

Universidade de Lisboa

Faculdade de Ciências

Departamento de Química e Bioquímica

Estudo da solubilidade, agregação e cristalização do ácido picolínico

Diogo dos Santos Baptista

Orientadoras:

Professora Doutora Maria de Fátima Minas da Piedade

Doutora Catarina Alexandra Veríssimo Esteves

2020/2021

julho 2021

Resumo

A cristalização consiste na obtenção de sólidos cristalinos a partir de uma solução sendo um dos processos mais antigos e mais utilizados em todo o mundo. Ainda assim, há muitas questões sobre como é que as moléculas formam agregados em solução e, posteriormente, cristalizam. O controlo rigoroso deste processo é importante, para que se sintetize apenas o sólido pretendido, evitando a formação de polimorfos com propriedades diferentes das pretendidas.

O estudo de famílias de compostos, com variações sistemáticas na sua estrutura molecular, poderá ajudar-nos a perceber melhor este processo. Assim, o ácido picolínico, cujos isómeros já foram bastante estudados no nosso grupo de investigação, pode ser um bom candidato a tais estudos. Neste trabalho serão apresentados estudos de solubilidade (através do método gravimétrico) e da estrutura do sólido em equilíbrio com a solução saturada (através de difração de raios-X de pós, DRXP) do ácido picolínico, a diferentes temperaturas, em três solventes polares: água, etanol (ambos solventes próticos) e em acetonitrilo (aprótico). Os resultados de solubilidade obtidos demonstram que a tendência de solubilidade observada é a seguinte: Água >> Etanol > Acetonitrilo. De uma forma geral, a solubilidade aumenta com a temperatura, exceto para a água a 318 K e para o acetonitrilo a 303 K, devido a erros experimentais, possivelmente. Relativamente à estrutura em estado sólido observou-se que esta não varia muito com a temperatura e com o solvente utilizado.

Palavras-chave: Ácido picolínico, solubilidade, agregação, cristalização e polimorfismo.

Abstract

Crystallization is a method to obtain crystalline solids from solution and it is one of the oldest and most used methods worldwide. Still, there are many questions about how molecules form aggregates in solution and later crystallize. A strict control of this process is very important, so that we can synthesize only the pretended solid, avoiding the formation of polymorphs with undesired properties.

The study of families of compounds, with systematic variations in their molecular structure, could help us answer some of these questions. As such, picolinic acid, whose isomers have been thoroughly studied on our group, could be a good model for such studies. In this work, studies on both the solubility (obtained through the gravimetric method) and the structure of the solid in equilibrium with the saturated solution (by means of PXRD) of picolinic acid, at different temperatures, in three polar solvents: water, ethanol (both protic solvents) and acetonitrile (aprotic solvent) will be presented. Generally, the solubility increases with temperature except for water at 318 K and acetonitrile at 303 K. Regarding the solid state structure it was observed that it barely changes with temperature and solvent.

Keywords: Picolinic acid, solubility, aggregation, crystallization and polymorphism.

Agradecimentos

Os agradecimentos vão para: a Professora Maria da Conceição Oliveira por ter realizado a análise de LC-MS, a Doutora Ana Mourato por ter realizado difração de raios-X de pós, a Mestre Daniela Silva por ter realizado difração de raios-X de pós e de cristal único, ao Professor Jorge Correia por nos ter emprestado um banho termostático, ao Doutor Ricardo Simões, Doutor Carlos Bernardes, Mestre Inês Feliciano e Mestre Cátia Lopes pela ajuda prestada ao longo do trabalho.

Conteúdo

Resumo	1
Abstract.....	2
Agradecimentos	3
Índice de Figuras	6
Índice de Tabelas	8
Índice de Equações	10
Abreviaturas.....	11
Capítulo 1 – Introdução	12
Capítulo 2 - Materiais e métodos.....	14
2.1 Reagentes.....	14
2.2 Técnicas de Caracterização	14
2.2.1 Difração de raios-X de pós	14
2.2.2 Ressonância Magnética Nuclear.....	15
2.2.3 Cromatografia Líquida – Espetrometria de Massa.....	15
2.2.4 Análise termogravimétrica	15
2.2.5 Calorimetria diferencial de varrimento	16
2.3 Medições de solubilidade	16
Capítulo 3 - Resultados e Discussão	18
3.1 Caracterização do ácido picolínico do fabricante.....	18
3.2 Caracterização do ácido picolínico obtido por sublimação.....	20
3.3 Caracterização dos sólidos nas soluções saturadas de tolueno e ciclohexano.....	21
3.4 Caracterização dos sólidos nas soluções saturadas de água, etanol e acetonitrilo	22
3.5 Estudo do ácido picolínico em solução	26
3.6 Solubilidade do ácido picolínico	27
Conclusões.....	33
Referências	34

Anexos..... 36

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura molecular dos ácidos picolínico, nicotínico e hidroxinicotínicos .	13
Figura 2 - Esquema representativo dos aparelhos utilizados nos estudos de solubilidade do ácido picolínico	17
Figura 3 – Termograma representativo da análise termogravimétrica do ácido picolínico do fabricante	18
Figura 4 - Termograma obtido por calorimetria diferencial de varrimento no intervalo de temperatura (298,15 - 423,15) K do ácido picolínico do fabricante.....	18
Figura 5 - Difratomogramas de raios-X de pós do ácido picolínico do fabricante (verde) e da estrutura registada em Hamazaki et al. ⁵ (preto).....	19
Figura 6 - Comparação do difratograma de raios-X de pós do ácido picolínico do frasco (em cima, a preto) e as riscas geradas pelo Checkcell para a estrutura em Tamura et al. ⁷ (em baixo, a verde).....	20
Figura 7 - Difratomogramas de raios-X de pós do ácido picolínico sublimado (vermelho), do fabricante (cinzento) e registado em Hamazaki et al. ⁷ (preto)	20
Figura 8 - Difratomogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em tolueno (azul) e ciclohexano (verde) a temperatura 313 K, do fabricante (cinzento) e registado em Hamazaki et al. ⁷ (preto)	22
Figura 9 - Difratomogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em água no intervalo de temperatura (293 - 323) K, do fabricante e registado em Hamazaki et al. ⁷	23
Figura 10 - Difratomogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em etanol no intervalo de temperatura (293 - 323) K, do fabricante e registado em Hamazaki et al. ⁷	24
Figura 11 - Difratomogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em acetonitrilo no intervalo de temperatura (293 - 323) K, do fabricante e registado em Hamazaki et al. ⁷	24
Figura 12 - Fração molar do ácido picolínico, nos três solventes, em função da temperatura	28
Figura 13 - Logaritmo neperiano da fração molar do ácido picolínico, nos três solventes, em função da temperatura.....	29
Figura A1 - Espectro de UV-Vis e espectro de massa ESI em modo negativo e positivo do ácido picolínico em água/acetonitrilo.....	36
Figura A2 – Espectros de ATR-FTIR para o ácido picolínico em água (azul), etanol (verde) e acetonitrilo (vermelho) com concentrações aproximadas de 891,55 g·kg ⁻¹ , 62,771 g·kg ⁻¹ e 22,702 g·kg ⁻¹ , respetivamente	61

Figura A3 – Espectro de ^1H -RMN da solução de ácido picolínico em óxido de deutério com a concentração de $126,28 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$	61
Figura A4 – Fotografia retirada ao microscópio do AP sólido que esteve na solução saturada a 303 K.....	62
Figura A5 - Fotografia retirada ao microscópio do AP sólido que esteve na solução saturada a 303 K.....	62
Figura A6 – Fotografia retirada ao microscópio dos cristais de AP obtidos através de sublimação por dedo frio	63
Figura A7 - Fotografia retirada ao microscópio dos AP obtido através de sublimação numa caixa de Petri.....	63
Figura A8 - Representação das moléculas de AP na célula unitária, nos cristais obtidos por sublimação usando um dedo frio, adquirida através da difração de raios-X de cristal única efetuada pelo grupo deste trabalho	64

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Propriedades dos reagentes adquiridos.....	14
Tabela 2 – Sistema cristalino, grupos espacial e parâmetros de célula obtidos por difração de raios-X do cristal único do ácido picolínico	21
Tabela 3 – Parâmetros de célula unitária (a, b, c e β) obtidos para a indexação dos difratogramas de pós do ácido picolínico nos vários solventes nas várias temperaturas e das estruturas de difração de raios-X de cristal único. Os dados referem-se ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial C2/c.....	26
Tabela 4 - Fração molar do ácido picolínico, x_{AP} , no intervalo de temperatura (293,62 - 323,38) K.....	27
Tabela 5 – Parâmetros da Equação 2, coeficiente de determinação e erro padrão associado ao cálculo do $\ln x_{AP}$	29
Tabela 6 – Valores dos parâmetros utilizados (T = 298 K) para descrever os três solventes (água, etanol e acetonitrilo)	30
Tabela 7 - Declive (m), ordenada na origem (b) e coeficiente de correlação (R^2) dos parâmetros considerados.....	31
Tabela A1 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, proveniente do fabricante	36
Tabela A2 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP obtido por sublimação usando um dedo frio	37
Tabela A3 – Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H ₂ O a 293,15 K	38
Tabela A4 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 293,15 K....	39
Tabela A5 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 293,15K ...	40
Tabela A6 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H ₂ O a 298,15 K.....	41
Tabela A7 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 298,15 K....	42
Tabela A8 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 298,15 K..	43
Tabela A9 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H ₂ O a 303,15 K.....	44
Tabela A10 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 303,15 K..	45
Tabela A11 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 303,15 K	46
Tabela A12 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H ₂ O a 308,15 K....	47
Tabela A13 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 308,15 K..	48
Tabela A14 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 308,15 K	49
Tabela A15 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H ₂ O a 313,15 K....	50

Tabela A16 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 313,15 K..	51
Tabela A17 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 313,15 K	52
Tabela A18 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em tolueno a 313,15 K	53
Tabela A19 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em ciclohexano a 313,15 K	54
Tabela A20 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H ₂ O a 318,15 K....	55
Tabela A21 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 318,15 K..	56
Tabela A22 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 318,15 K	57
Tabela A23 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H ₂ O a 323,15 K....	58
Tabela A24 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 323,15 K..	59
Tabela A25 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 323,15 K	60

Índice de Equações

Equação 1 - Cálculo da fração molar do ácido picolínico em solução.....	17
Equação 2 – Equação para o cálculo do $\ln x_{AP}$	29

Abreviaturas

DRXP – Difração de raios-X de pós

AP – Ácido picolínico

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

ATR-FTIR – Infravermelho com transformada de *Fourier* no modo de Refletância Total Atenuada

DSC – Calorimetria diferencial de varrimento

TGA - Análise termogravimétrica

Capítulo 1 – Introdução

A cristalização é um método antigo muito utilizado para obter um sólido cristalino a partir de uma solução. Contudo, ainda não é claro como é que as moléculas se agregam em solução e formam os cristais. Um cristal pode ser definido como um sólido homogéneo altamente ordenado que forma um padrão tridimensional constituído por átomos, moléculas ou iões e que se repete nas três dimensões da rede cristalina¹. Caso este arranjo não seja constante na rede o sólido não é cristalino e, por isso, é considerado amorfo. É possível que as substâncias, por vezes, possam cristalizar em vários arranjos estruturais, fenómeno conhecido como polimorfismo. Assim, considera-se que um sólido apresenta polimorfismo quando consegue apresentar formas distintas a nível cristalino, quimicamente semelhantes, mas com propriedades físico-químicas que poderão ser distintas. Diferenças na temperatura de cristalização e/ou no solvente utilizado podem fazer com que o sólido apresente estruturas cristalinas diferentes que, por sua vez, têm propriedades diferentes (tais como solubilidade, estabilidade e ponto de fusão)². De forma a obter apenas o sólido pretendido, é fundamental estudá-lo de forma a averiguar a existência de polimorfismo e, caso exista, as condições exatas em que o polimorfo desejado pode ser sintetizado/isolado³. O estudo do polimorfismo é necessário para várias indústrias onde este tem um papel ativo, como, por exemplo, para a indústria farmacêutica. Propriedades tais como a dissolução e a solubilidade são muito importantes nesta indústria e a existência de polimorfismo pode ter um grande impacto sobre as mesmas. Assim, a deteção e descrição do polimorfismo das substâncias é crucial⁴. Este tipo de estudos pode ser feito através de várias técnicas de caracterização, sendo as mais comuns a difração de Raios-X de pós, espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear. Pode ainda ser usada calorimetria diferencial de varrimento para se observarem as transições de fase³.

O estudo de uma família de compostos com variações sistemáticas a nível da estrutura molecular poderá clarificar os mecanismos moleculares que acontecem durante a cristalização. Assim, o ácido picolínico, um isómero do ácido nicotínico, que tal como os ácidos hidroxinicotínicos, foi estudado extensivamente no nosso grupo de investigação, poderá ser um excelente modelo para este estudo (Figura 1).

