representação do cluster quando IBU4 é a molécula central (M1). (b) Representação do cluster quando IBU7 é a molécula central (M1). (c) Representação do cluster quando IBU8 é a molécula central (M1).

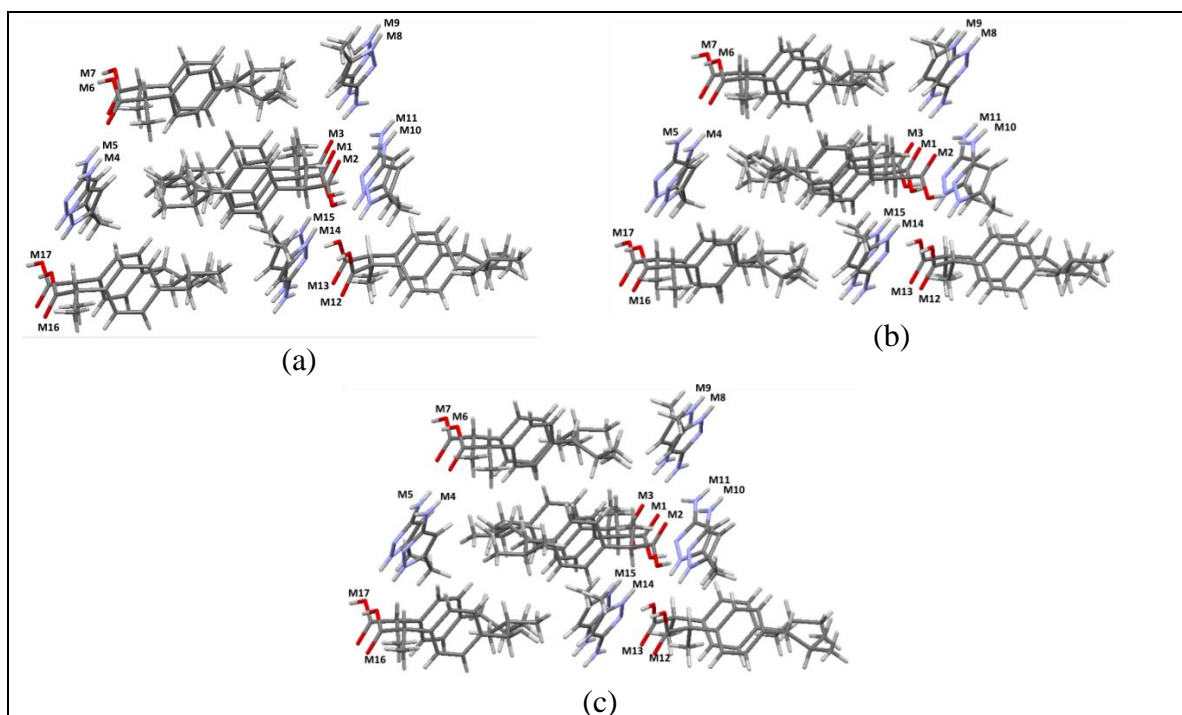


Figura A10- Cluster IBU...PIR. (a) Representação do cluster quando Db é a molécula central.

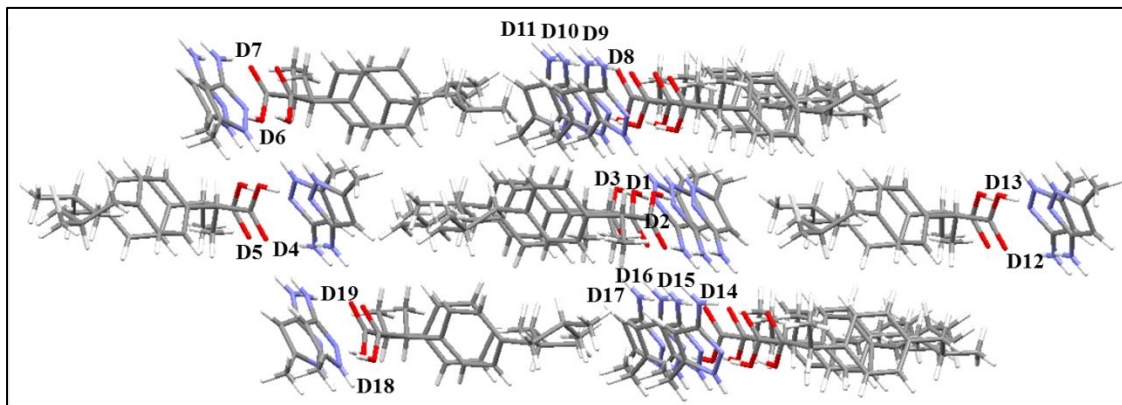


Figura A11- Cluster IBU...PIR. (a) Representação do cluster quando Dc é a molécula central.

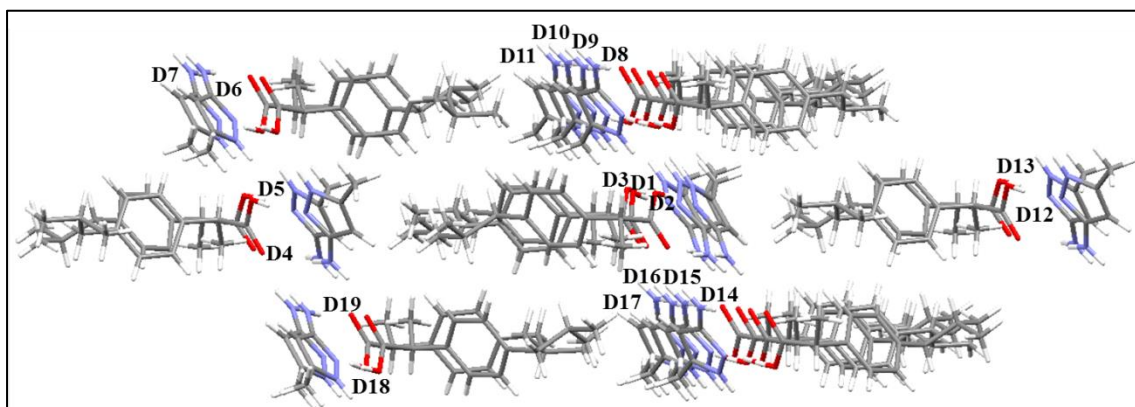


Figura A12- Cluster IBU...PIR. (a) Representação do cluster quando Dd é a molécula central.

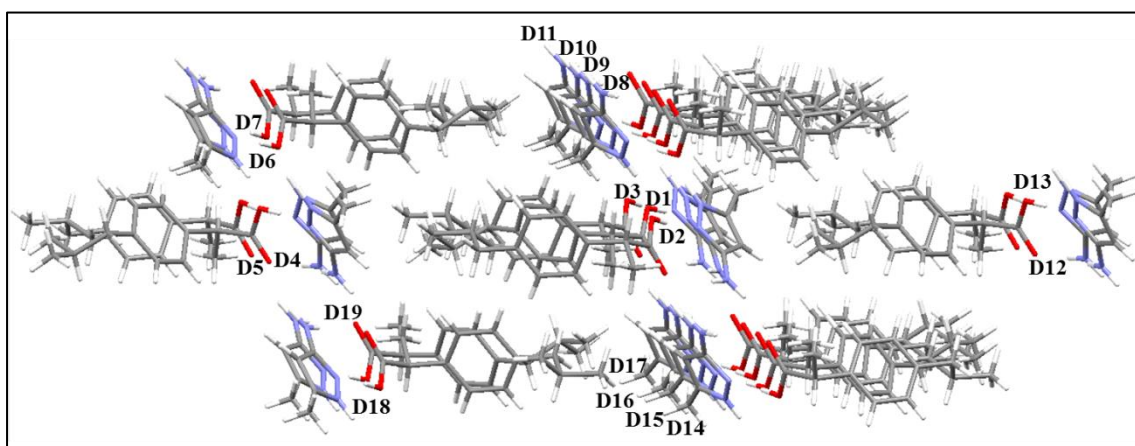
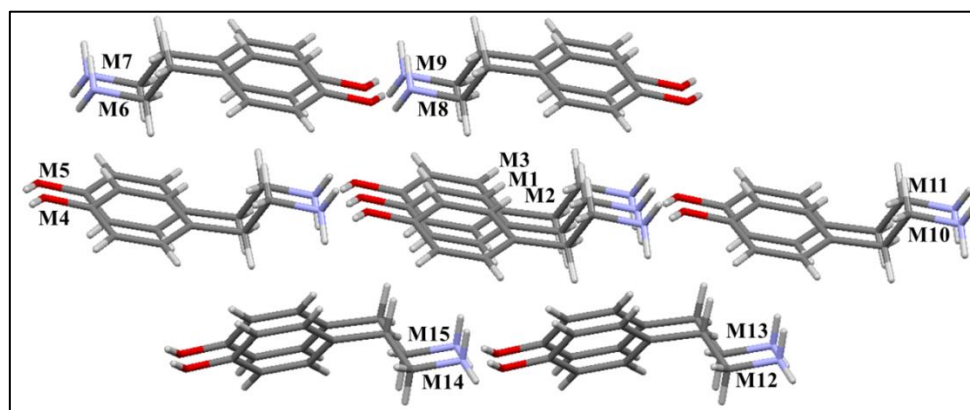


Figura A13- Cluster Tiramina. Representação do cluster para a Molécula B.

