

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO QUÍMICA E BIOQUÍMICA



Energética de Polimorfos e Co-cristais

Inês de Oliveira Feliciano

Mestrado em Química

Versão Provisória

Dissertação orientada por:
Professor Manuel Eduardo Ribeiro Minas da Piedade
Doutor Carlos Eduardo Sabino Bernardes

2020

Resumo

A Engenharia de Cristais tem, nos últimos anos, emergido como uma disciplina focada na síntese seletiva de novas fases sólidas com estequiometria, empacotamento, morfologia e propriedades físicas (e.g. solubilidade) direcionadas para aplicações específicas. Um dos problemas centrais em indústrias como a farmacêutica ou a agroquímica, é o facto de muitos dos compostos orgânicos que são desenvolvidos serem demasiado insolúveis em meios aquosos para poderem cumprir adequadamente o fim a que se destinam. Uma das técnicas mais promissoras para melhorar a solubilidade de compostos orgânicos consiste na síntese de cristais multicomponentes (cristais contendo duas ou mais moléculas diferentes na rede cristalina). Durante o desenvolvimento deste tipo de materiais é essencial avaliar a sua estabilidade relativamente aos seus componentes sólidos puros, para garantir que não se decompõem durante o período de armazenamento. A entalpia da reação $(A:B_b)(cr) \rightarrow A(cr) + bB(cr)$, que reflete a diferença de energia de rede entre o co-cristal e seus precursores A e B, é um parâmetro importante para esta avaliação. Uma forma simples de o determinar é através da medição de entalpias de dissolução.

O presente trabalho teve por objetivo utilizar esse tipo de medidas para avaliar a influência da estequiometria na estabilidade (entálpica) relativa de cristais multicomponentes constituídos por precursores com interesse farmacêutico. Para o efeito, foi desenvolvida uma célula calorimétrica adaptável a um calorímetro *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* que permite trabalhar com quantidades de amostra <20mg. A nova célula foi testada em termos de qualidade e sensibilidade do sinal calorimétrico. A precisão e exatidão das determinações foram avaliadas usando como reação padrão a dissolução de cloreto de potássio em água desionizada. Foi ainda usada como teste a determinação da diferença entálpica entre as formas polimórficas I e II da 4'-hidroxiacetofenona (HAP), $\Delta_{ts} H_m^\circ (II \rightarrow I)$, com base em medidas de entalpia de dissolução em DMSO. Todos estes ensaios foram realizados a 298,15K. Os testes de dissolução de cloreto de potássio permitiram obter uma entalpia de dissolução molar padrão de $\Delta_{sin} H_m^\circ = 17,40 \pm 0,06 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, em excelente acordo com o valor calculado a partir de dados retirados das Tabelas NBS, $\Delta_{sin} H_m^\circ = 17,40 \pm 0,11 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. O estudo da dissolução dos polimorfos da HAP conduziu a $\Delta_{ts} H_m^\circ (II \rightarrow I) = 0,48 \pm 0,10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, também em excelente acordo com a literatura, $\Delta_{ts} H_m^\circ (II \rightarrow I) = 0,49 \pm 0,13 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Com vista a estudar a energética de pares de cristais multicomponentes com estequiometrias diferentes $(A:B/A:B_2)$, foram sintetizados, por mecanoquímica, compostos baseados em ácido maleico (MA) e ácido fumárico (FA), e os aminoácidos fenilalanina (Phe) e valina (Val). Os cristais multicomponentes obtidos com proporção 1:1 foram (L designa o enantiómero L e DL a mistura racémica): FA:L Phe, FA:DL Phe, FA:L Val, MA:L Phe, MA:DL Phe, MA:L Val, e MA:DL Val; e com proporção 1:2: FA:DL Val₂, MA:L Phe₂ e MA:DL Phe₂. No caso de MA:L Phe₂ obtiveram-se ainda por cristalização em água, cristais que permitiram a determinação da estrutura molecular e cristalina por difração de raios-X de cristal único (SCXRD). Durante a Tese foi possível estudar a energética dos seguintes dois pares de estequiometria 1:1 e 1:2: MA:L Phe/MA:L Phe₂ e MA:DL Phe/MA:DL Phe₂. Os resultados das medidas de entalpia de reação de dissociação destes compostos nos seus precursores, a 298,15K, obtidos por calorimetria de solução, foram: $\Delta_r H_m^\circ (MA:L Phe) = 7,58 \pm 0,21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_r H_m^\circ (MA:L Phe_2) = 16,08 \pm 0,28 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_r H_m^\circ (MA:DL Phe) = 7,55 \pm 0,22 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $\Delta_r H_m^\circ (MA:DL Phe_2) = 15,87 \pm 0,47 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Estes resultados indicam que, entalpicamente os sistemas são estáveis em relação à sua decomposição nos precursores, uma vez que o processo é sempre endotérmico. Sugerem ainda que, pelo menos neste número limitado de casos, a aditividade é aproximadamente observada, uma vez que $\Delta_r H_m^\circ (MA:Phe_2) \sim 2\Delta_r H_m^\circ (MA:Phe)$. Foi ainda possível

obter os seguintes valores de entalpias de rede: $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:L Phe})=278,2\pm 4,3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,
 $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:L Phe}_2)=447,3\pm 7,4\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DL Phe})=278,2\pm 4,3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e
 $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DL Phe}_2)=447,1\pm 7,4\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Neste caso é interessante notar que as diferenças de entalpia
de rede entre os pares de estequiometria 1:1 e 1:2 são aproximadamente iguais à entalpia de sublimação
do precursor responsável pela diferença de estequiometria: $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:Phe}_2) -$
 $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:Phe}) \sim \Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{Phe})$.