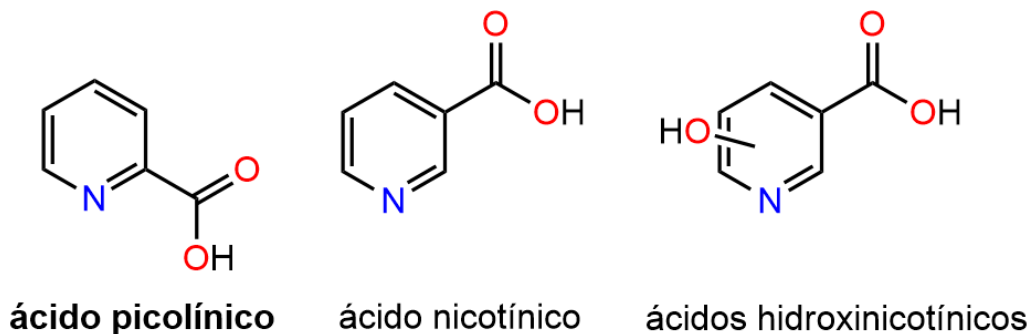


Figura 1 - Estrutura molecular dos ácidos picolínico, nicotínico e hidroxinicotínicos

O ácido picolínico, ácido piridino-2-carboxílico, é um composto orgânico constituído por um anel piridínico e um grupo ácido carboxílico (-COOH) na posição 2. Nas condições de temperatura e pressão padrão encontra-se no estado sólido sendo um sólido microcristalino branco que é, usualmente, purificado por sublimação ou recristalização, frequentemente com benzeno^{5,6,7}. O ácido picolínico pode ser sintetizado através da oxidação da 2-metilpiridina com, por exemplo, permanganato de potássio (KMnO₄)⁸. O ácido picolínico é também biossintetizado na via metabólica do triptofano nos rins e no fígado, sendo posteriormente armazenado no pâncreas e segregado no intestino^{9,10}.

O ácido picolínico é usado como agente quelante para formar complexos com vários iões metálicos, como por exemplo cobre, ferro, zinco, níquel e cádmio. Devido as suas propriedades quelantes, o ácido picolínico começou a ser muito usado de forma a introduzir metais bioativos em sistemas biológicos¹¹. Quando complexados com ácido picolínico tanto o crómio como o zinco são absorvidos de forma mais eficiente pelo corpo humano^{11,12}. Por isso, o picolinato de crómio, [Cr(C₆H₄NO₂)₃], e o picolinato de zinco, [Zn(C₆H₄NO₂)₂], são usados como suplementos alimentícios. O picolinato de zinco é usado não só como suplemento de zinco, mas também como tratamento para problemas de paladar idiopáticos¹³.

O ácido picolínico tem sido alvo de vários estudos com objetivos distintos, tais como: estimulação de efeitos protetores e terapêuticos contra tumores¹⁴, estimulação da morte celular programada em células cancerígenas¹⁴, interrupção do progresso do HIV *in vitro*¹⁴, tratamento de HIV-1 e do conseqüente desenvolvimento de demência¹⁴, a fitoextração de crómio em solos, a produção de alimentos ricos em crómio¹⁵ e como precursor para a produção de fármacos (como analgésicos locais e suplementos alimentares)¹⁰.

Capítulo 2 - Materiais e métodos

2.1 Reagentes

O ácido picolínico foi comprado da Alfa Aesar (99,9%) e foi usado sem qualquer purificação adicional. A fração molar obtida por análise com HPLC-ESI/MS foi $[C_5H_5NO_2+H^+]$: $m/z = 123,9$. O pó obtido a 298 K foi indexado como monoclinico o grupo espacial é $C2/c$; $a = 21,2215 \text{ \AA}$, $b = 3,8295 \text{ \AA}$, $c = 13,9497 \text{ \AA}$, $\beta = 108,08^\circ$. Estes valores estão em concordância com os obtidos da difração de raios-X de cristal único que foram feitos a 298 K na referência⁵.

Numa segunda fase, o ácido picolínico foi sublimado usando uma montagem com dedo frio a 350,15 K e 1,3 Pa. 1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,599 (1H, *d*, H_{Piridina}), 8,485 (1H, *t*, H_{Piridina}), 8,182 (1H, *d*, H_{Piridina}), 7,959 (1H, *t*, H_{Piridina}) ppm. Foi também efetuada a difração de raios-X de cristal único.

Foi utilizada água destilada e desionizada de um sistema *Milli-Q Plus* (condutividade $0,5 \mu S \cdot cm^{-1}$).

Tabela 1 - Propriedades dos reagentes adquiridos

Reagente	Fórmula molecular	CAS	Fabricante	Grau de pureza / %
Ácido Picolínico	$C_5H_5NO_2$	98-98-6	Alfa Aesar	99,9
Etanol	C_2H_6O	64-17-5	CARLO ERBA Reagents	99,9
Acetonitrilo	C_2H_3N	75-05-8	Chem-Lab	99,9
Ciclohexano	C_6H_{12}	110-82-7	Sigma-Aldrich	99,9
Tolueno	C_7H_8	108-88-3	Panreac	99,9

2.2 Técnicas de Caracterização

2.2.1 Difração de raios-X de pós

Os dados do difratograma de raios-X de pós do ácido picolínico proveniente do fabricante foi obtido através da utilização de um difratômetro D8 Advance Bruker XS acoplado a um detetor Linxeye-XE, com fonte de radiação de cobre ($Cu K\alpha$, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), aplicando uma voltagem de 40 kV e uma corrente de 40 mA, num intervalo de valores de 2θ de $3-37^\circ$. Foi utilizado um porta amostras de vidro.

Os restantes difratogramas foram obtidos através dum difratómetro de raios-X de pós, modelo X'Pert PRO, Malvern/Panalytical. A radiação utilizada foi obtida a partir de um ânodo de Cobre (Cu-K α) com um comprimento de onda de 1,5406 Å, uma tensão de 40 kV e uma corrente de 30 mA. As amostras foram preparadas num almofariz de ágata e introduzidas num porta-amostras de silício. A indexação dos padrões de pós foi feita utilizando o programa *Checkcell*¹⁶.

2.2.2 Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de RMN de ¹H usado para a caracterização foi registado num espectrómetro Bruker Avance II + 400 (1H a 400,13 MHz) a uma temperatura de sonda de 293±2 K. As atribuições dos picos de NMR são baseadas nas integrações dos mesmos, na sua multiplicidade e desvio químico (Figura A3 no Anexo).

2.2.3 Cromatografia Líquida – Espetrometria de Massa

Os ensaios de LC-MS foram realizados num sistema Ultimate RS com DAD acoplado a um espectrómetro de massa LCQ Fleet com fonte de ionização por ESI.

A separação cromatográfica foi obtida numa coluna C18 Luna[®] de 100 Å (150 x 4,6 mm, i.d., tamanho da partícula 5 µm, Phenomenex, USA), termostaticada a 308,15 K. A fase móvel consistiu em 0,1% de ácido fórmico em água ultrapura (A) e acetonitrilo (B); o gradiente de eluição foi o seguinte: 0 min, 50% B; 5 min 100% B; 7-12 min 50%. O volume de amostra injetada foi de 10 µL, e o fluxo da fase móvel de 350 µL·min⁻¹.

2.2.4 Análise termogravimétrica

A análise termogravimétrica foi feita num aparelho Perkin-Elmer TGA 7 que é controlado por uma unidade TAC 7/DX analisador térmico usando o software Pyris V. 7.0. Neste ensaio a amostra foi alocada num cadinho de platina aberto e pesada numa balança do dispositivo sob um fluxo de nitrogénio de 38 cm³·min⁻¹. O mesmo gás foi usado como gás de purga com um fluxo de 22,5 cm³·min⁻¹. A calibração da balança do aparelho foi feita com 100 mg de um peso padrão, enquanto a temperatura de calibração foi feita com uma taxa de aquecimento de 5 K·min⁻¹ com base nas temperaturas de Curie (T_C) de uma liga de alumel (Perkin-Elmer, T_C = 427,35 K) e níquel (Perkin-Elmer T_C = 628,45 K) materiais de referência padrão. Foi efetuado um ensaio para a caracterização do ácido picolínico proveniente do fabricante. Este ensaio foi feito com uma taxa de aquecimento de 5 K·min⁻¹ desde a temperatura 298,15 K até a temperatura 623,15 K.

2.2.5 Calorimetria diferencial de varrimento

A caracterização da amostra do ácido picolínico do fabricante por calorimetria diferencial de varrimento foi feita num DSC 7 de Perkin Elmer. As experiências foram feitas com um aumento de temperatura de $5 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ entre 298,15 K e 423,15 K. Tanto a temperatura como a taxa de aquecimento foram previamente calibradas com índio (Perkin Elmer; fração mássica: 0,99999; $T_{\text{fusão}} = 429,75 \text{ K}$, $\Delta_{\text{fus}}h^\circ = 28,45 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$). A amostra do ácido picolínico tinha uma massa de 2,3654 mg, foi selada em ar, dentro de um recipiente de alumínio e pesada numa microbalança Mettler M5.

2.3 Medições de solubilidade

Foram realizadas medidas de solubilidade em equilíbrio entre 298,15 K e 323,15 K através do método gravimétrico³. A montagem experimental está ilustrada na Figura 17. O ácido picolínico foi colocado nos três reatores em conjunto com cerca de 100 cm^3 de solvente (água, etanol e acetonitrilo) em cada reator, a solução foi mantida em agitação, usando um agitador magnético, durante cerca de 7 dias ($\sim 168 \text{ h}$) num ambiente inerte de atmosfera de nitrogénio dentro de um tubo de *Schlenk* (1). Posteriormente, foram adicionados mais dois reatores, nas mesmas condições dos anteriores, mas com ciclohexano e tolueno como solventes. A temperatura foi mantida constante pela água do banho termostático (2) a circular, pela camisa de termostatização. A temperatura do banho foi controlada por uma unidade Julabo UB (3) e um banho termostático HAAKE EK20 (4). A temperatura da solução foi medida através de um sensor Pt100 encapsulado em aço inox (5). O sensor, conectado numa configuração de quatro fios a um multímetro HP34970A a $6^{1/2}$ dígitos Agilent (6), foi inserido num tubo de vidro (7), que continha óleo de silicone de forma a melhorar o contacto térmico. Este sensor foi calibrado anteriormente utilizando um termómetro de resistência de platina como referência, foi calibrado numa instalação creditada de acordo com a *International Temperature Scale ITS-90*. No final de cada período de equilíbrio a agitação era interrompida e três amostras, com cerca de 2 cm^3 , de cada solução foi extraída usando uma seringa pré-termostatizada adaptada a um micro filtro (com 25 mm e poros com uma dimensão de $0,2 \mu\text{m}$, de celulose para as soluções aquosas e de PTFE para as restantes) e uma agulha (Sterican, de aço inoxidável e com 8 cm de comprimento) para as amostras líquidas, para as amostras sólidas foi usada uma cânula de aço inoxidável. As alíquotas foram transferidas para um frasco de vidro, que foi pesado previamente, pesado de novo quando tinha a solução e pesado uma terceira vez quando todo o solvente se evaporou do frasco. As pesagens foram

feitas numa balança Mettler Toledo XS205. De forma a calcular a fração molar de ácido picolínico em cada frasco, usou-se a seguinte equação:

$$x_{AP} = \frac{M_{\text{Solvente}}(m_{\text{frasco+sólido}} - m_{\text{frasco}})}{M_{\text{Solvente}}(m_{\text{frasco}} - m_{\text{frasco+sólido}}) + M_{AP}(m_{\text{frasco+solução}} - m_{\text{frasco+sólido}})}$$

Equação 1 - Cálculo da fração molar do ácido picolínico em solução

Na Equação 1 - Cálculo da fração molar do ácido picolínico em solução x_{AP} representa a fração molar de ácido picolínico em solução, M_{Solvente} a massa molar do solvente e M_{AP} a massa molar do ácido picolínico. As medidas de solubilidade foram feitas em ordem ascendente de temperatura.

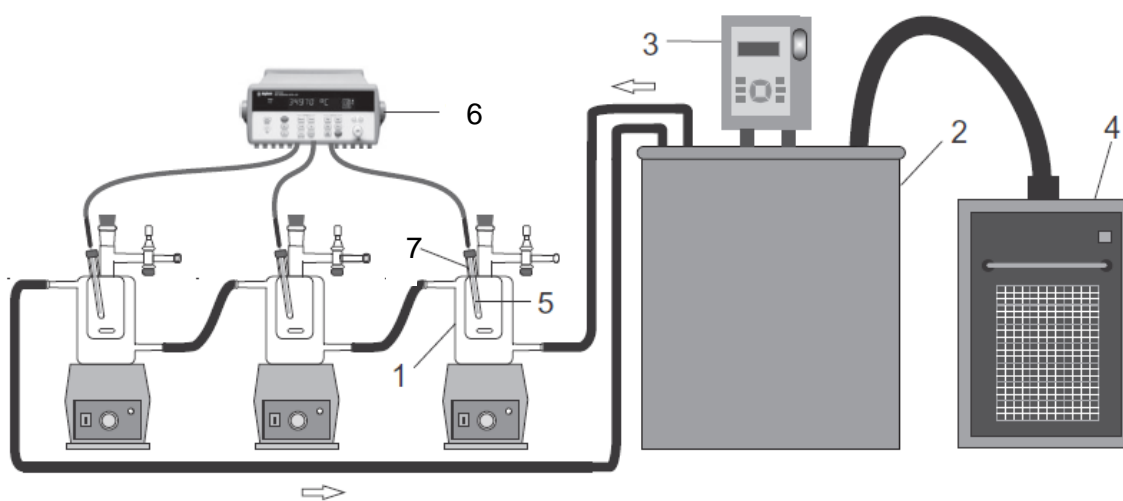


Figura 2 - Esquema representativo dos aparelhos utilizados nos estudos de solubilidade do ácido picolínico

Capítulo 3 - Resultados e Discussão

3.1 Caracterização do ácido picolínico do fabricante

De forma a avaliar a pureza, quer química quer de fase, do ácido picolínico adquirido, caracterizou-se o mesmo através de análise termogravimétrica (Figura 3) e calorimetria diferencial de varrimento (Figura 4).