Tabela A1- Dados de energia (kcal mol^{-1})^a e área de contato (\AA^2) para Tiramina.

Interação	Tiramina mol. A				Tiramina mol. B			
	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC	$G_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}$	NG	NC
M1...M2	-3,48	17,56	0,90	1,18	-3,45	17,83	0,90	1,16
M1...M3	-3,48	17,56	0,90	1,18	-3,45	17,83	0,90	1,16
M1...M4	-7,23	14,49	1,87	0,98	-7,23	15,75	1,88	1,02
M1...M5	-3,07	8,15	0,79	0,55	-3,14	8,03	0,82	0,52
M1...M6	-1,09	0,01	0,28	0,00	-1,27	0,67	0,33	0,04
M1...M7	-1,08	6,87	0,28	0,46	-1,12	9,21	0,29	0,60
M1...M8	-10,26	34,7	2,65	2,34	-9,80	35,17	2,55	2,28
M1...M9	-2,53	20,26	0,65	1,37	-2,38	20,39	0,62	1,32
M1...M10	-3,07	8,15	0,79	0,55	-3,14	8,03	0,82	0,52
M1...M11	-7,23	14,49	1,87	0,98	-7,23	15,75	1,88	1,02
M1...M12	-4,30	24,33	1,11	1,64	-3,67	20,26	0,96	1,31
M1...M13	-2,22	13,01	0,58	0,88	-1,44	9,53	0,38	0,62
M1...M14	-1,44	9,53	0,37	0,64	-2,22	13,01	0,58	0,84
M1...M15	-3,67	18,48	0,95	1,25	-4,30	24,33	1,12	1,58
$\Sigma_{M1...MN}$	-54,15	207,59			-53,84	215,79		

^aDeterminada a partir da Equação: $G_{M1...MN} = E_{M1...MN} - (E_{M1} + E_{MN})$.

9.3. DADOS DE QTAIM

Tabela A2- Dados de QTAIM da forma neutra.

átomos	interação	ρ	$\nabla^2\rho$	\mathcal{E}	K	V	G	H	BPL
O3H3...O2	OH...O	0.036117	+0.143319	0.022661	-0.001940	-0.031950	+0.033890	+0.243929	4.979408
O3H3...O2	OH...O	0.036117	+0.143319	0.022661	-0.001940	-0.031950	+0.033890	+0.243929	4.979408
N2H5...O2	NH...O	0.015547	+0.055031	0.049406	-0.000721	-0.012315	+0.013036	+0.087808	4.147329
O2...H5N2	NH...O	0.015547	+0.055031	0.049406	-0.000721	-0.012315	+0.013036	+0.087808	4.147329
N1H3...O1	NH...O	0.025818	+0.096605	0.046167	-0.001730	-0.020690	+0.022421	+0.163407	3.788821
O1...N1H3	NH...O	0.025818	+0.096605	0.046167	-0.001730	-0.020690	+0.022421	+0.163407	3.788821
N1H4...O2	NH...O	0.032214	+0.123047	0.048171	-0.002288	-0.026185	+0.028474	+0.208639	3.607285
N1H4...O2	NH...O	0.032214	+0.123047	0.048171	-0.002288	-0.026185	+0.028474	+0.208639	3.607285
H3B...H6A	CH...HC	0.002600	+0.010833	0.114575	-0.000753	-0.001203	+0.001956	+0.014445	5.157453
H6A...H3B	CH...HC	0.002600	+0.010833	0.114575	-0.000753	-0.001203	+0.001956	+0.014445	5.157453

Tabela A3- Dados de QTAIM da forma carregada.

átomos	interação	ρ	$\nabla^2\rho$	\mathcal{E}	K	V	G	H	BPL
O3H3A...O2	OH...O	0.037499	+0.142747	0.017315	-0.001503	-0.032681	+0.034184	+0.246472	4.970427
O3H3A...O2	OH...O	0.037499	+0.142747	0.017315	-0.001503	-0.032681	+0.034184	+0.246472	4.970427
N1H3...O2	NH...O	0.028063	+0.089380	0.051535	-0.001380	-0.019584	+0.020965	+0.161038	3.746656
N1H3...O2	NH...O	0.028063	+0.089380	0.051535	-0.001380	-0.019584	+0.020965	+0.161038	3.746656
N2H2B...O2	NH...O	0.009235	+0.036769	0.185467	-0.000948	-0.007297	+0.008244	+0.052112	4.86105
N2H2B...O2	NH...O	0.009235	+0.036769	0.185467	-0.000948	-0.007297	+0.008244	+0.052112	4.86105
N1H1...O2	NH...O	0.031242	+0.103351	0.030228	-0.001493	-0.022852	+0.024345	+0.187045	3.681516
N1H1...O2	NH...O	0.031242	+0.103351	0.030228	-0.001493	-0.022852	+0.024345	+0.187045	3.681516
H6A...H6	CH...HC	0.002679	+0.010950	0.342031	-0.000775	-0.001188	+0.001963	+0.014056	5.169425
H6...H6A	CH...HC	0.002679	+0.010950	0.342031	-0.000775	-0.001188	+0.001963	+0.014056	5.169425

9.4. EXPERIMENTOS DE RMN

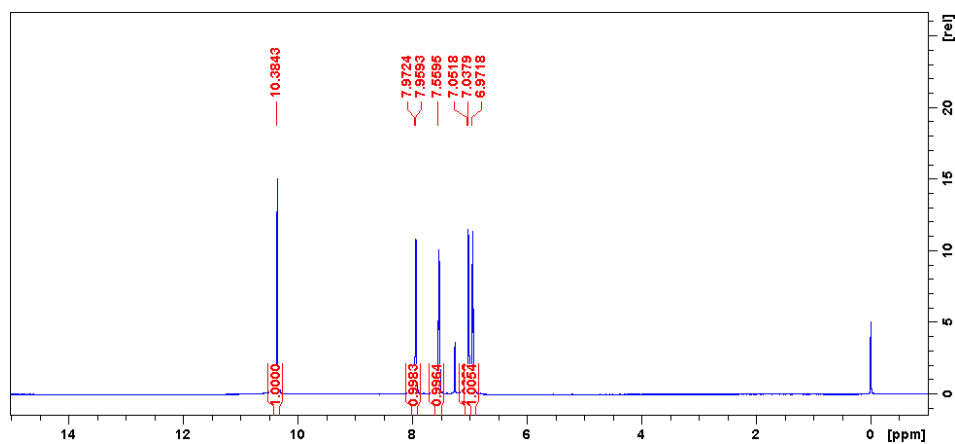
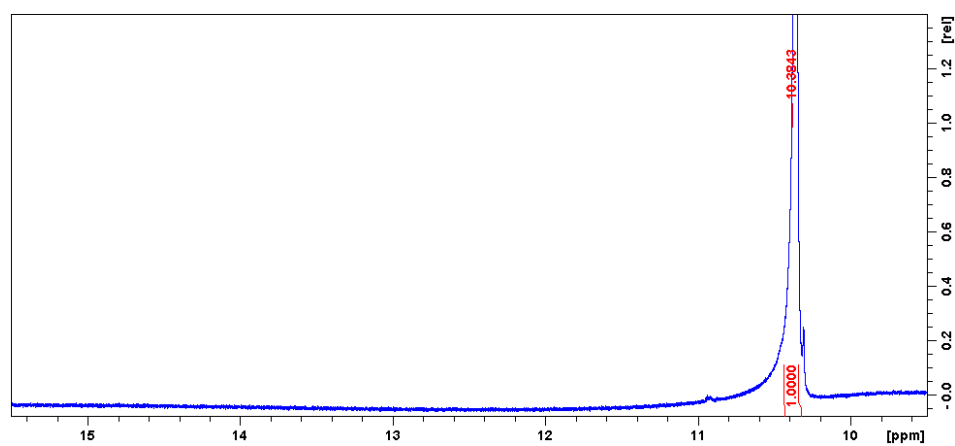
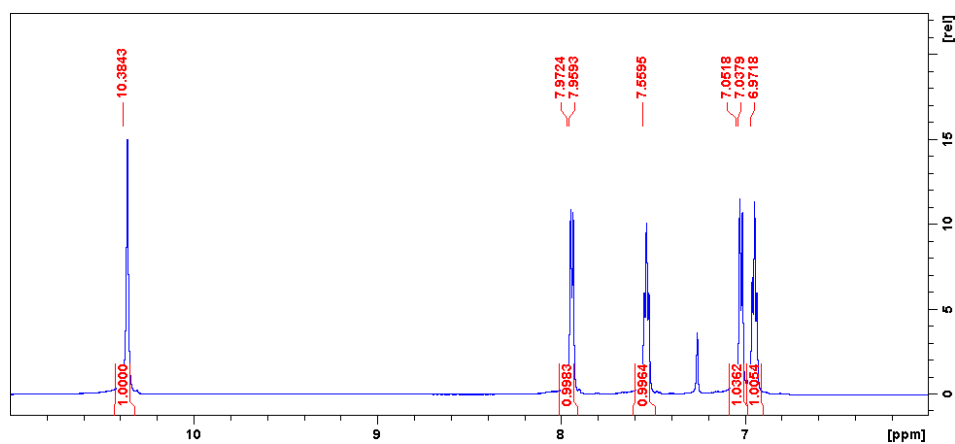
Figura A14- Espectro de RMN ^1H do ácido salicílico.Figura A15- Espectro de RMN ^1H do ácido salicílico (expansão 9,5 – 15,5 ppm).Figura A16- Espectro de RMN ^1H do ácido salicílico, integrais dos sinais de ^1H (expansão de 11,0 – 6,0 ppm).