Palavras-chave: Calorimetria, Cristais Multicomponentes, Ácido Maleico, Ácido Fumárico, Aminoácidos.

Abstract

Crystal Engineering has, in recent years, emerged as a discipline focused on the selective synthesis of new solid phases with stoichiometry, packaging, morphology and physical properties (e.g. solubility) for specific applications. A main problem in industries such as pharmaceuticals or agrochemicals is that many of the organic compounds that are developed are too insoluble in water to serve their proper function. One of the most promising techniques for improving the solubility of organic compounds is the synthesis of multi-component crystals (crystals containing two or more different molecules in the crystalline lattice). During the development of this type of materials it is essential to assess their stability in relation to their pure solid components to ensure that they do not decompose during the storage period. The standard molar enthalpy of the reaction $(A:B_b)(cr) \rightarrow A(cr) + bB(cr)$, which reflects the difference in lattice energy between a given co-crystal and its precursors, is an important aspect to for this evaluation. A simple way to determine this parameter is by measuring dissolution enthalpies.

The aim of this work was to use such measures to assess the influence of stoichiometry on the relative stability (enthalpic) of multi-component crystals composed by precursors of pharmaceutical interest. For this purpose, a calorimetric cell adaptable to a *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* was developed, which allows working with sample quantities <20mg. The new cell was evaluated in terms of quality and sensitivity. The accuracy and precision of the calorimetric system was evaluated using as standard reaction the dissolution of potassium chloride in water. It was also used as a test the determination of the enthalpic difference between the polymorphs I and II of 4'-hydroxyacetophenone (HAP) in DMSO. All these tests were performed at 298,15K. The potassium chloride dissolution tests led to a standard molar dissolution enthalpy of $\Delta_{\text{soln}}H_m^\circ = 17,40 \pm 0,06 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, in excellent agreement with the calculated from NBS Tables, $\Delta_{\text{soln}}H_m^\circ = 17,40 \pm 0,11 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. The dissolution of the HAP polymorphic system led to $\Delta_{\text{us}}H_m^\circ(\text{II} \rightarrow \text{I}) = 0,48 \pm 0,10 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, also agreeing with the literature, $\Delta_{\text{us}}H_m^\circ(\text{II} \rightarrow \text{I}) = 0,49 \pm 0,13 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

In order to study the energy of multicomponent pairs of crystals with different stoichiometries (A:B/A:B₂), compounds based on maleic acid (MA) and fumaric acid (FA), and the amino acids phenylalanine (Phe) and valine (Val) were synthesized by mechanochemistry. The multi-component crystals obtained with a 1:1 ratio were (L refer to the enantiomer L and DL the racemic mixture): FA:LPhe, FA:DLPhe, FA:LVal, MA:LPhe, MA:DLPhe, MA:LVal, and MA:DLVal; and with a 1:2 ratio: FA:DLVal₂, MA:LPhe₂, and MA:DLPhe₂. In the case of MA:LPhe₂, crystals were also obtained by crystallization in water, which allowed the determination of the molecular and crystalline structure by single crystal X-ray diffraction (SCXRD). During the thesis it was possible to study the energy of the following two pairs of stoichiometry 1:1 and 1:2: MA:LPhe/MA:LPhe₂ and MA:DLPhe/MA:DLPhe₂. The results of the measurements of the enthalpy reaction dissociation of these compounds in their precursors, at 298,15K, obtained by solution calorimetry, were: $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:LPhe}) = 7,58 \pm 0,21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:LPhe}_2) = 16,08 \pm 0,28 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:DLPhe}) = 7,55 \pm 0,22 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ and $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:DLPhe}_2) = 15,87 \pm 0,47 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. These results indicate that, enthalpically, the systems are stable in relation to their decomposition in the precursors since the process is always endothermic. It also suggests that, at least in this limited number of cases, additivity is approximately observed since $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:Phe}_2) \sim 2\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:Phe})$. It was also possible to obtain the following values of lattice enthalpies: $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:LPhe}) = 278,2 \pm 4,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:LPhe}_2) = 447,3 \pm 7,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DLPhe}) = 278,2 \pm 4,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DLPhe}_2) = 447,1 \pm 7,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. In this case it is

interesting to note that the differences in lattice enthalpy between the 1:1 and 1:2 stoichiometry pairs are approximately equal to the sublimation enthalpy of the precursor responsible for the stoichiometry difference: $\Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:Phe}_2) - \Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:Phe}) \sim \Delta_{\text{sub}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{Phe})$.

Keywords: Calorimetry, Multi-component Crystals, Maleic Acid, Fumaric Acid, Amino Acids.