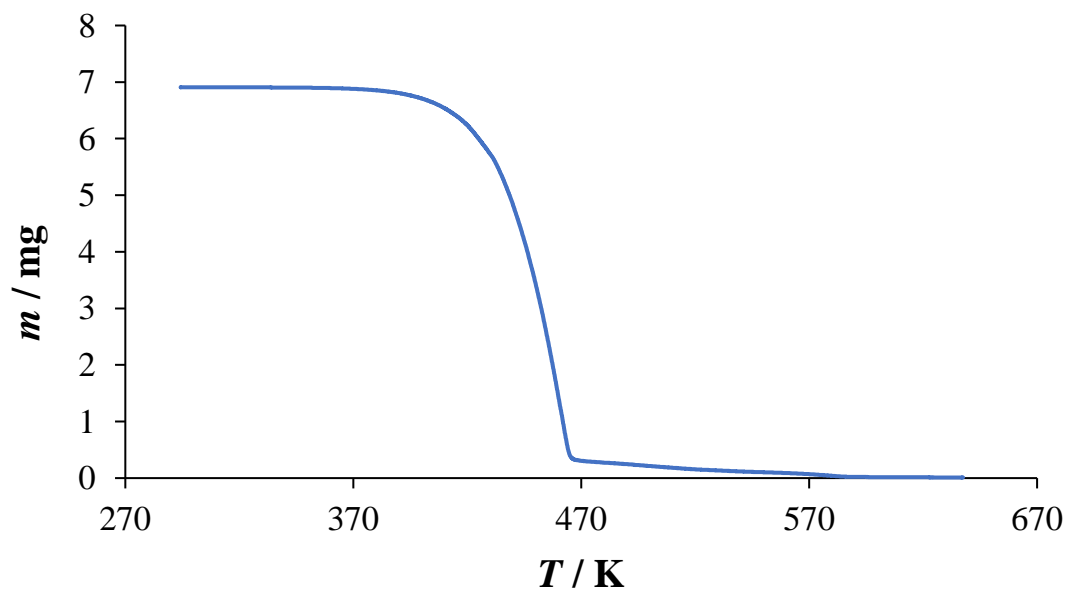


Figura 3 – Termograma representativo da análise termogravimétrica do ácido picolínico do fabricante

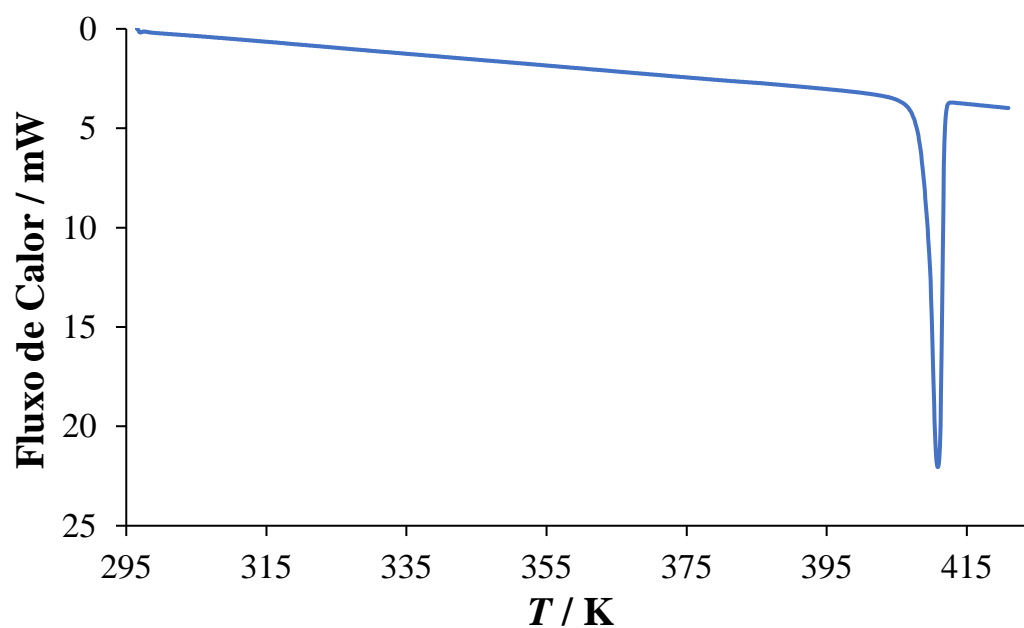


Figura 4 - Termograma obtido por calorimetria diferencial de varrimento no intervalo de temperatura (298,15 - 423,15) K do ácido picolínico do fabricante

No termograma da Figura a massa do ácido picolínico desce de forma gradual e continuamente. No da Figura temos apenas um pico, que se encontra bem definido. Estes fatores indicam que o AP é puro a nível de fase, ou seja, não deverá existir uma mistura de fases.

Foi também feita a caracterização por difração de raios-X de pós. O difratograma obtido foi, posteriormente, comparado com o difratograma de pós presente em Hamazaki *et. al*⁵, que tem a estrutura do ácido picolínico mais recente. Na Figura 5 apresentam-se ambos os difratogramas e as diferenças entre eles encontram-se destacadas por retângulos/setas, vermelhas no caso de serem riscas exclusivas ao difratograma do ácido picolínico do fabricante ou azuis caso pertencessem exclusivamente ao outro difratograma.

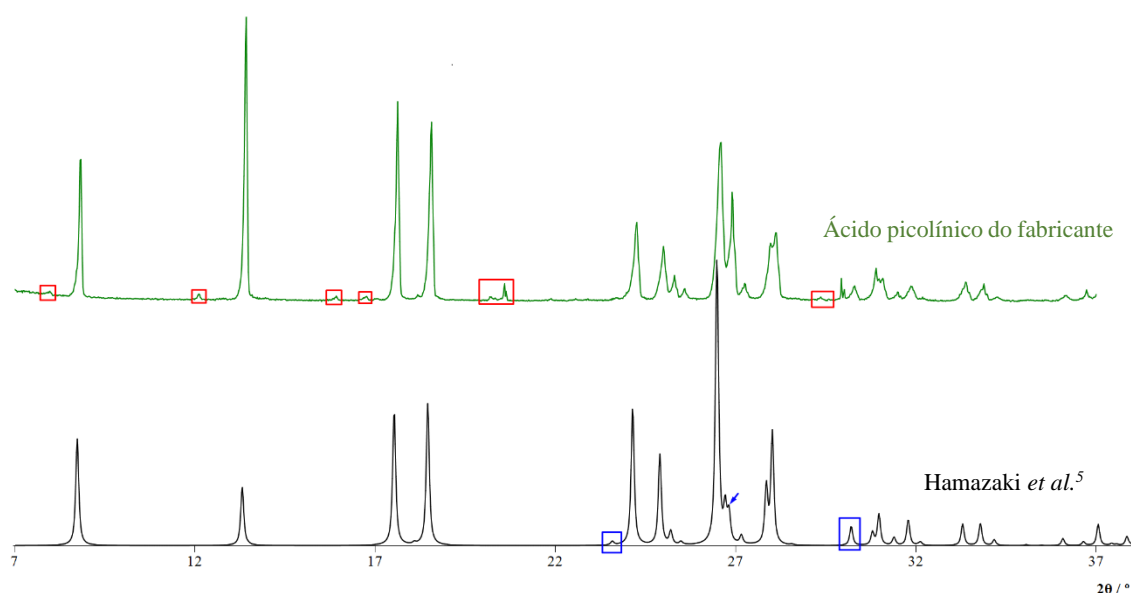


Figura 5 - Difratogramas de raios-X de pós do ácido picolínico do fabricante (verde) e da estrutura registada em Hamazaki *et al.*⁵ (preto)

Existem algumas diferenças nos difratogramas, nomeadamente no do ácido picolínico do fabricante que apresenta algumas riscas que não estão presentes no outro difratograma. Estas riscas “extra” poderão dever-se a uma outra estrutura que esteja presente, mas em menor quantidade. De forma a perceber se estas riscas poderiam estar relacionadas com a estrutura, sendo esta a única estrutura diferente encontrada na literatura, reportada em Tamura *et al.*⁷ geraram-se, através do programa *Checkcell*¹⁶, as riscas observadas no difratograma de pós dessa estrutura. Posteriormente, compararam-se essas riscas com o difratograma de pós do ácido picolínico do fabricante (Figura).

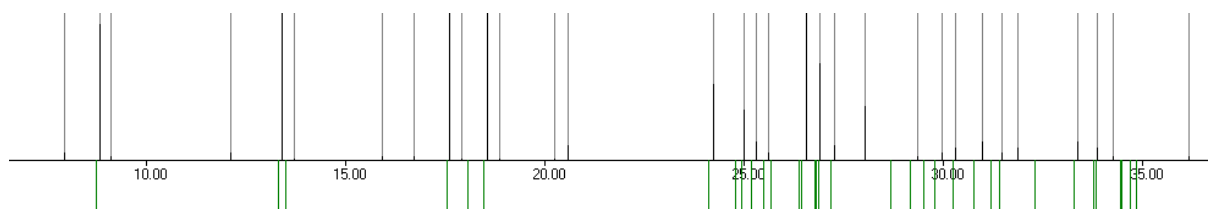


Figura 6 - Comparação do difratograma de raios-X de pós do ácido picolínico do frasco (em cima, a preto) e as riscas geradas pelo Checkcell para a estrutura em Tamura *et al.*⁷ (em baixo, a verde)

Observa-se que nenhuma das riscas com os retângulos vermelhos na Figura tem correspondência com as riscas geradas pelo *Checkcell*¹⁶ para a estrutura reportada em Tamura *et al.*⁷. Assim, estas riscas “extra” não se devem à presença desta estrutura. Logo, o mais provável é que as riscas “extra” observadas na Figura 5, possam ser devido a impurezas, apesar do composto apresentar uma pureza química de 99,9%. Este assunto vai ser discutido com mais detalhe na secção 3.4 3.4 Caracterização dos sólidos nas soluções saturadas de água, etanol e acetonitrilo.

3.2 Caracterização do ácido picolínico obtido por sublimação

Com o objetivo de verificar se o ácido picolínico apresentaria uma estrutura diferente quando sublimado (como descrito em Tamura *et al.*⁷), sublimou-se o ácido picolínico adquirido usando uma montagem com um dedo frio e numa primeira instância, submeteu-se o sólido obtido a difração de raios-X de pós. O difratograma obtido foi analisado comparativamente ao difratograma presente em Hamazaki *et al.*⁵ e com o do ácido picolínico proveniente do fabricante (Figura 7).

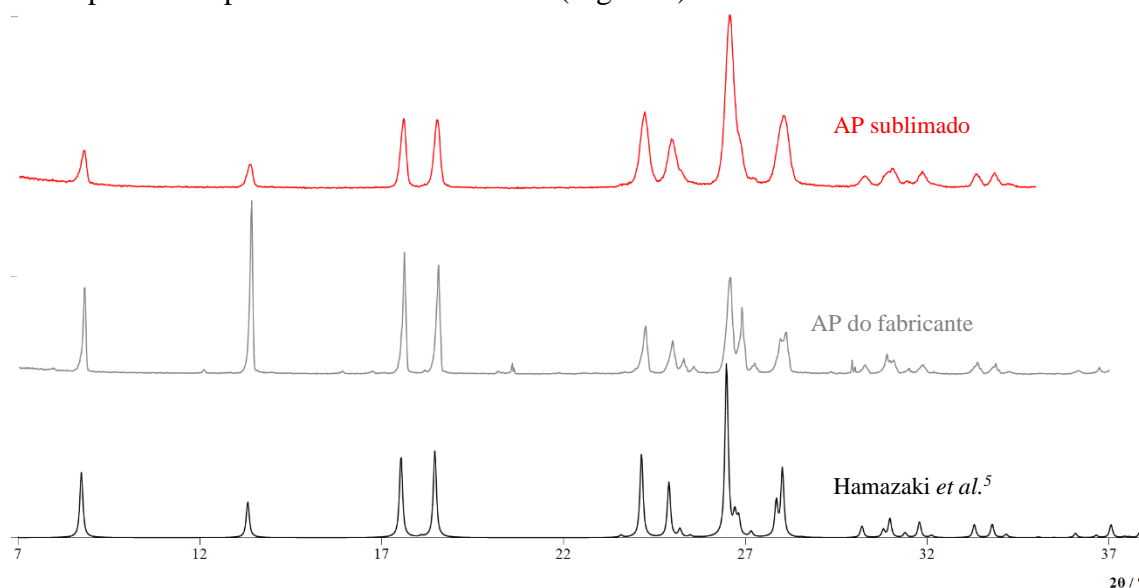


Figura 7 - Difratogramas de raios-X de pós do ácido picolínico sublimado (vermelho), do fabricante (cinzento) e registado em Hamazaki *et al.*⁵ (preto)

O difratograma do AP sublimado é bastante semelhante ao reportado em Hamazaki *et al.*⁵, apresentam praticamente as mesmas riscas, contudo, no difratograma do AP sublimado as riscas não são tão afiladas/definidas e apresentam um formato mais alargado, o que pode indicar que o material não está tão cristalino. Comparativamente ao AP do fabricante, o AP sublimado não apresenta as riscas “extra”, referidas anteriormente, o que é indicativo de que a impureza ou outra estrutura que pudesse estar presente, desapareceram com o sublimado.