Figura A17- Espectro de HMBC do ácido salicílico.

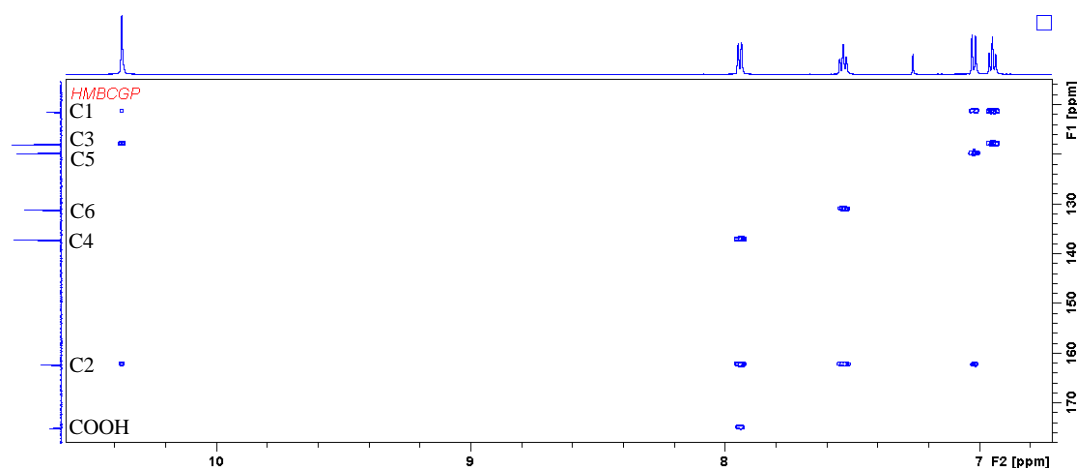
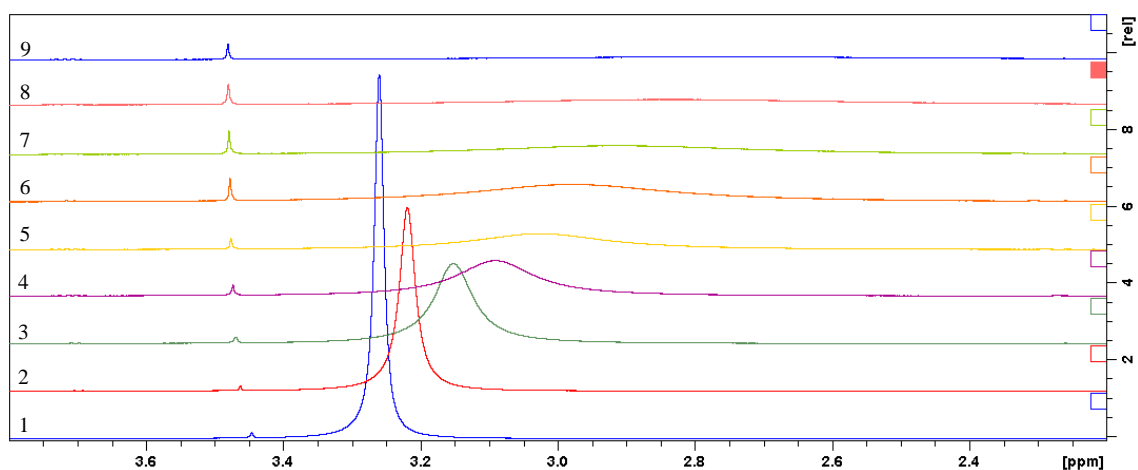
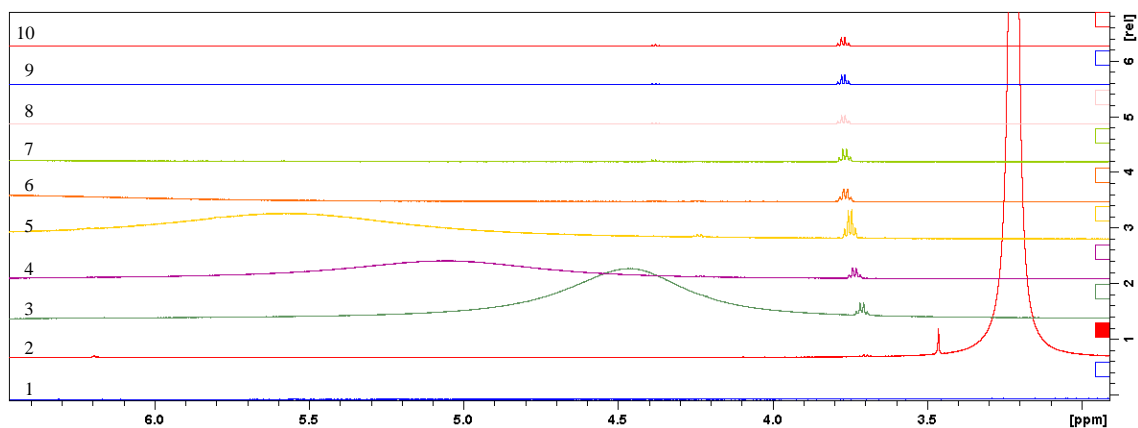
Figura A18- Espectro de RMN de ^1H da FEN em diferentes concentrações 0,5 (1) – 0,0019 mol/L (9). Expansão dos sinais de 4,0 – 2,2 ppm.Figura A19- Espectro de RMN de ^1H do AS (1), FEN (2) e AS (0,5 mol/L) na presença de FEN (0,5 - 0,0039 mol/L) (3-10). Expansão dos sinais de 3,0 – 6,5 ppm.

Figura A20- Espectro de RMN de ^1H do AS (1), FEN (2) e AS (0,5 mol/L) na presença de FEN (0,5 0,0039 mol/L) (3-10). Expansão dos sinais de 6,0 – 8,2 ppm.