Numa segunda instância, submeteu-se um dos cristais obtidos a difração de raios-X de cristal único. Os parâmetros de célula e o grupo espacial obtidos para o cristal sublimado e os que estão presentes nas referências^{5,7} encontram-se registados na Tabela 2.

Tabela 2 – Sistema cristalino, grupos espacial e parâmetros de célula obtidos por difração de raios-X do cristal único do ácido picolínico

Sistema Cristalino	Grupo Espacial	<i>a</i> / Å	<i>b</i> / Å	<i>c</i> / Å	β / °	Referência
Monoclínico	C2/c	21,262(6)	3,837(4)	13,972(4)	108,02(2)	⁵
Monoclínico	P2 ₁ /a	13,97	3,84	10,62	107,9	⁷
Monoclínico	C2/c	21,211(17)	3,7625(3)	13,9555(11)	107,653(3)	Este trabalho

Como se pode verificar, o sistema cristalino é o mesmo, mas o grupo espacial é diferente e os parâmetros de célula são, também, diferentes, para a estrutura reportada em Tamura *et al.*⁷. Contudo, a estrutura obtida está bastante próxima da apresentada em Hamazaki *et al.*⁵. Assim, podemos inferir que não se trata da mesma estrutura registada em Tamura *et al.*⁷ e que quando sublimado, por dedo frio, o ácido picolínico não apresenta uma alteração na sua estrutura.

3.3 Caracterização dos sólidos nas soluções saturadas de tolueno e ciclohexano

Os sólidos presentes nas soluções saturadas, a 313 K, de tolueno e ciclohexano foram estudados com o objetivo de verificar se a estrutura seria semelhante as estruturas reportadas em Hamazaki *et al.*⁵ e em Takusagawa *et al.*⁶. Nestas referências o ácido picolínico foi recristalizado a partir de uma mistura de benzeno/EtOAc (1:1) e de uma solução de benzeno, respetivamente. Como o uso de benzeno não é recomendado atualmente, devido a sua toxicidade, decidimos usar o tolueno e o ciclohexano por serem semelhantes ao benzeno.

Os sólidos foram caracterizados através de difração de raios-X de pós e a sua comparação com o difratograma presente em Hamazaki *et al.*⁵ encontra-se na Figura .

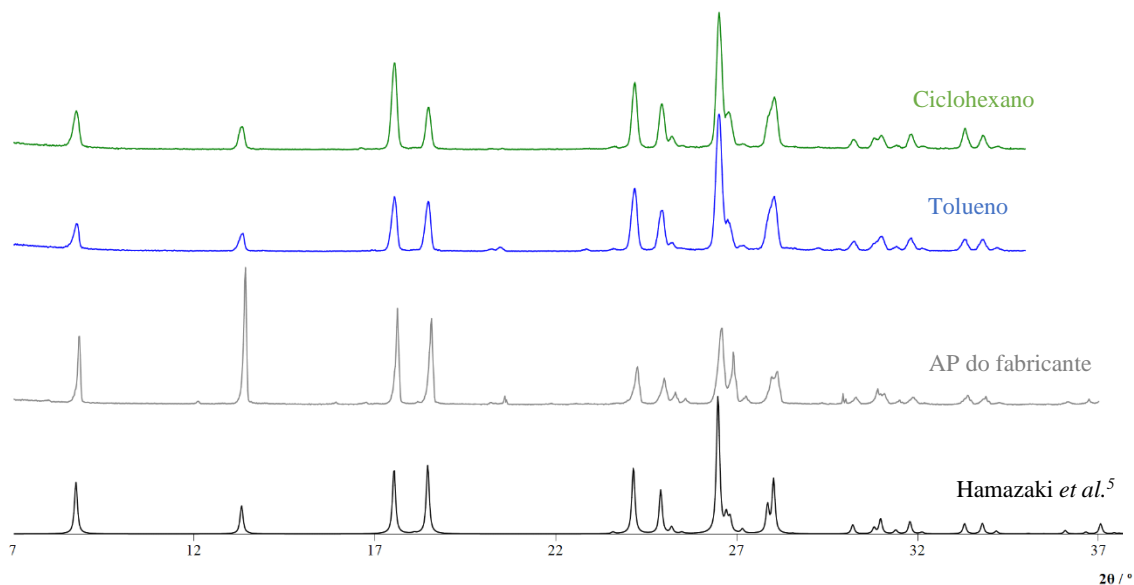


Figura 8 - Difratogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em tolueno (azul) e ciclohexano (verde) a temperatura 313 K, do fabricante (cinzento) e registado em Hamazaki *et al.*⁷ (preto)

Ao compararmos os difratogramas, é possível observar que os do AP em ciclohexano e em tolueno, são praticamente iguais. Comparando estes dois com os da estrutura referenciada⁵, vemos que se observem pequenas diferenças. Estas diferenças são bastante semelhantes as observadas entre o difratograma do AP do fabricante e o difratograma referenciado⁵.

3.4 Caracterização dos sólidos nas soluções saturadas de água, etanol e acetonitrilo

De forma a caracterizar o ácido picolínico sólido presente nas soluções saturadas dos três solventes (água, etanol e acetonitrilo) recorreu-se a difração de raios-X de pós (DRXP). Os difratogramas, para os sólidos recolhidos a várias temperaturas, encontram-se representados na Figura 9 para água, na Figura 10 para o etanol e na Figura 11 para o acetonitrilo.

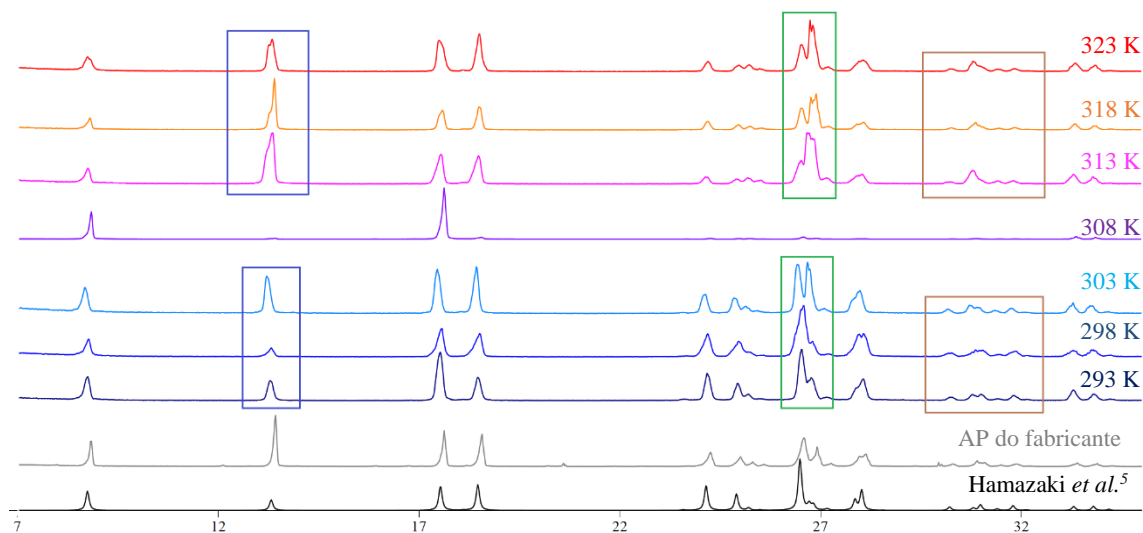


Figura 9 - Difratogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em água no intervalo de temperatura (293 - 323) K, do fabricante e registado em Hamazaki *et al.*⁷

Como se pode ver pela Figura 9, o difratograma do ácido picolínico em água a 308 K é bastante diferente dos restantes, sendo que se nota uma diminuição da intensidade de muitas das riscas. Contudo, as riscas que estão presentes correspondem a riscas observadas nos outros difratogramas. Inicialmente o difratograma a 303 K apresentava, também, poucas riscas, mas as poucas que apresentava correspondiam a riscas observadas nos outros difratogramas. Devido a isto, fizemos uma nova equilibração do AP com a solução saturada a 303 K e, posteriormente, obtivemos um novo difratograma deste sólido (que se representa agora na Figura 9) que é muito semelhante aos restantes. Dado isto, o mais provável é que o difratograma a 308 K tenha esta diminuição de intensidade em algumas riscas devido a amostra tomar orientações preferenciais aquando da sua preparação.

Para os restantes difratogramas, observam-se algumas diferenças: Para $2\theta \approx 13^\circ$ (retângulos azuis) a 293 a 303 K as riscas são mais afiladas e menos intensas, enquanto de 313 até 323 K as riscas são menos afiladas, mais intensas e apresentam um "ombro", ou seja, são duas riscas mal separadas que se sobrepõem. Para $2\theta \approx 26^\circ$ até $\approx 27^\circ$ (retângulos verdes) a 293 e 298 K existe uma risca que tem um ombro a esquerda, a 303 K, deixa de ser um ombro e passam a ser duas riscas com alguma sobreposição, por outro lado de 313 K até 323 K o ombro é a risca da esquerda e a risca da direita parece apresentar várias riscas diferentes que acabam por estar pouco separadas, sobrepondo-se. Para $2\theta \approx 30^\circ$ até $\approx 32^\circ$ (retângulos castanhos) a 293 e 298 K existem várias riscas, facilmente diferenciáveis, já de 313 K até 323 K as riscas estão mais sobrepostas.

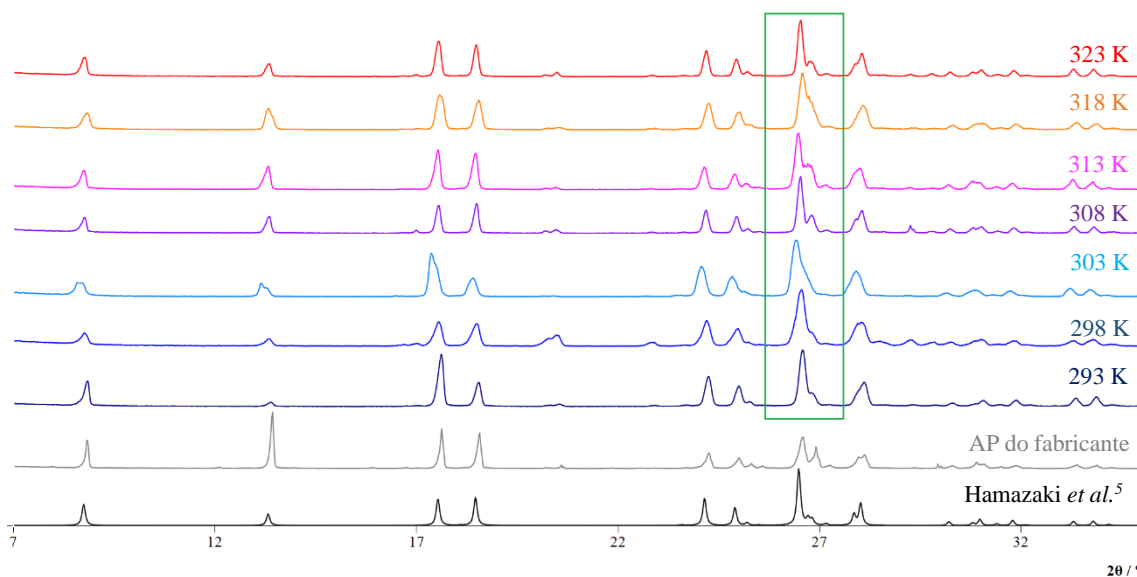


Figura 10 - Difratogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em etanol no intervalo de temperatura (293 - 323) K, do fabricante e registrado em Hamazaki *et al.*⁷

Na Figura 10, pode-se observar que os difratogramas do ácido picolínico são bastante semelhantes entre si. Ainda assim, existe uma diferença para os valores de 2θ entre $\approx 26^\circ$ e $\approx 27^\circ$ (retângulo verde). Para 293 e 303 K existe uma risca que tem um ombro a esquerda, a 303 K a risca está mais inclinada e não se nota o ombro, tratando-se de uma risca assimétrica apenas e a 308 K até 323 K existe a mesma risca com o mesmo ombro, mas o ombro apresenta um perfil diferente e maioria das vezes está mais separado da risca principal.

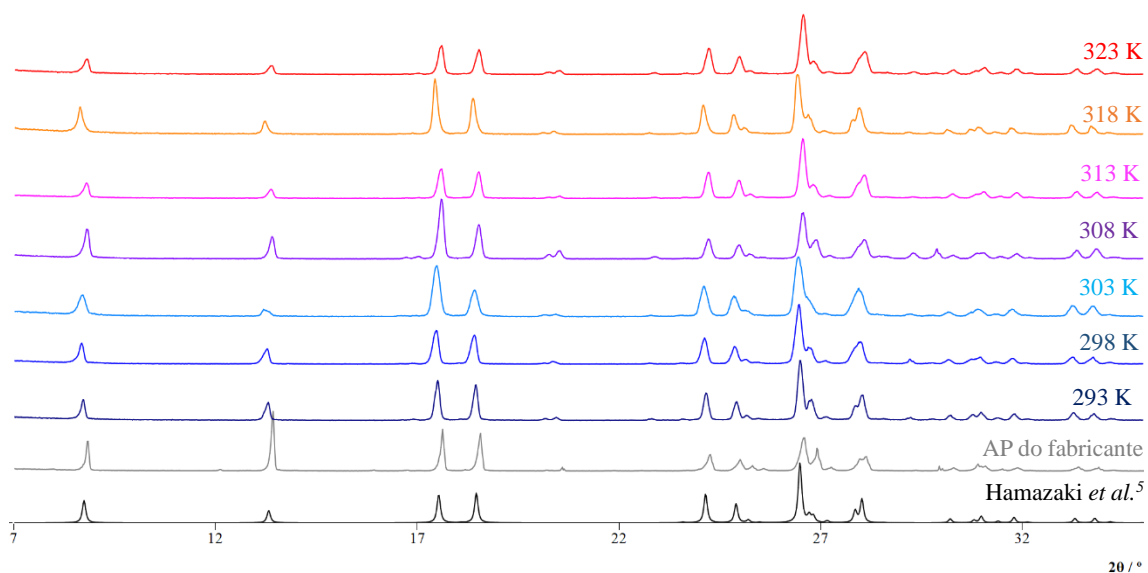


Figura 11 - Difratogramas de raios-X de pós do ácido picolínico em acetonitrilo no intervalo de temperatura (293 - 323) K, do fabricante e registrado em Hamazaki *et al.*⁷

Por fim, na Figura 11, verifica-se que, mais uma vez, os difratogramas são muito parecidos entre si, não havendo diferenças significativas neste caso.

Numa análise global a todos os difratogramas, verifica-se que os difratogramas do AP em água apresentam as riscas “extra” (observadas inicialmente no difratograma ácido picolínico do frasco, como referido anteriormente), mas para os difratogramas do AP em etanol e acetonitrilo estas riscas não estão presentes. Isto leva a crer que a impureza que causa estas riscas, desaparece em água. É ainda de notar que o AP na embalagem continha agregados que poderiam ter sido formados através da humidade ambiente, ao qual o AP poderá ter estado sujeito durante muito tempo após a sua síntese. Assim, poderá tratar-se de um hidrato, apesar de não terem sido observados hidratos no intervalo de temperatura estudado.

Os vários difratogramas obtidos foram indexados com base na estrutura de raios-X de cristal único do ácido picolínico mais recente⁵. Os parâmetros de célula obtidos encontram-se registados na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros de célula unitária (a , b , c e β) obtidos para a indexação dos difratogramas de pó do ácido picolínico nos vários solventes nas várias temperaturas e das estruturas de difração de raios-X de cristal único. Os dados referem-se ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial C2/c.

Amostra ou Solvente usado	$a / \text{Å}$	$b / \text{Å}$	$c / \text{Å}$	$\beta / ^\circ$	T / K
Benzeno/Acetato de etilo (1:1) ⁵	21,262(6)	3,837(4)	13,972(4)	108,02(2)	273,15
Benzeno ⁶	21,672	3,831	13,970	108,01	273,15
Fabricante	21,2215	3,8295	13,9497	108,08	273,15
Água	21,2646	3,8317	13,9725	107,97	293,15
	21,2451	3,8301	13,9532	108,02	298,15
	21,2753	3,8390	14,0106	107,98	303,15
	21,2696	3,8286	13,9528	107,99	308,15
	21,2676	3,8351	13,9517	108,02	313,15
	21,2605	3,8304	13,9365	108,04	318,15
	21,2426	3,8353	13,9625	107,97	323,15
EtOH	21,2048	3,8293	13,9294	107,96	293,15
	21,2469	3,8295	13,9557	107,97	298,15
	21,2966	3,8373	13,9742	108,01	303,15
	21,2445	3,8314	13,9553	108,00	308,15
	21,2598	3,8370	13,9720	107,99	313,15
	21,1969	3,8276	13,9535	107,93	318,15
	21,2484	3,8323	13,9589	107,97	323,15
MeCN	21,2710	3,8355	13,9820	107,98	293,15
	21,2800	3,8399	13,9944	107,94	298,15
	21,2736	3,8401	13,9747	108,08	303,15
	21,2368	3,8269	13,9427	108,03	308,15
	21,2165	3,8285	13,9368	107,96	313,15
	21,3248	3,8414	13,9820	108,26	318,15
	21,1984	3,8264	13,9548	107,96	323,15

De um modo global, os valores estão em boa concordância com os da estrutura de raios-X de cristal único, não havendo diferenças muito significativas.

3.5 Estudo do ácido picolínico em solução

De forma a se analisar a forma do ácido picolínico presente em solução, submeteram-se as soluções de ácido picolínico em água, etanol e acetonitrilo a ATR-FTIR. Contudo, não foi possível tirar conclusões úteis destes espetros. Para tal, seria necessário fazer um espetro de ATR-FTIR de cada um dos polimorfos do ácido picolínico e comparar esses espetros com o obtido em solução.

Numa segunda instância, fez-se RMN de ^1H do ácido picolínico em óxido de deutério. Porém, tal como aconteceu com o ATR-FTIR, não se tiraram quaisquer conclusões úteis. Os únicos prótons observáveis são os ligados aos carbonos do anel, sendo que o próton observável na ligação O-H e, eventualmente, um próton que se ligasse ao nitrogénio do anel, não seriam observáveis.

3.6 Solubilidade do ácido picolínico

As amostras retiradas para o estudo da solubilidade do ácido picolínico em água, foram deixadas a secar num forno a cerca de 373 K durante algumas horas. As restantes amostras foram deixadas a secar à temperatura ambiente durante, pelo menos, uma semana.

Todos os resultados das medições de solubilidade em termos da fração molar de ácido picolínico, x_{AP} , presente na solução saturada encontram-se na Tabela 4. A incerteza, que está representada pelo desvio padrão à média das medições de fração molar, encontra-se, também, registada nesta tabela.

Tabela 4 - Fração molar do ácido picolínico, x_{AP} , no intervalo de temperatura (293,62 - 323,38) K

Água		Etanol		Acetonitrilo	
T / K	$x_{AP} \cdot 10$	T / K	$x_{AP} \cdot 10^2$	T / K	$x_{AP} \cdot 10^3$
293,62	$1,1009 \pm 0,0318$	293,65	$2,0923 \pm 0,0140$	293,65	$5,7675 \pm 0,6945$
298,59	$1,1807 \pm 0,0053$	298,60	$2,2951 \pm 0,0065$	298,54	$7,5130 \pm 0,1489$
303,53	$1,2877 \pm 0,0038$	303,48	$2,9054 \pm 0,0065$	303,43	$7,6812 \pm 0,2602$
308,59	$1,3426 \pm 0,0102$	308,46	$3,4747 \pm 0,0196$	308,52	$11,616 \pm 0,096$
313,42	$1,4280 \pm 0,0138$	313,42	$3,8851 \pm 0,0354$	313,42	$13,991 \pm 0,312$
318,55	$1,4003 \pm 0,0013$	318,41	$4,9302 \pm 0,0191$	318,25	$15,711 \pm 0,393$
323,38	$1,4953 \pm 0,0625$	323,28	$5,8491 \pm 0,0223$	323,22	$22,024 \pm 0,150$

Foi, posteriormente, traçado o gráfico da variação da solubilidade com a temperatura, representado na Figura 12.

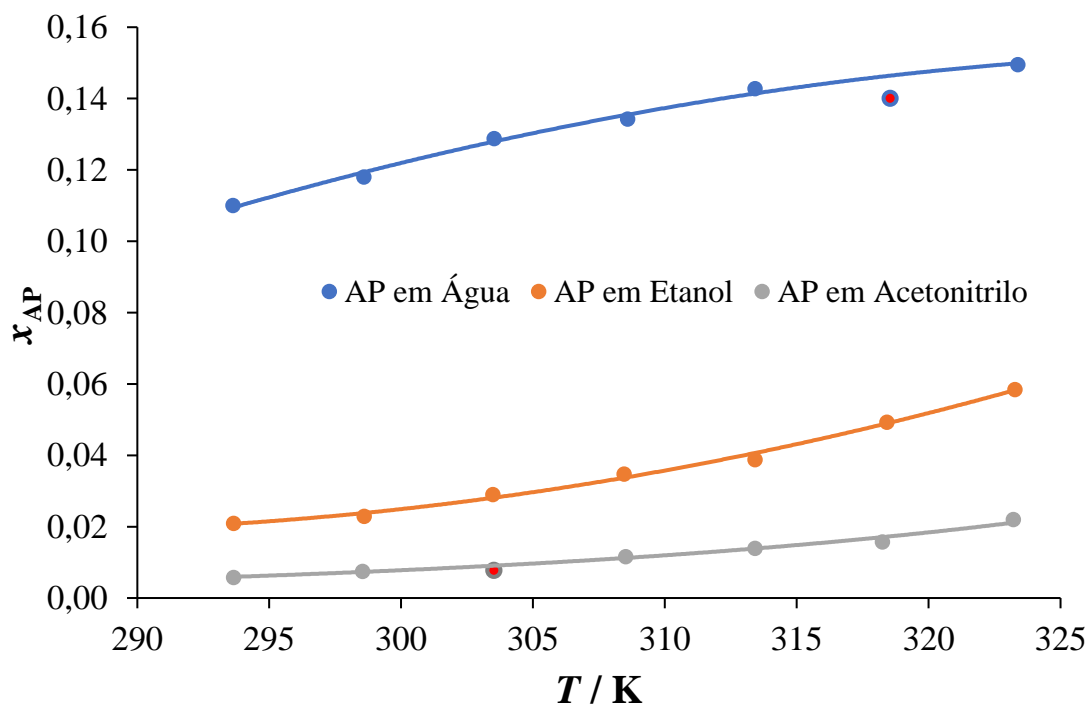


Figura 12 - Fração molar do ácido picolínico, nos três solventes, em função da temperatura

Na construção deste gráfico, não foram considerados os valores da solubilidade do ácido picolínico em água a 318 K e em acetonitrilo 303 K (ambos representados por um ponto preenchido a vermelho) por se desviarem, de forma significativa, da tendência de solubilidade observada.

Os resultados presentes na Tabela e na Figura indicam que a solubilidade do ácido picolínico é bastante elevada em água, significativamente mais baixa em etanol e ainda menor em acetonitrilo, para este intervalo de temperatura. De uma forma geral, a solubilidade do ácido picolínico aumenta com a temperatura, para todos os solventes. Exceto para a água a 318 K e a 303 K, como referido anteriormente. Estes valores anómalos podem-se dever a erros cometidos durante a amostragem ou a eventual formação de polimorfos ou solvatos (no caso da água, hidratos), mas esta hipótese parece improvável porque os difratogramas destes compostos não apresentam diferenças. Assim, o mais provável é ser devido a erros experimentais.

Os dados da x_{AP} em função da temperatura (em Kelvin) foram equiparados à seguinte equação, por meio de uma regressão linear construída pelo método dos mínimos quadrados:

Equação 2 – Equação para o cálculo do $\ln x_{AP}$

$$\ln x_{AP} = m + \frac{b}{T}$$

Os valores obtidos para o declive, m , ordenada na origem, b , acompanhados do respetivo erro padrão, o coeficiente de determinação (R^2) e o erro padrão associado ao cálculo dos valores $\ln x_{AP}$ através da Equação 2 constam na Tabela 5. Foi também traçado o gráfico do $\ln x_{AP}$ em função da temperatura, representado na Figura 13.