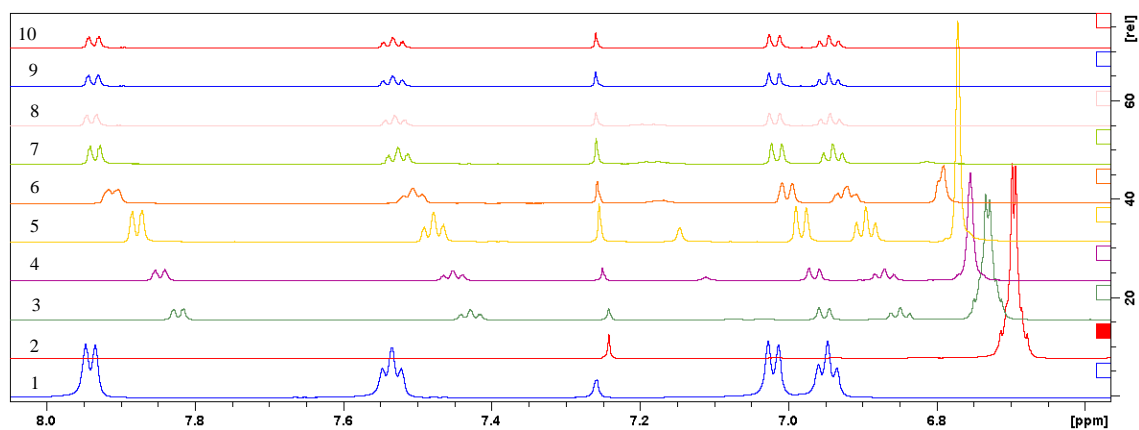
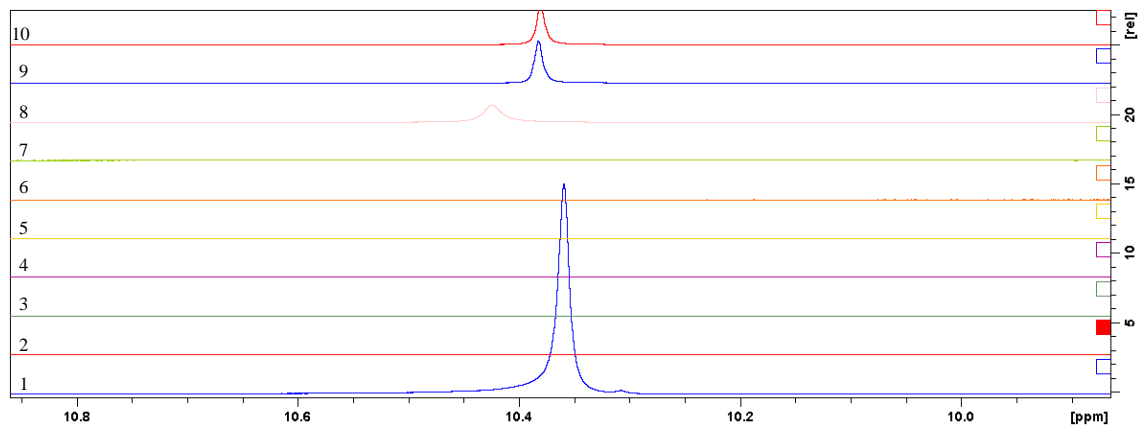


Figura A21- Espectro de RMN de ^1H do AS (1), FEN (2) e AS (0,5 mol/L) na presença de FEN (0,5 - 0,0039 mol/L) (3-10). Expansão dos sinais de 9,8 – 10,8 ppm.



9.5. DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE ASSOCIAÇÃO

Figura A22- Constante de associação para FEN.

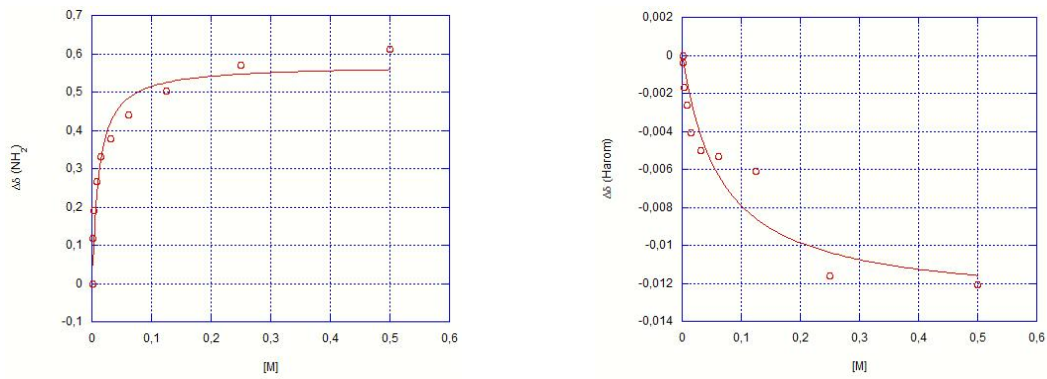


Figura A23- Constante de associação para AS.

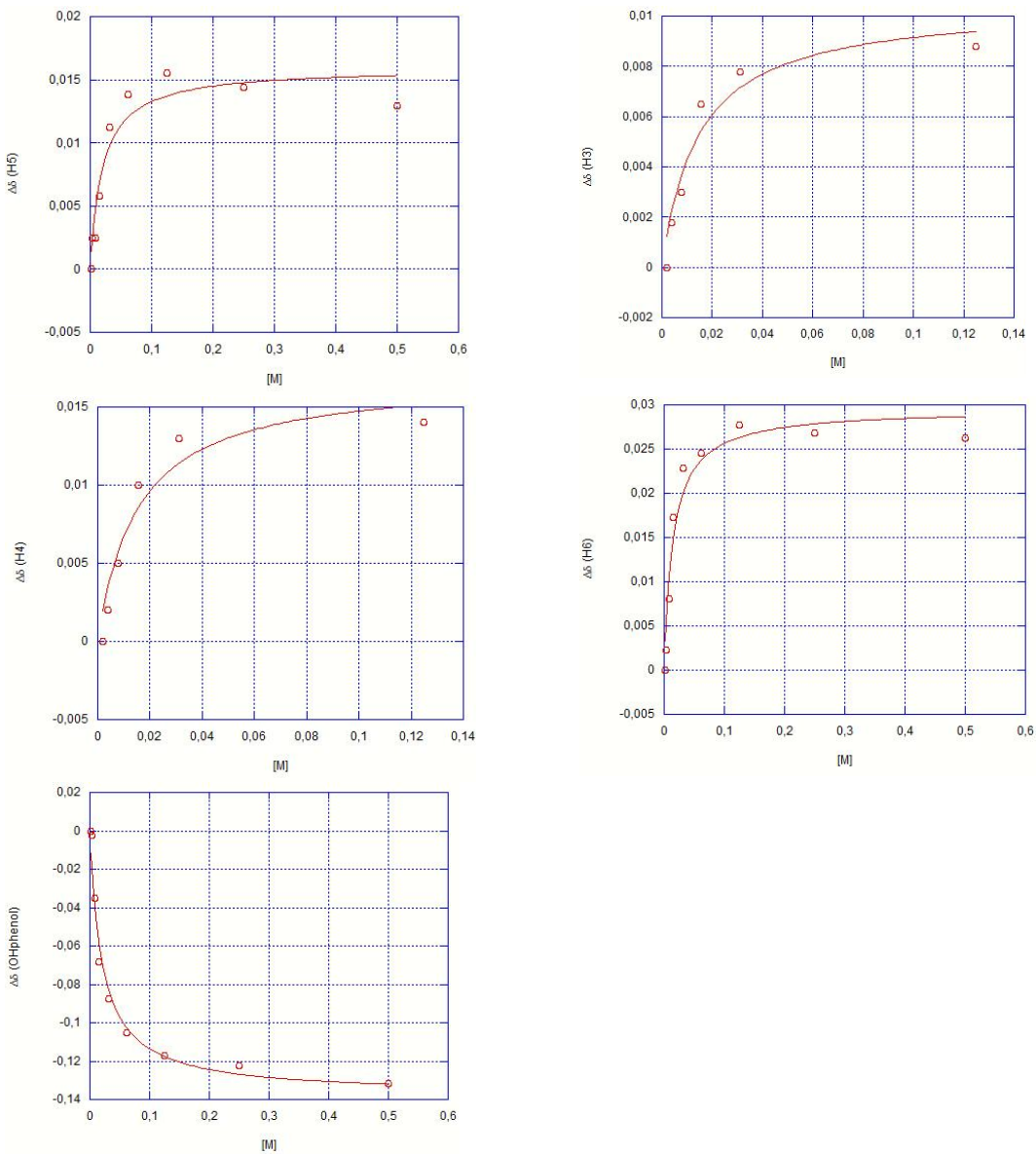
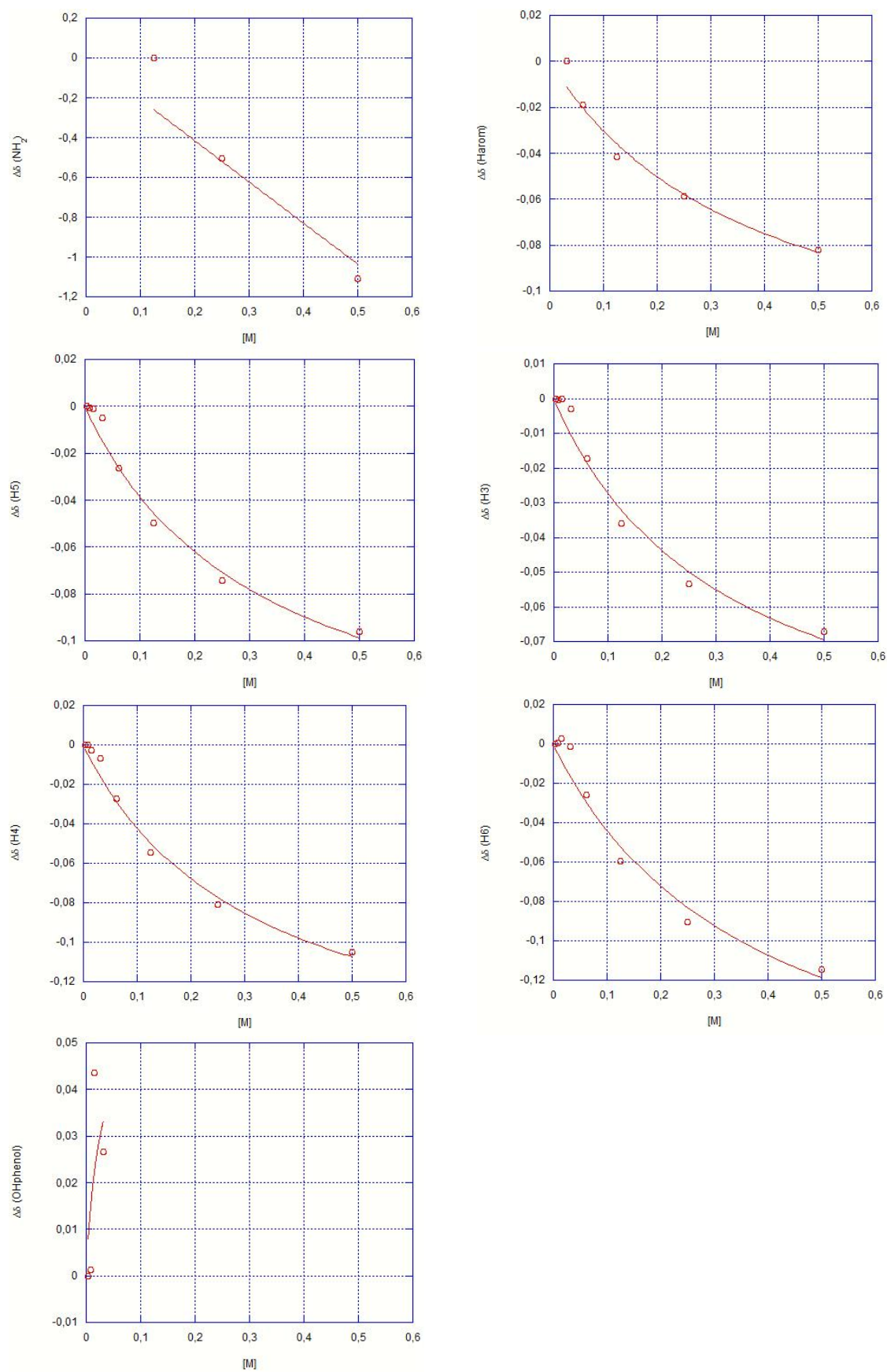


Figura A24- Constante de associação para AS...FEN.



9.6. MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO

Figura A25- Mecanismo de cristalização para o coformador FEN, polimorfo II.

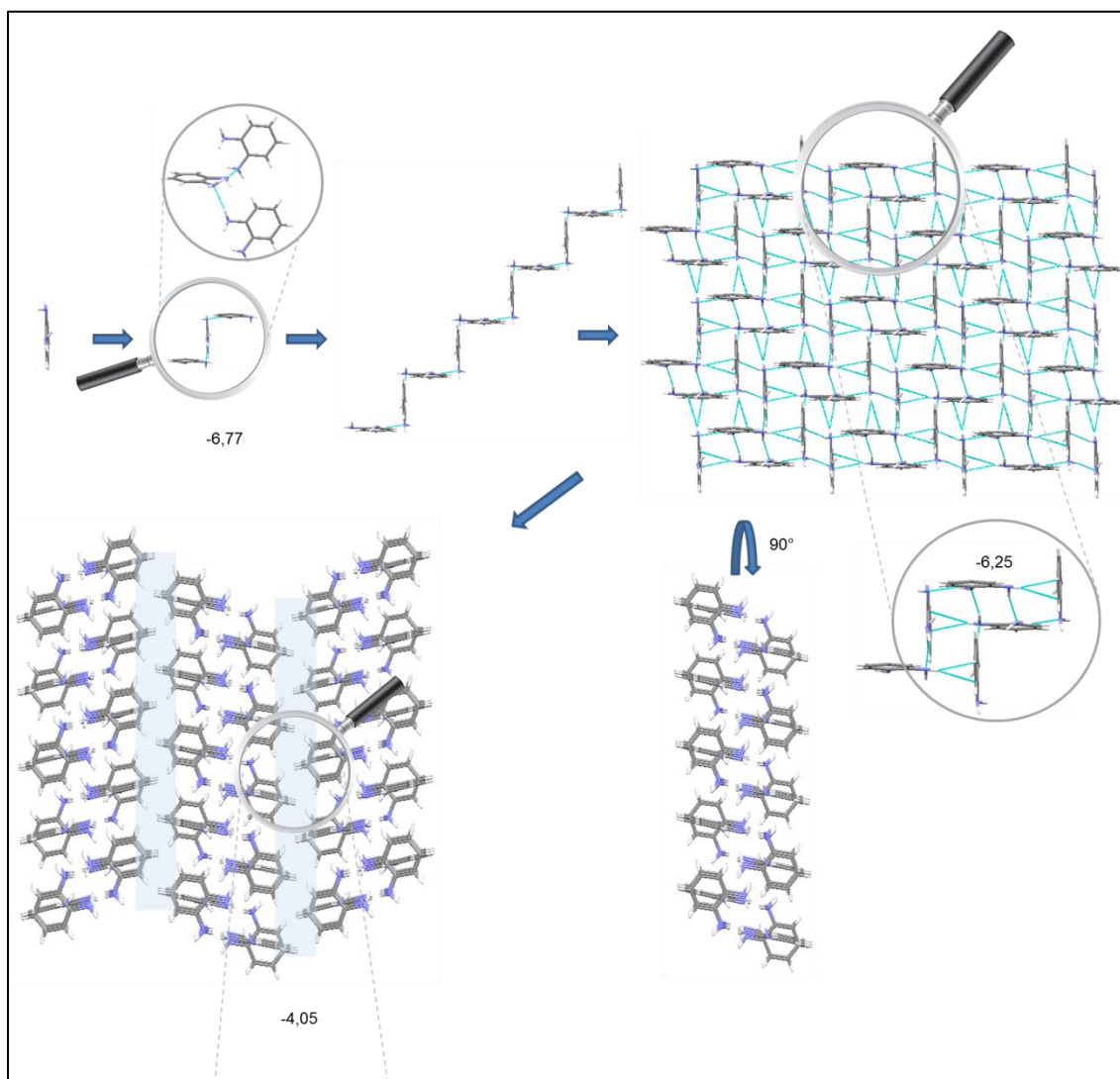
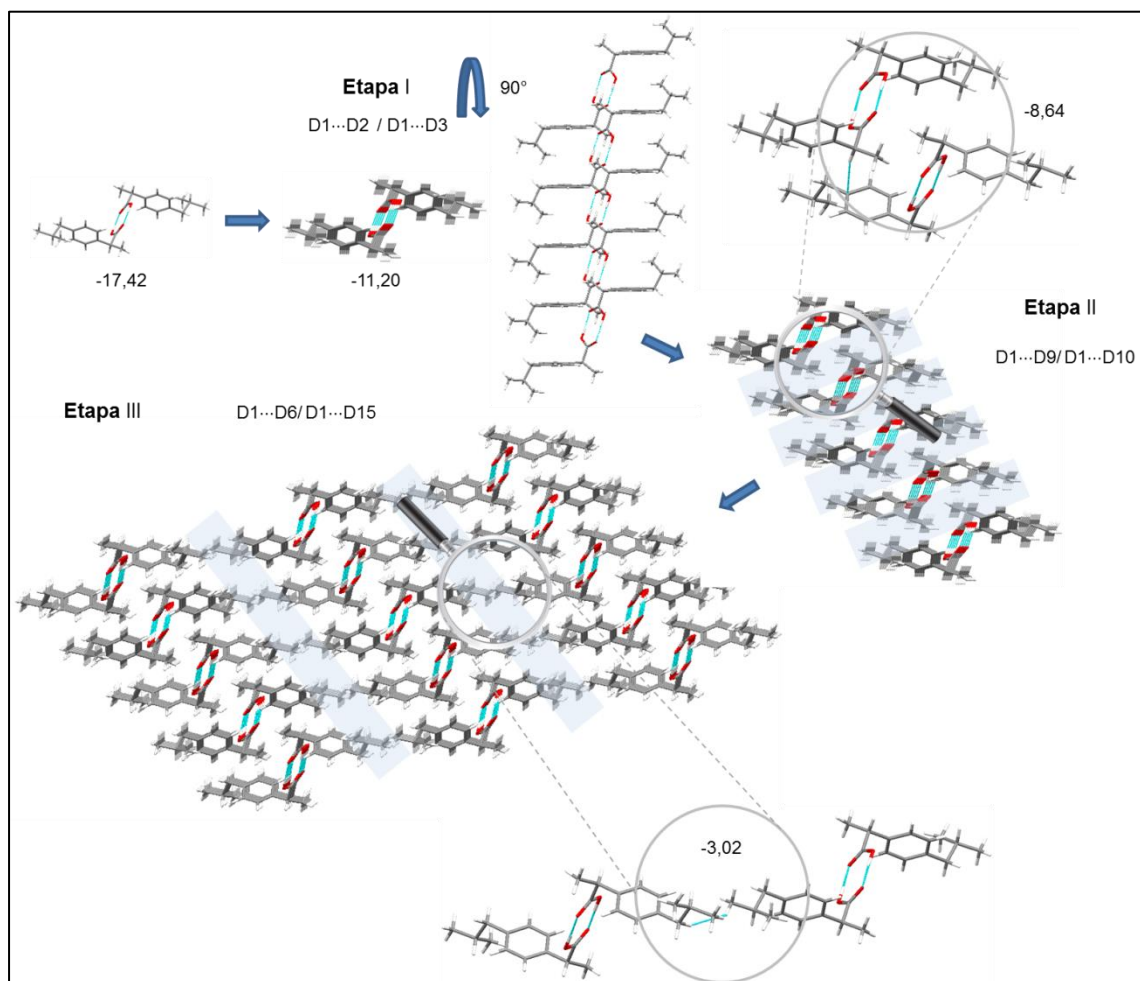