Tabela 5 – Parâmetros da Equação 2, coeficiente de determinação e erro padrão associado ao cálculo do $\ln x_{AP}$

Solvente	m	b	R^2	$\sigma_{\ln x_{AP}}$
Água	$-1001,3 \pm 101,7$	$1,2251 \pm 0,3319$	0,96038	3,1348
Etanol	$-3360,2 \pm 151,7$	$7,5277 \pm 0,4926$	0,98991	4,1793
Acetonitrilo	$-4070,9 \pm 197,8$	$8,7215 \pm 0,6408$	0,99064	79,282

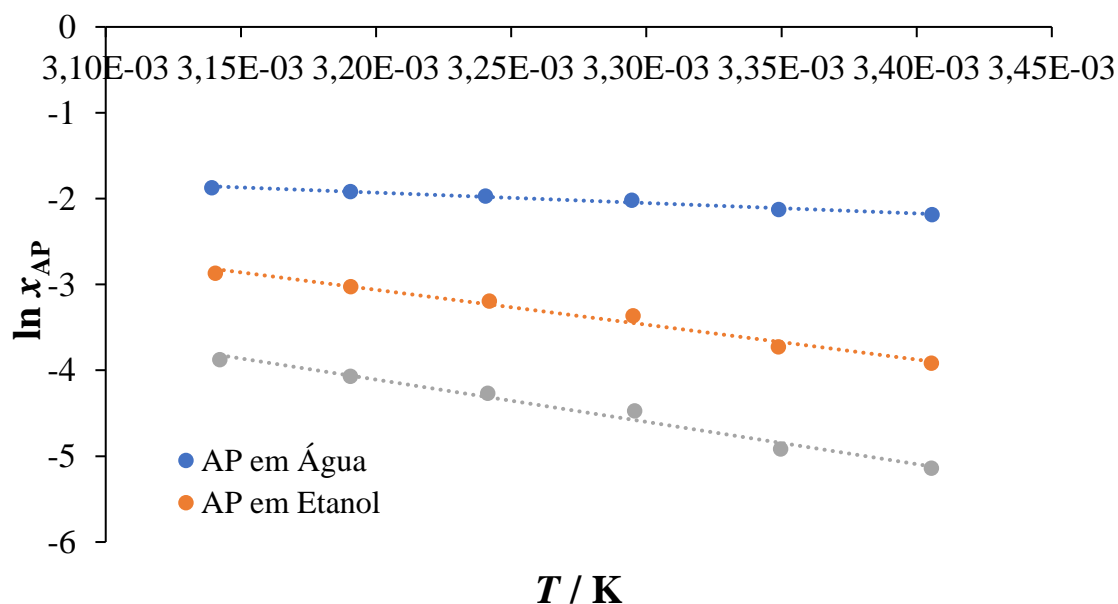


Figura 13 - Logaritmo neperiano da fração molar do ácido picolínico, nos três solventes, em função da temperatura

De forma a tentar explicar a tendência de solubilidade observada, foi feita uma análise das correlações entre o $\ln x_{AP}$, calculado a partir da equação Equação 2 e vários parâmetros que representam várias propriedades dos solventes utilizados. Os parâmetros considerados, foram os seguintes: momento dipolar (μ), o parâmetro da solubilidade polar de Hansen (δ_P), o parâmetro de polaridade de Dimroth-Reichardt normalizado (E_T^N), o parâmetro de polaridade de Kosower (Z), o parâmetro de dispersão de solubilidade (δ_D), o parâmetro de solubilidade de Hildebrand (δ), a refratividade molar (MR), o parâmetro de dipolaridade/polarizabilidade combinado de Kamlet-Taft (π^*), os parâmetros de Kamlet-Taft de doador (α) e aceitador (β) de ligações de hidrogénio e o parâmetro de solubilidade de ligação de hidrogénio de Hansen (δ_H)^{18,19}. Os parâmetros, para os solventes água, etanol e acetonitrilo a temperatura de 298 K, encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 – Valores dos parâmetros utilizados ($T = 298$ K) para descrever os três solventes (água, etanol e acetonitrilo)

Parâmetro	Água	Etanol	Acetonitrilo
$\mu \cdot 10^3 / \text{C} \cdot \text{m}$	6,2	5,5	13
$\delta / \text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$	47,9	26	24,1
$\delta_D / \text{MPa}^{1/2}$	15,5	15,8	15,3
$\delta_P / \text{MPa}^{1/2}$	16	8,8	18
$\delta_H / \text{MPa}^{1/2}$	42,3	19,4	6,1
α	1,17	0,86	0,19
β	0,47	0,75	0,4
π^*	1,09	0,54	0,66
$Z / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$	94,6	79,6	71,3
$E_T^N / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$	1,000	0,654	0,460
$MR / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	3,71	12,936	11,118

Foram feitas regressões lineares, através do método dos mínimos quadrados, de $\ln x_{AP}$ e cada parâmetro. O declive (m) ordenada na origem (b) e coeficiente de correlação (R^2) encontram-se registados na Tabela 7.

Tabela 7 - Declive (m), ordenada na origem (b) e coeficiente de correlação (R^2) dos parâmetros considerados

Parâmetro	m	b	R^2
$\mu \cdot 10^3 / \text{C} \cdot \text{m}$	-0,2728	-1,501	0,5788
$\delta / \text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$	0,1053	-7,188	0,8800
$\delta_D / \text{MPa}^{1/2}$	1,804	-31,76	0,09341
$\delta_P / \text{MPa}^{1/2}$	-0,03374	-3,266	0,01208
$\delta_H / \text{MPa}^{1/2}$	0,08099	-5,577	0,9971
α	2,826	-5,838	0,9087
β	0,7375	-4,145	0,008457
π^*	4,136	-6,904	0,6486
$Z / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$	0,1255	-14,02	0,9956
$E_T^N / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$	5,419	-7,565	0,9960
$MR / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	-0,2486	-1,446	0,6693

Como se pode observar, os principais parâmetros do solvente que estão relacionados com a solubilidade do AP são o de solubilidade de Hildebrand (δ), o de solubilidade de ligação de hidrogénio de Hansen (δ_H), o de Kamlet-Taft de doador de ligações de hidrogénio (α), o parâmetro de polaridade de Kosower (Z) e o parâmetro de polaridade de Dimroth-Reichardt normalizado (E_T^N).

O parâmetro δ indica o trabalho necessário para separar as moléculas do solvente, de forma a criar uma cavidade larga o suficiente para acomodar o soluto e regra geral a solubilidade é tanto maior quanto mais próximo o valor estiver do valor de δ soluto, logo o valor para o AP deve estar bastante próximo do da água ($47,9 \text{ J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$). Este fator, δ , tem em conta a contribuição de três dos parâmetros δ_D (contribuição das forças não polares/dispersivas), δ_P (a contribuição das forças moleculares dipolo permanente – dipolo permanente) e δ_H (a contribuição das forças das ligações de hidrogénio)¹⁹. Como se pode ver pela Tabela 7 o δ_H tem um valor muito elevado de R^2 comparativamente a δ_P e δ_D . Isto indica-nos que o AP é muito mais solúvel em solventes capazes de fazer ligações de hidrogénio fortes entre si, o que faz sentido, porque assim podem fazer ligações de hidrogénio mais fortes com o AP. Para além disto, o valor de R^2 em relação ao parâmetro α , indica-nos que o AP é mais solúvel em compostos que sejam bons doadores de ligações de hidrogénio. Isto é indicativo que o AP deve ter o comportamento de aceitador de ligações de hidrogénio.

Os parâmetros Z e E_T^N indicam a polaridade do solvente, que será tanto maior quanto maior o valor associado ao solvente¹⁸. Assim o AP é tanto mais solúvel quanto mais polar o solvente, como seria de esperar.

Contudo, estas conclusões foram tiradas com base em, apenas, três solventes e por isso podem não estar muito corretas. De forma a tirar ilações melhores e haver mais certezas, seria necessário obter valores de solubilidade do ácido picolínico a 298 K para outros solventes.

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que a solubilidade do ácido picolínico varia de acordo com a seguinte ordem: água >> etanol > acetonitrilo, para um intervalo de temperatura entre 293 K e 323 K. A solubilidade aumenta também com a temperatura. Sendo as únicas exceções observadas o AP em água a 318 K e em MeCN a 303 K (estes pontos deverão ser repetidos, como trabalho futuro, para confirmar os resultados). Relativamente ao ácido picolínico no estado sólido, os difratogramas de raios-X de pós indicam que o ácido picolínico inicial, tal como o utilizado nos estudos de estado sólido, apresentam a mesma fase monoclinica (com o grupo espacial $C2/c$) em todos os solventes e após sublimação por dedo frio.

De acordo com os parâmetros utilizados, o AP aparenta ser mais solúvel quanto mais polar o solvente e quanto mais fortes as ligações de hidrogénio o solvente possa formar. O AP aparenta também, enquanto soluto, ser aceitador de ligações de hidrogénio.

Como trabalho futuro poder-se-iam refazer alguns pontos de solubilidade com a amostra sublimada e/ou fazer a recristalização do AP nos solventes utilizados. Poder-se-ia, também, avaliar a solubilidade do AP a temperatura de 298 K para outros solventes.

Referências

- (1) Glicksman, M. E. *Principles of Solidification An Introduction to Modern Casting and Crystal Growth Concepts*; Springer International Publishing, 2011.
- (2) Hilfiker, R.; Raumer, M. Von. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*; 2019.
- (3) Mullin, J. W. *Crystallization*, 4th ed.; 2001.
- (4) Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; 2002.
- (5) Hamazaki, H.; Hosomi, H.; Takeda, S.; Kataoka, H.; Ohba, S. 2-Pyridinecarboxylic Acid. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **1998**, *54* (10), IUC9800049. <https://doi.org/10.1107/s0108270198099314>.
- (6) Takusagawa, F.; Shimada, A. The Crystal Structure of Picolinic Acid. *Chem. Lett.* **1973**, 1089–1090.
- (7) Tamura, C.; Kuwano, H.; Sasada, Y. Crystallographic Data of Carboxylic Acids and Carboxyamides of Picoline and Pyrazine Derivatives. *Acta Crystallogr.* **1961**, *14* (6), 693–694. <https://doi.org/10.1107/s0365110x61002102>.
- (8) Hart, David J.; Hadad, Christopher M.; Craine, Leslie E.; Hart, H. *Organic Chemistry A Short Course*; 2010.
- (9) Jøns, O.; Johansen, E. S. Formation of Aluminium and Zinc Complexes with Picolinic Acid. A Potentiometric Investigation. *Inorganica Chim. Acta* **1988**, *151* (2), 129–132. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)91893-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)91893-0).
- (10) Chegini, K. G.; Sadati, S. M.; Rahbarimehr, A.; Yaghmaei, P.; Farasat, A.; Gheibi, N. A Comprehensive Study on Theoretical and Experimental Effects of Nicotinic Acid and Picolinic Acid on the Structure and Stability of Human Serum Albumin. *J. Appl. Spectrosc.* **2019**, *86* (4), 756–764. <https://doi.org/10.1007/s10812-019-00890-6>.
- (11) Grant, R. S.; Coggan, S. E.; Smythe, G. A. The Physiological Action of Picolinic Acid in the Human Brain. *Int. J. Tryptophan Res.* **2009**, *2* (1), 71–79. <https://doi.org/10.4137/ijtr.s2469>.
- (12) Barrie, S. A.; Wright, J. V.; Pizzorno, J. E.; Kutter, E.; Barron, P. C. Comparative

- Absorption of Zinc Picolinate, Zinc Citrate and Zinc Gluconate in Humans. *Agents Actions* **1987**, *21* (1–2), 223–228. <https://doi.org/10.1007/BF01974946>.
- (13) Sakai, F.; Yoshida, S.; Endo, S.; Tomita, H. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Zinc Picolinate for Taste Disorders. *Acta Oto-Laryngologica, Suppl.* **2002**, *6489* (546), 129–133. <https://doi.org/10.1080/00016480260046517>.
- (14) Zhang, H. K.; Zhang, X.; Mao, B. Z.; Li, Q.; He, Z. H. Alpha-Picolinic Acid, a Fungal Toxin and Mammal Apoptosis-Inducing Agent, Elicits Hypersensitive-like Response and Enhances Disease Resistance in Rice. *Cell Res.* **2004**, *14* (1), 27–33. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290199>.
- (15) Simon, L.; Csillag, J.; Szegvári, I. Impact of Picolinic Acid on the Chromium Accumulation in Fodder Radish and Komatsuna. *Plant Soil* **2003**, *254* (2), 337–348. <https://doi.org/10.1023/A:1025508310065>.
- (16) Langford, J. I.; Cernik, R. J.; Durham, P. J. CCP14 <http://ccp14.cryst.bbk.ac.uk/mirror/mirror.htm> (accessed Jul 6, 2021).
- (17) Gonçalves, E. M.; Minas Da Piedade, M. E. Solubility of Nicotinic Acid in Water, Ethanol, Acetone, Diethyl Ether, Acetonitrile, and Dimethyl Sulfoxide. *J. Chem. Thermodyn.* **2012**, *47*, 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2011.11.023>.
- (18) Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; 2010. <https://doi.org/10.1002/9783527632220>.
- (19) Hansen, C. M. *Hansen Solubility Parameters*; 2007. <https://doi.org/10.1201/9781420006834>.