Figura A26- Mecanismo de cristalização para o coformador IBU, polimorfo I.



9.7. VERIFICAÇÃO DOS ARQUIVOS DE REFINAMENTO DOS CRISTAIS REFINADOS NESSA TESE

9.7.1. AS...FEN

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: p21c

Bond precision:	C-C = 0.0025 Å	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=4.7829(14)	b=11.669(4)	c=21.830(7)
	alpha=90	beta=93.778(12)	gamma=90
Temperature:	293 K		
	Calculated	Reported	
Volume	1215.7(7)	1215.7(6)	
Space group	P 21/c	P21/c	
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc	
Moiety formula	C7 H6 O3, C6 H8 N2	C13 H14 N2 O3	
Sum formula	C13 H14 N2 O3	C13 H14 N2 O3	
Mr	246.26	246.26	
Dx, g cm ⁻³	1.345	1.346	
Z	4	4	
Mu (mm ⁻¹)	0.097	0.097	
F000	520.0	520.0	
F000'	520.25		
h, k, lmax	6, 15, 29	6, 15, 29	
Nref	3055	3024	
Tmin, Tmax	0.957, 0.984	0.917, 0.984	
Tmin'	0.916		
Correction method- # Reported T Limits: Tmin=0.917 Tmax=0.984			
AbsCorr = GAUSSIAN			
Data completeness=	0.990	Theta(max)= 28.390	
R(reflections)=	0.0468(2354)	wR2(reflections)= 0.1497(3024)	
S =	0.945	Npar= 180	

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT alert-type alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

```

ABSTY02 ALERT 1 C An _expt1_absorpt_correction_type has been given without
                  a literature citation. This should be contained in the
                  _expt1_absorpt_process_details field.
                  Absorption correction given as gaussian
DIFM002 ALERT 1 C The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75
                  The relevant atom site should be identified.
PLAT097 ALERT 2 C Large Reported Max. (Positive) Residual Density      0.61 eA-3
PLAT420 ALERT 2 C D-H Without Acceptor      N2      -- H6      ...      Please Check
PLAT790 ALERT 4 C Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. #      1 Note
                  C7 H6 O3

```

Alert level G

```

PLAT005 ALERT 5 G No Embedded Refinement Details found in the CIF      Please Do !
PLAT007 ALERT 5 G Number of Unrefined Donor-H Atoms .....          2 Report
PLAT042 ALERT 1 C Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ      Please Check
PLAT063 ALERT 4 C Crystal Size Likely too Large for Beam Size ....      0.91 mm
PLAT066 ALERT 1 C Predicted and Reported TwinsTmax Range Identical      ? Check
PLAT199 ALERT 1 C Reported _cell_measurement_temperature ..... (K)      293 Check
PLAT200 ALERT 1 C Reported _diffn_ambient_temperature ..... (K)      293 Check

```

```

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
5 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
7 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

```

```

6 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
2 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
2 ALERT type 5 Informative message, check

```

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```

# start Validation Reply Form
_vrf_ABSTY02_p21c
:
PROBLEM: An _expt1_absorpt_correction_type has been given without
RESPONER: ...
:
_vrf_DIFM002_p21c
:
PROBLEM: The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75
RESPONER: ...
:
_vrf_PLAT097_p21c
:
PROBLEM: Large Reported Max. (Positive) Residual Density      0.61 eA-3
RESPONER: ...
:
_vrf_PLAT420_p21c
:
PROBLEM: D-H Without Acceptor      N2      -- H6      ...      Please Check
RESPONER: ...
:
_vrf_PLAT790_p21c

```

```

;
PROBLEM: Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 1 Note
RESPONSE: ...
;
# and Validation Reply Form

```

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

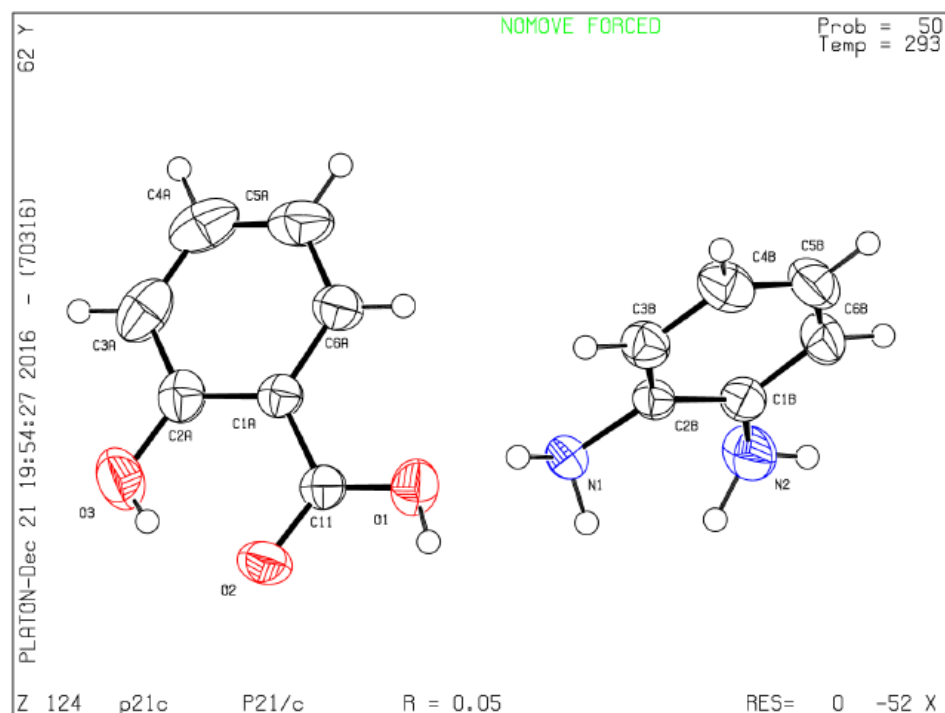
A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 24/11/2016; check.def file version of 23/11/2016

Datablock p21c - ellipsoid plot



The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
 test-name ALERT_alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

● Alert level C

```
ABSTY02_ALERT_1_C An _exptl_absorpt_correction_type has been given without
  a literature citation. This should be contained in the
  _exptl_absorpt_process_details field.
  Absorption correction given as gaussian
SHPEU01_ALERT_2_C The absolute value of parameter shift to su ratio > 0.05
  Absolute value of the parameter shift to su ratio given 0.067
  Additional refinement cycles may be required.
PLAT080_ALERT_2_C Maximum Shift/Error ..... 0.07 Why ?
```

● Alert level G

```
PLAT005_ALERT_5_G No Embedded Refinement Details found in the CIF Please Do !
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms ..... 10 Report
PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoletyFormula Strings Differ Please Check
PLAT066_ALERT_1_G Predicted and Reported TwinsTmax Range Identical ? Check
PLAT154_ALERT_1_G The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note) 0.002 Degree
PLAT790_ALERT_4_G Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 2 Note
  C7 H5 O3
```

```
0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
3 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
6 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

4 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
2 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
2 ALERT type 5 Informative message, check
```

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_ABSTY02_anie5
;
PROBLEM: An _exptl_absorpt_correction_type has been given without
RESPONSE: ...
;
_vrf_SHPEU01_anie5
;
PROBLEM: The absolute value of parameter shift to su ratio > 0.05
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT080_anie5
;
PROBLEM: Maximum Shift/Error ..... 0.07 Why ?
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

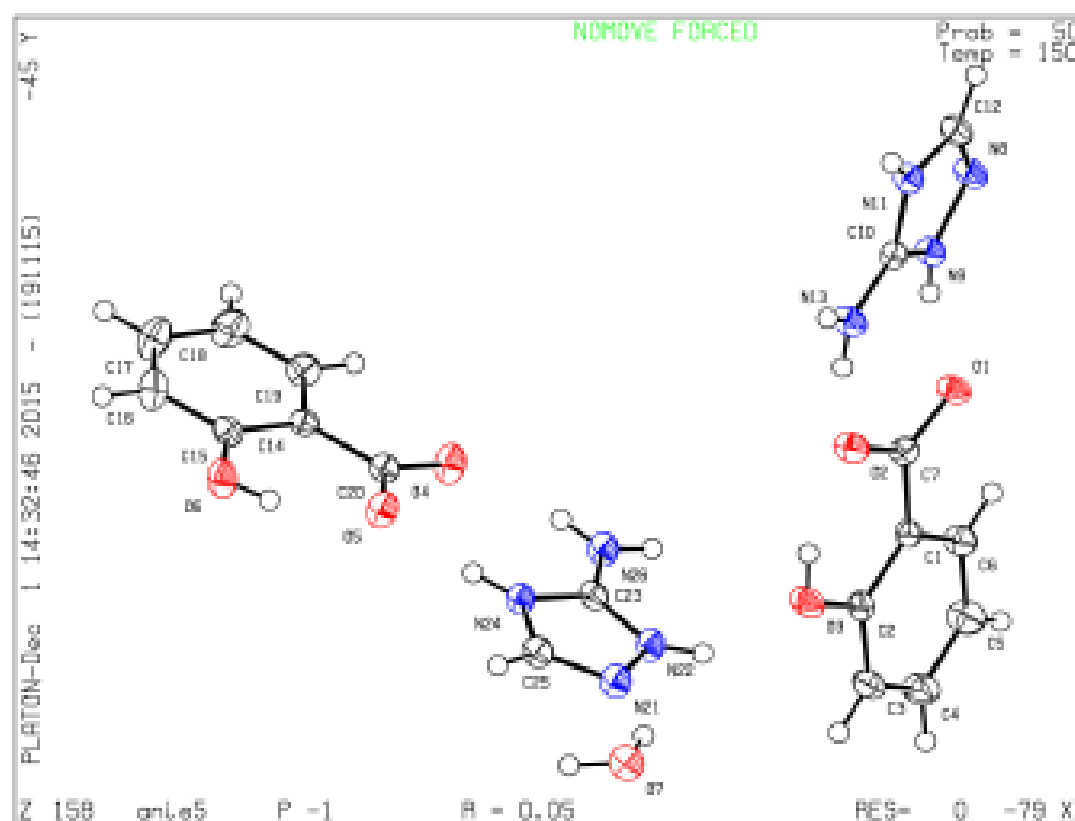
A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 19/11/2015; check.def file version of 17/11/2015

Details: [what](#) - [cifgen.plt](#)



9.7.2. IBU...PIR

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: mo_mmv0117a-auto

Bond precision:	C-C = 0.0053 Å	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=20.0136(13)	b=12.5778(8)	c=28.457(2)
	alpha=90	beta=108.161(2)	gamma=90
Temperature:	100 K		
	Calculated	Reported	
Volume	6806.6(8)	6806.5(8)	
Space group	C c	C c	
Hall group	C -2yc	C -2yc	
Moiety formula	C13 H18 O2, C4 H7 N3	C13 H18 O2, C4 H7 N3	
Sum formula	C17 H25 N3 O2	C17 H25 N3 O2	
Mr	303.40	303.40	
Dx, g cm-3	1.184	1.184	
Z	16	16	
Mu (mm-1)	0.079	0.079	
F000	2624.0	2624.0	
F000'	2625.01		
h, k, lmax	27, 17, 38	27, 17, 38	
Nref	17660 [8834]	17499	
Tmin, Tmax	0.984, 0.990	0.968, 0.990	
Tmin'	0.967		
Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.968 Tmax=0.990			
AbsCorr = GAUSSIAN			
Data completeness=	1.98/0.99	Theta(max)= 28.770	
R(reflections)=	0.0691(13426)	wR2(reflections)= 0.1939(17499)	
S =	1.030	Npar= 793	

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name ALERT alert-type alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level B			
PLAT212_ALERT_2_B	ADP of Atom C3C	is N.P.D. or (nearly) 2D ...	Please Check
PLAT212_ALERT_2_B	ADP of Atom C3D	is N.P.D. or (nearly) 2D ...	Please Check
PLAT220_ALERT_2_B	Non-Solvent Resd 1	C Ueq(max)/Ueq(min) Range	6.5 Ratio

Alert level C			
ABSTY02_ALERT_1_C	An _exptl_absorpt_correction_type has been given without a literature citation. This should be contained in the _exptl_absorpt_process_details field. Absorption correction given as gaussian		
DIFM02_ALERT_2_C	The minimum difference density is < -0.1*2MAX+0.75		
	_refine_diff_density_min given =	-0.631	
	Test value =	-0.600	
DIFM03_ALERT_1_C	The minimum difference density is < -0.1*2MAX+0.75		
	The relevant atom site should be identified.		
DIFM01_ALERT_2_C	The maximum difference density is > 0.1*2MAX+0.75		
	_refine_diff_density_max given =	0.642	
	Test value =	0.600	
DIFM02_ALERT_1_C	The maximum difference density is > 0.1*2MAX+0.75		
	The relevant atom site should be identified.		
STRVA01_ALERT_4_C	Flack test results are meaningless. From the CIF: _refine_ls_abs_structure_Flack 0.700 From the CIF: _refine_ls_abs_structure_Flack_su 1.300		
PLAT097_ALERT_2_C	Large Reported Max. (Positive) Residual Density	0.64 eA-3	
PLAT098_ALERT_2_C	Large Reported Min. (Negative) Residual Density	-0.63 eA-3	
PLAT220_ALERT_2_C	Non-Solvent Resd 4	C Ueq(max)/Ueq(min) Range	4.8 Ratio
PLAT222_ALERT_3_C	Non-Solvent Resd 1	H Uiso(max)/Uiso(min) Range	7.8 Ratio
PLAT222_ALERT_3_C	Non-Solvent Resd 4	H Uiso(max)/Uiso(min) Range	5.4 Ratio
PLAT242_ALERT_2_C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	C10	Check
PLAT340_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.00533 Ang.	
PLAT907_ALERT_2_C	Flack x > 0.5, Structure needs to be Inverted? .	0.70	Check

Alert level G			
PLAT005_ALERT_5_G	No Embedded Refinement Details found in the CIF	Please Do !	
PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms	16	Report
PLAT032_ALERT_4_G	Std. Uncertainty on Flack Parameter Value High .	1.300	Report
PLAT066_ALERT_1_G	Predicted and Reported TminsTmax Range Identical	?	Check
PLAT083_ALERT_2_G	SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large	17.36	Why ?
PLAT380_ALERT_4_G	Incorrectly? Oriented I(sp2)-Methyl Moiety	C6D	Check
PLAT720_ALERT_4_G	Number of Unusual/Non-Standard Labels	20	Note
PLAT792_ALERT_1_G	The Model has Chirality at C2 (Polar SPGR)	R	Verify
PLAT792_ALERT_1_G	The Model has Chirality at C15 (Polar SPGR)	R	Verify
PLAT792_ALERT_1_G	The Model has Chirality at C28 (Polar SPGR)	R	Verify
PLAT792_ALERT_1_G	The Model has Chirality at C41 (Polar SPGR)	R	Verify

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
 3 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
 14 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 11 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

8 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 11 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 3 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 4 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 2 ALERT type 5 Informative message, check

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into you

```

# start Validation Reply Form
_vrf_ABETTY02_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: An _expt1_absorpt_correction_type has been given without
RESPONSE: ...
;
_vrf_DIPM002_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: The minimum difference density is < -0.1*ZMAX*0.75
RESPONSE: ...
;
_vrf_DIPM003_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: The minimum difference density is < -0.1*ZMAX*0.75
RESPONSE: ...
;
_vrf_DIPM001_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75
RESPONSE: ...
;
_vrf_DIPM002_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75
RESPONSE: ...
;
_vrf_STRVA01_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Flack test results are meaningless.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT097_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Large Reported Max. (Positive) Residual Density      0.64 eA-3
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT098_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Large Reported Min. (Negative) Residual Density     -0.63 eA-3
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT220_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Non-Solvent Resd 4  C  Ueq(max)/Ueq(min) Range      4.8 Ratio
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT222_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Non-Solvent Resd 1  H  Uiso(max)/Uiso(min) Range    7.8 Ratio
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT242_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of      C10 Check
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT340_mo_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Low Bond Precision on  C-C Bonds ..... 0.00533 Ang.

```