Anexos

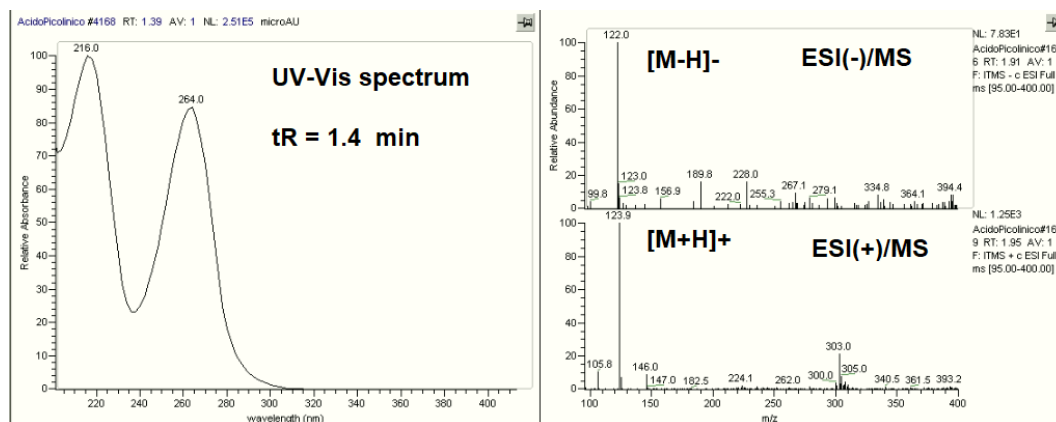


Figura A1 - Espectro de UV-Vis e espectro de massa ESI em modo negativo e positivo do ácido picolínico em água/acetonitrilo

Tabela A1 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, proveniente do fabricante, efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2215 \text{ \AA}$, $b = 3,8295 \text{ \AA}$, $c = 13,9497 \text{ \AA}$, $\beta = 108,08^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,829	8,760
-2	0	2	13,42	13,50
4	0	0	17,63	17,57
-4	0	2	18,56	18,49
1	1	1	25,00	24,95
-6	0	2	25,61	25,70
-3	1	1	26,58	26,58
-3	1	2	28,06	28,07
-1	1	3	30,31	30,27
-3	1	3	30,99	31,03
-6	0	4	31,49	31,45
3	1	2	31,88	31,86
6	0	2	33,38	33,39
-8	0	2	33,87	33,86
5	1	1	34,28	34,34
3	1	3	36,17	36,17
4	0	4	36,74	36,74

Tabela A2 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP obtido por sublimação usando um dedo frio, efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2215$ Å, $b = 3,8295$ Å, $c = 13,9497$ Å, $\beta = 108,08^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,835	8,756
-2	0	2	13,42	13,51
4	0	0	17,62	17,56
-4	0	2	18,56	18,50
-1	1	1	24,24	24,20
1	1	1	24,99	24,96
-3	1	1	26,60	26,58
0	0	4	26,91	26,87
-3	1	2	28,07	28,08
-1	1	3	30,28	30,27
2	0	4	30,85	30,85
-3	1	3	31,05	31,05
-6	0	4	31,46	31,47
3	1	2	31,88	31,86
6	0	2	33,36	33,36
-8	0	2	33,85	33,86
5	1	1	34,23	34,34

Tabela A3 – Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H₂O a 293,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; a = 21,2646 Å, b = 3,8317 Å, c = 13,9725 Å, $\beta = 107,97^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,765	8,736
0	0	2	13,33	13,31
4	0	0	17,55	17,52
-4	0	2	18,46	18,47
1	1	0	23,65	23,61
-1	1	1	24,17	24,18
1	1	1	24,93	24,93
4	0	2	25,20	25,18
-2	0	4	25,52	25,48
-3	1	1	26,53	26,55
0	0	4	26,79	26,81
-4	0	4	27,16	27,17
1	1	2	27,87	27,88
-3	1	2	28,07	28,05
-1	1	3	30,28	30,23
2	0	4	30,77	30,78
-3	1	3	30,99	31,01
-6	0	4	31,42	31,41
3	1	2	31,80	31,80
5	1	0	32,17	32,15
6	0	2	33,29	33,28
-8	0	2	33,78	33,79
5	1	1	34,23	34,28

Tabela A4 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 293,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2048 \text{ \AA}$, $b = 3,8293 \text{ \AA}$, $c = 13,9294 \text{ \AA}$, $\beta = 107,96^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
0	0	2	13,40	13,35
-4	0	2	18,56	18,52
4	0	2	25,30	25,26
-3	1	1	26,60	26,58
0	0	4	26,86	26,89
-4	0	4	27,24	27,25
1	1	2	27,90	27,91
3	1	1	28,66	28,62
-3	1	3	31,08	31,06
-6	0	4	31,50	31,51
3	1	2	31,88	31,86
5	1	0	32,23	32,20
6	0	2	33,38	33,37
-8	0	2	33,89	33,89
5	1	1	34,24	34,34

Tabela A5 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 293,15K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2451 \text{ \AA}$, $b = 3,8301 \text{ \AA}$, $c = 13,9532 \text{ \AA}$, $\beta = 108,02^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,725	8,734
0	0	2	13,32	13,30
4	0	0	17,52	17,52
-4	0	2	18,46	18,46
1	1	0	23,57	23,59
-1	1	1	24,17	24,15
1	1	1	24,92	24,91
4	0	2	25,17	25,18
-2	0	4	25,45	25,47
-1	1	2	26,49	26,49
0	0	4	26,79	26,79
-4	0	4	27,16	27,15
1	1	2	27,83	27,85
-3	1	2	28,04	28,03
3	1	1	28,56	28,56
-1	1	3	30,21	30,21
2	0	4	30,78	30,77
-3	1	3	30,97	30,98
-5	1	1	31,38	31,38
3	1	2	31,80	31,78
5	1	0	32,12	32,13
6	0	2	33,27	33,27
-8	0	2	33,78	33,78
-5	1	3	34,18	34,18

Tabela A6 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H₂O a 298,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; a = 21,2451 Å, b = 3,8301 Å, c = 13,9532 Å, $\beta = 108,02^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,775	8,747
0	0	2	13,32	13,34
4	0	0	17,57	17,55
-4	0	2	18,53	18,48
-1	1	1	24,19	24,19
1	1	1	24,96	24,94
4	0	2	25,26	25,23
-2	0	4	25,55	25,52
-1	1	2	26,50	26,53
0	0	4	26,80	26,86
-4	0	4	27,22	27,19
-3	1	2	28,07	28,07
-1	1	3	30,27	30,26
2	0	4	30,83	30,84
-3	1	3	31,04	31,03
-6	0	4	31,46	31,44
3	1	2	31,87	31,84
5	1	0	32,16	32,18
6	0	2	33,36	33,33
-8	0	2	33,75	33,82
-5	1	3	34,21	34,22

Tabela A7 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 298,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2469 \text{ \AA}$, $b = 3,8295 \text{ \AA}$, $c = 13,9557 \text{ \AA}$, $\beta = 108,97^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,755	8,744
0	0	2	13,34	13,33
4	0	0	17,61	17,54
-4	0	2	18,53	18,48
1	1	0	23,67	23,63
-1	1	1	24,20	24,19
1	1	1	24,99	24,95
-3	1	1	26,58	26,57
0	0	4	26,84	26,84
-4	0	4	27,17	27,20
1	1	2	27,94	27,90
3	1	1	28,48	28,60
-1	1	3	30,29	30,26
2	0	4	30,83	30,82
-6	0	4	31,43	31,44
6	0	2	33,33	33,31
-8	0	2	33,81	33,82
5	1	1	34,25	34,30

Tabela A8 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 298,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2800 \text{ \AA}$, $b = 3,8399 \text{ \AA}$, $c = 13,9944 \text{ \AA}$, $\beta = 107,94^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,685	8,728
0	0	2	13,30	13,29
4	0	0	17,50	17,51
-4	0	2	18,44	18,45
1	1	0	23,54	23,56
-1	1	1	24,14	24,13
1	1	1	24,86	24,88
4	0	2	25,16	25,15
-2	0	4	25,42	25,44
-1	1	2	26,47	26,46
0	0	4	26,78	26,76
-4	0	4	27,12	27,13
1	1	2	27,79	27,82
-3	1	2	28,02	28,00
-1	1	3	30,16	30,17
2	0	4	30,73	30,73
-3	1	3	30,97	30,95
-5	1	1	31,33	31,35
3	1	2	31,74	31,74
-5	1	2	32,10	32,06
6	0	2	33,26	33,23
-8	0	2	33,75	33,77
-5	1	3	34,20	34,15

Tabela A9 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H₂O a 303,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; a = 21,2426 Å, b = 3,8353 Å, c = 13,9625 Å, $\beta = 107,97^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,735	8,745
0	0	2	13,35	13,32
4	0	0	17,47	17,54
2	0	2	18,09	18,09
-4	0	2	18,51	18,48
-1	1	1	24,21	24,16
1	1	1	24,88	24,91
4	0	2	25,22	25,21
-2	0	4	25,48	25,50
-3	1	1	26,51	26,54
3	1	0	26,73	26,73
0	0	4	26,82	26,83
-4	0	4	27,19	27,19
-3	1	2	28,05	28,04
-1	1	3	30,20	30,23
2	0	4	30,81	30,81
-3	1	3	31,04	31,00
-5	1	1	31,39	31,40
3	1	2	31,82	31,80
6	0	2	33,34	33,31
-8	0	2	33,85	33,83
-5	1	3	34,19	34,20

Tabela A10 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 303,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2966 \text{ \AA}$, $b = 3,8373 \text{ \AA}$, $c = 13,9742 \text{ \AA}$, $\beta = 108,01^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,740	8,725
0	0	2	13,31	13,31
4	0	0	17,51	17,50
-4	0	2	18,43	18,44
-1	1	1	24,14	24,14
1	1	1	24,92	24,90
-6	0	0	26,37	26,38
3	1	0	26,73	26,70
-4	0	4	27,14	27,15
1	1	2	27,91	27,85
-3	1	2	28,00	28,01
-1	1	3	30,19	30,21
2	0	4	30,82	30,78
-3	1	3	30,93	30,97
-5	1	1	31,31	31,35
3	1	2	31,77	31,77
6	0	2	33,21	33,25
-8	0	2	33,79	33,74
-5	1	3	34,17	34,16

Tabela A11 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 303,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2736 \text{ \AA}$, $b = 3,8401 \text{ \AA}$, $c = 13,9747 \text{ \AA}$, $\beta = 108,08^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,695	8,738
4	0	0	17,49	17,53
-4	0	2	18,44	18,45
1	1	0	23,53	23,56
-1	1	1	24,10	24,13
1	1	1	24,82	24,88
4	0	2	25,18	25,21
-6	0	0	26,44	26,42
3	1	0	26,76	26,70
-4	0	4	27,13	27,15
1	1	2	27,93	27,84
-3	1	2	28,03	28,00
-1	1	3	30,17	30,19
2	0	4	30,84	30,81
-5	1	1	31,36	31,35
3	1	2	31,76	31,78
6	0	2	33,31	33,31
-8	0	2	33,79	33,77
-5	1	3	34,16	34,15

Tabela A12 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H₂O a 308,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; a = 21,2620 Å, b = 3,8286 Å, c = 13,9528 Å, $\beta = 107,99^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
0	0	2	13,28	13,33
-2	0	2	13,42	13,50
4	0	0	17,63	17,52
-4	0	2	18,44	18,47
1	1	0	23,65	23,63
1	1	1	24,98	24,95
4	0	2	25,19	25,20
-6	0	2	25,58	25,66
-3	1	1	26,58	26,57
0	0	4	26,89	26,85
-4	0	4	27,20	27,19
1	1	2	27,89	27,90
-3	1	2	28,08	28,07
-1	1	3	30,25	30,27
2	0	4	30,86	30,82
-6	0	4	31,46	31,43
3	1	2	31,84	31,83
5	1	0	32,17	32,16
6	0	2	33,25	33,29
-8	0	2	33,84	33,78
5	1	1	34,24	34,29

Tabela A13 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 308,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2445 \text{ \AA}$, $b = 3,8314 \text{ \AA}$, $c = 13,9553 \text{ \AA}$, $\beta = 108,00^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,775	8,746
0	0	2	13,36	13,33
4	0	0	17,56	17,54
-4	0	2	18,51	18,48
1	1	0	23,64	23,62
-1	1	1	24,18	24,18
1	1	1	24,95	24,94
4	0	2	25,23	25,22
-2	0	4	25,55	25,52
-3	1	1	26,53	26,56
0	0	4	26,84	26,85
-4	0	4	27,18	27,19
1	1	2	27,89	27,89
-3	1	2	28,06	28,06
3	1	1	28,59	28,59
-1	1	3	30,25	30,25
2	0	4	30,82	30,83
-3	1	3	31,03	31,02
-6	0	4	31,43	31,44
5	1	0	32,17	32,17
6	0	2	33,32	33,32
-8	0	2	33,81	33,82
5	1	1	34,31	34,30

Tabela A14 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 308,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2368 \text{ \AA}$, $b = 3,8269 \text{ \AA}$, $c = 13,9427 \text{ \AA}$, $\beta = 108,03^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,830	8,751
-2	0	2	13,42	13,51
4	0	0	17,62	17,55
-4	0	2	18,53	18,49
1	1	0	23,68	23,64
-1	1	1	24,24	24,21
1	1	1	25,00	24,97
-2	0	4	25,56	25,54
-3	1	1	26,54	26,59
0	0	4	26,91	26,88
-4	0	4	27,22	27,21
-3	1	2	28,10	28,09
3	1	1	28,63	28,62
-1	1	3	30,29	30,28
2	0	4	30,85	30,86
-3	1	3	31,06	31,05
-6	0	4	31,44	31,45
3	1	2	31,87	31,86
5	1	0	32,19	32,20
6	0	2	33,36	33,35
-8	0	2	33,83	33,83
5	1	1	34,24	34,34