```

RESPONER: ...
;
_vrf_PLAT907_no_mv0117a-auto
;
PROBLEM: Flack x > 0.5, Structure needs to be Inverted? .      0.70 Check
RESPONER: ...
;
# and Validation Reply Form

```

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

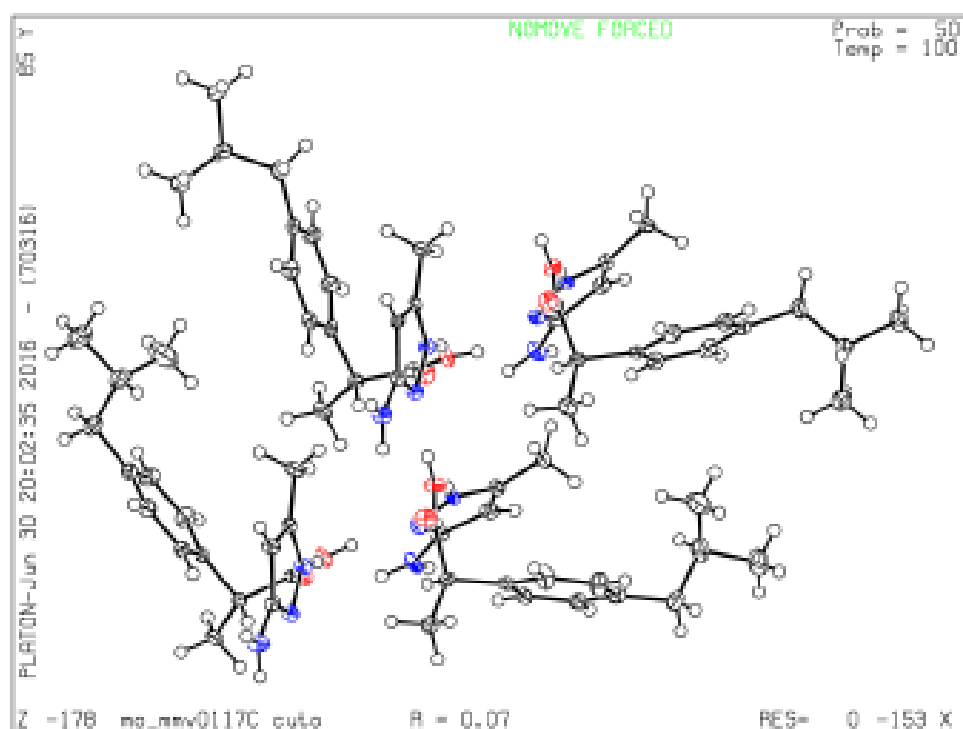
A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 06/05/2016; check.def file version of 05/05/2016

Database: no_mv0117a.cif - allgood.plt



9.7.2. IBU...TIR

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: Ianie

Bond precision:	C-C = 0.0052 Å	Wavelength=0.71069	
Cell:	a=14.899 (5)	b=6.405 (5)	c=21.873 (5)
	alpha=90	beta=97.723 (5)	gamma=90
Temperature:	293 K		
	Calculated	Reported	
Volume	2068.4 (18)	2068.4 (18)	
Space group	P 21/c	P21/c	
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc	
Moiety formula	C13 H18 O2, C8 H11 N O	C13 H17 O2, C8 H12 N O	
Sum formula	C21 H29 N O3	C21 H29 N O3	
Mr	343.45	343.45	
Dx, g cm ⁻³	1.103	1.103	
Z	4	4	
Mu (mm ⁻¹)	0.073	0.073	
F000	744.0	744.0	
F000'	744.33		
h, k, lmax	21, 9, 31	21, 9, 31	
Nref	6310	6153	
Tmin, Tmax	0.995, 0.999	0.995, 0.999	
Tmin'	0.986		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.995 Tmax=0.999
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.975 Theta(max)= 30.500

R(reflections)= 0.1494 (2606) wR2(reflections)= 0.2872 (6153)

S = 1.137 Npar= 234

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name ALERT alert-type alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

```

ABSTY02_ALERT_1_C An _expt1_absorpt_correction_type has been given without
                   a literature citation. This should be contained in the
                   _expt1_absorpt_process_details field.
                   Absorption correction given as gaussian
RFAC001_ALERT_3_C The value of the R factor is > 0.10
                   R factor given    0.149
RFACR01_ALERT_3_C The value of the weighted R factor is > 0.25
                   Weighted R factor given    0.287
RINTA01_ALERT_3_C The value of Rint is greater than 0.12
                   Rint given    0.124
PLAT020_ALERT_3_C The value of Rint is greater than 0.12 ..... 0.124 Report
PLAT026_ALERT_3_C Ratio Observed / Unique Reflections (too) Low .. 42 %
PLAT029_ALERT_3_C _diffn_measured_fraction_theta_full value Low . 0.975 Note
PLAT082_ALERT_2_C High R1 Value ..... 0.15 Report
PLAT084_ALERT_3_C High wR2 Value (i.e. > 0.25) ..... 0.29 Report
PLAT147_ALERT_1_C s.u. on Symmetry Constrained Cell Angle(s) ..... Please Check
PLAT241_ALERT_2_C High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C6A Check
PLAT241_ALERT_2_C High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C9A Check
PLAT242_ALERT_2_C Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C2 Check
PLAT242_ALERT_2_C Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C4A Check
PLAT242_ALERT_2_C Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C7A Check
PLAT250_ALERT_2_C Large U3/U1 Ratio for Average U(1,j) Tensor .... 2.9 Note
PLAT334_ALERT_2_C Small Average Benzene C-C Dist. C4A -C9A 1.37 Ang.
PLAT340_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds ..... 0.00524 Ang.

```

Alert level G

```

PLAT005_ALERT_5_G No Embedded Refinement Details found in the CIF Please Do !
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms ..... 2 Report
PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ Please Check
PLAT066_ALERT_1_G Predicted and Reported TrainsTrax Range Identical ? Check
PLAT072_ALERT_2_G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large 0.10 Report
PLAT153_ALERT_1_G The s.u.'s on the Cell Axes are Equal ..(Note) 0.005 Ang.
PLAT199_ALERT_1_G Reported _cell_measurement_temperature ..... (K) 293 Check
PLAT200_ALERT_1_G Reported _diffn_ambient_temperature ..... (K) 293 Check
PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels ..... 4 Note
PLAT793_ALERT_4_G The Model has Chirality at C10 (Centro SPGR) 5 Verify

```

```

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
18 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
10 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

7 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
9 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
8 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
2 ALERT type 5 Informative message, check

```

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```

# start Validation Reply Form
_vrf_ABSTY02_lanie
:
PROBLEM: An _expt1_absorpt_correction_type has been given without
RESPONSE: ...

```

```

;
_vrf_RFACG01_lanie
;
PROBLEM: The value of the R factor is > 0.10
RESPONSE: ...
;
_vrf_RFACR01_lanie
;
PROBLEM: The value of the weighted R factor is > 0.25
RESPONSE: ...
;
_vrf_RINTA01_lanie
;
PROBLEM: The value of Rint is greater than 0.12
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT020_lanie
;
PROBLEM: The value of Rint is greater than 0.12 ..... 0.124 Report
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT026_lanie
;
PROBLEM: Ratio Observed / Unique Reflections (too) Low .. 42 %
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT029_lanie
;
PROBLEM: _diffrn_measured_fraction_theta_full value Low . 0.975 Note
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT082_lanie
;
PROBLEM: High R1 Value ..... 0.15 Report
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT084_lanie
;
PROBLEM: High wR2 Value (i.e. > 0.25) ..... 0.29 Report
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT147_lanie
;
PROBLEM: s.u. on Symmetry Constrained Cell Angle(s) .... Please Check
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT241_lanie
;
PROBLEM: High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C6A Check
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT242_lanie
;
PROBLEM: Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C2 Check
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT250_lanie
;
PROBLEM: Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor .... 2.9 Note
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT334_lanie

```

```
;
PROBLEM: Small Average Benzene C-C Dist. C4A -C9A 1.37 Ang.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PLAT340_lanie
;
PROBLEM: Low Bond Precision on C-C Bonds ..... 0.00524 Ang.
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

Datablock 1ane - ellipsoid plot