Tabela A15 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H₂O a 313,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; a = 21,2676 Å, b = 3,8351 Å, c = 13,9517 Å, $\beta = 108,02^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,770	8,738
0	0	2	13,37	13,34
4	0	0	17,57	17,53
-4	0	2	18,50	18,47
-1	1	1	24,20	24,16
1	1	1	24,95	24,91
4	0	2	25,25	25,21
-2	0	4	25,52	25,52
-3	1	1	26,52	26,53
3	1	0	26,65	26,72
0	0	4	26,86	26,86
-4	0	4	27,20	27,19
1	1	2	27,88	27,87
-3	1	2	28,06	28,04
-1	1	3	30,26	30,24
2	0	4	30,82	30,84
-6	0	4	31,40	31,42
3	1	2	31,80	31,81
6	0	2	33,29	33,31
-8	0	2	33,78	33,79
-5	1	3	34,17	34,19

Tabela A16 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 313,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2598 \text{ \AA}$, $b = 3,8370 \text{ \AA}$, $c = 13,9720 \text{ \AA}$, $\beta = 108,02^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,765	8,739
0	0	2	13,33	13,32
4	0	0	17,55	17,53
-4	0	2	18,49	18,47
1	1	0	23,56	23,58
-1	1	1	24,16	24,15
1	1	1	24,91	24,90
4	0	2	25,21	25,20
-2	0	4	25,50	25,49
-1	1	2	26,48	26,48
0	0	4	26,82	26,81
-4	0	4	27,16	27,17
1	1	2	27,81	27,85
-3	1	2	28,03	28,02
3	1	1	28,59	28,55
-1	1	3	30,21	30,21
2	0	4	30,79	30,79
-3	1	3	30,99	30,98
-6	0	4	31,39	31,41
3	1	2	31,80	31,79
5	1	0	32,12	32,13
6	0	2	33,28	33,29
-8	0	2	33,79	33,80
-5	1	3	34,20	34,18

Tabela A17 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 313,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2165 \text{ \AA}$, $b = 3,8285 \text{ \AA}$, $c = 13,9368 \text{ \AA}$, $\beta = 107,96^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,825	8,756
0	0	2	13,40	13,35
4	0	0	17,62	17,56
-4	0	2	18,54	18,51
1	1	0	23,63	23,63
-1	1	1	24,24	24,20
1	1	1	24,99	24,96
4	0	2	25,26	25,24
-3	1	1	26,56	26,59
0	0	4	26,88	26,88
-4	0	4	27,22	27,24
1	1	2	27,91	27,92
-3	1	2	28,12	28,09
3	1	1	28,64	28,62
2	0	4	30,84	30,86
-3	1	3	31,06	31,06
-6	0	4	31,49	31,49
3	1	2	31,88	31,85
5	1	0	32,20	32,20
6	0	2	33,37	33,35
-8	0	2	33,85	33,87
5	1	1	34,23	34,33

Tabela A18 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em tolueno a 313,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2334 \text{ \AA}$, $b = 3,8324 \text{ \AA}$, $c = 13,9707 \text{ \AA}$, $\beta = 108,02^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,790	8,752
0	0	2	13,37	13,32
4	0	0	17,57	17,55
-4	0	2	18,50	18,48
1	1	0	23,60	23,61
-1	1	1	24,21	24,17
1	1	1	24,97	24,93
4	0	2	25,23	25,23
-3	1	1	26,52	26,56
3	1	0	26,76	26,75
-4	0	4	27,17	27,17
1	1	2	27,83	27,88
-3	1	2	28,06	28,05
-1	1	3	30,26	30,23
2	0	4	30,78	30,81
-3	1	3	31,04	31,00
-6	0	4	31,43	31,42
3	1	2	31,82	31,82
5	1	0	32,15	32,17
6	0	2	33,33	33,33
-8	0	2	33,84	33,84
-5	1	3	34,19	34,21

Tabela A19 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em ciclohexano a 313,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2472 \text{ \AA}$, $b = 3,8349 \text{ \AA}$, $c = 13,9574 \text{ \AA}$, $\beta = 107,95^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,785	8,742
0	0	2	13,36	13,33
4	0	0	17,56	17,54
-4	0	2	18,48	18,49
1	1	0	23,63	23,59
-1	1	1	24,19	24,16
1	1	1	24,92	24,91
4	0	2	25,21	25,20
-2	0	4	25,55	25,51
-3	1	1	26,51	26,54
0	0	4	26,82	26,84
-4	0	4	27,19	27,20
1	1	2	27,85	27,87
-3	1	2	28,07	28,04
-1	1	3	30,21	30,23
2	0	4	30,80	30,81
-3	1	3	31,02	31,01
-6	0	4	31,44	31,45
3	1	2	31,81	31,80
5	1	0	32,16	32,15
6	0	2	33,31	33,30
-8	0	2	33,82	33,82
5	1	1	34,23	34,28

Tabela A20 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H₂O a 318,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; a = 21,2605 Å, b = 3,8304 Å, c = 13,9365 Å, $\beta = 108,04^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,810	8,741
-2	0	2	13,40	13,35
4	0	0	17,49	17,53
-4	0	2	18,13	18,13
1	1	0	18,51	18,48
-1	1	1	23,63	23,62
1	1	1	24,20	24,19
-2	0	4	24,96	24,95
-3	1	1	25,26	25,24
0	0	4	25,53	25,55
-4	0	4	26,54	26,56
-3	1	2	26,75	26,75
3	1	1	26,89	26,89
-1	1	3	27,22	27,21
2	0	4	27,90	27,91
-3	1	3	28,08	28,07
-6	0	4	30,25	30,27
3	1	2	30,86	30,87
5	1	0	31,46	31,44
6	0	2	31,87	31,84
-8	0	2	33,34	33,33
5	1	1	33,78	33,80
-5	1	3	34,22	34,22

Tabela A21 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 318,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,1969 \text{ \AA}$, $b = 3,8276 \text{ \AA}$, $c = 13,9535 \text{ \AA}$, $\beta = 107,93^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,720	8,762
0	0	2	13,31	13,33
-2	0	2	13,45	13,51
-4	0	2	18,56	18,52
1	1	0	23,67	23,64
1	1	1	24,95	24,96
-3	1	1	26,58	26,60
0	0	4	26,82	26,84
-4	0	4	27,23	27,22
-1	1	3	30,29	30,27
2	0	4	30,85	30,82
-6	0	4	31,50	31,49
3	1	2	31,88	31,85
6	0	2	33,38	33,36
5	1	1	34,29	34,34

Tabela A22 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 318,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,3248 \text{ \AA}$, $b = 3,8414 \text{ \AA}$, $c = 13,982 \text{ \AA}$, $\beta = 108,26^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,645	8,726
-4	0	2	18,37	18,40
1	1	0	23,54	23,55
-1	1	1	24,08	24,12
1	1	1	24,83	24,88
-6	0	0	26,40	26,39
3	1	0	26,69	26,68
0	0	4	26,77	26,84
-4	0	4	27,11	27,09
1	1	2	27,95	27,84
-1	1	3	30,13	30,19
2	0	4	30,89	30,84
-3	1	3	30,98	30,92
-5	1	1	31,31	31,31
3	1	2	31,79	31,79
-5	1	3	34,13	34,09

Tabela A23 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em H₂O a 323,15 K efetuado a 298±2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; a = 21,2426 Å, b = 3,8353 Å, c = 13,9625 Å, $\beta = 107,97^\circ$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,735	8,745
0	0	2	13,35	13,32
4	0	0	17,47	17,54
2	0	2	18,09	18,09
-4	0	2	18,51	18,48
-1	1	1	24,21	24,16
1	1	1	24,88	24,91
4	0	2	25,22	25,21
-2	0	4	25,48	25,50
-3	1	1	26,51	26,54
3	1	0	26,73	26,73
0	0	4	26,82	26,83
-4	0	4	27,19	27,19
-3	1	2	28,05	28,04
-1	1	3	30,20	30,23
2	0	4	30,81	30,81
-3	1	3	31,04	31,00
-5	1	1	31,39	31,40
3	1	2	31,82	31,80
6	0	2	33,34	33,31
-8	0	2	33,85	33,83
-5	1	3	34,19	34,20

Tabela A24 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em EtOH a 323,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,2484 \text{ \AA}$, $b = 3,8323 \text{ \AA}$, $c = 13,9589 \text{ \AA}$, $\beta = 107,97^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,795	8,743
0	0	2	13,36	13,33
4	0	0	17,58	17,54
-4	0	2	18,49	18,48
1	1	0	23,62	23,61
-1	1	1	24,20	24,18
1	1	1	24,94	24,93
4	0	2	25,22	25,21
-3	1	1	26,54	26,56
3	1	0	26,75	26,74
0	0	4	26,85	26,84
-4	0	4	27,20	27,19
1	1	2	27,87	27,88
-3	1	2	28,05	28,05
3	1	1	28,59	28,58
-1	1	3	30,25	30,24
2	0	4	30,78	30,81
-3	1	3	31,02	31,02
-6	0	4	31,45	31,44
3	1	2	31,81	31,82
5	1	0	32,15	32,16
6	0	2	33,30	33,31
-8	0	2	33,80	33,82
-5	1	3	34,20	34,22

Tabela A25 - Indexação da difração de raios-X de pós do AP, em MeCN a 323,15 K efetuado a 298 ± 2 K, no intervalo $7^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$; Sistema cristalino: Monoclínico; Grupo espacial C2/c; $a = 21,1984 \text{ \AA}$, $b = 3,8264 \text{ \AA}$, $c = 13,9548 \text{ \AA}$, $\beta = 107,96^\circ$

h	k	l	$2\theta(\text{Obs.}) / ^\circ$	$2\theta(\text{Calc.}) / ^\circ$
2	0	0	8,830	8,763
-2	0	2	13,41	13,51
4	0	0	17,62	17,58
-4	0	2	18,56	18,52
1	1	0	23,66	23,65
-1	1	1	24,24	24,21
1	1	1	24,98	24,97
4	0	2	25,27	25,24
-3	1	1	26,57	26,60
0	0	4	26,82	26,84
-4	0	4	27,23	27,21
1	1	2	27,94	27,92
3	1	1	28,66	28,63
-1	1	3	30,30	30,27
2	0	4	30,85	30,83
-3	1	3	31,08	31,05
-6	0	4	31,50	31,48
3	1	2	31,83	31,86
5	1	0	32,23	32,22
6	0	2	33,37	33,36
-8	0	2	33,88	33,90
5	1	1	34,25	34,35

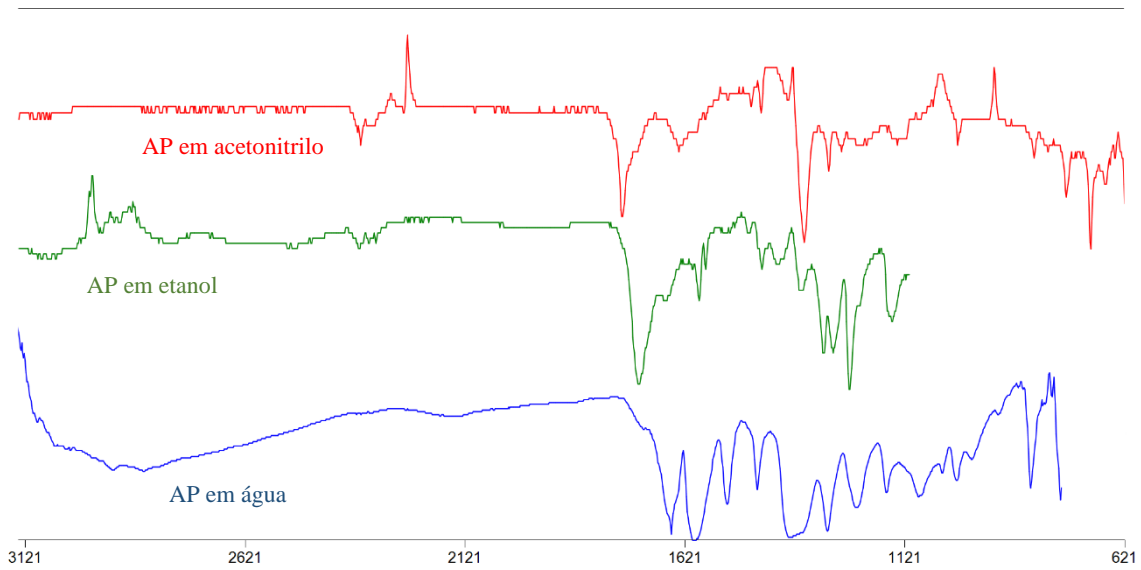


Figura A2 – Espectros de ATR-FTIR para o ácido picolínico em água (azul), etanol (verde) e acetonitrilo (vermelho) com concentrações aproximadas de $891,55 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $62,771 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e $22,702 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, respetivamente

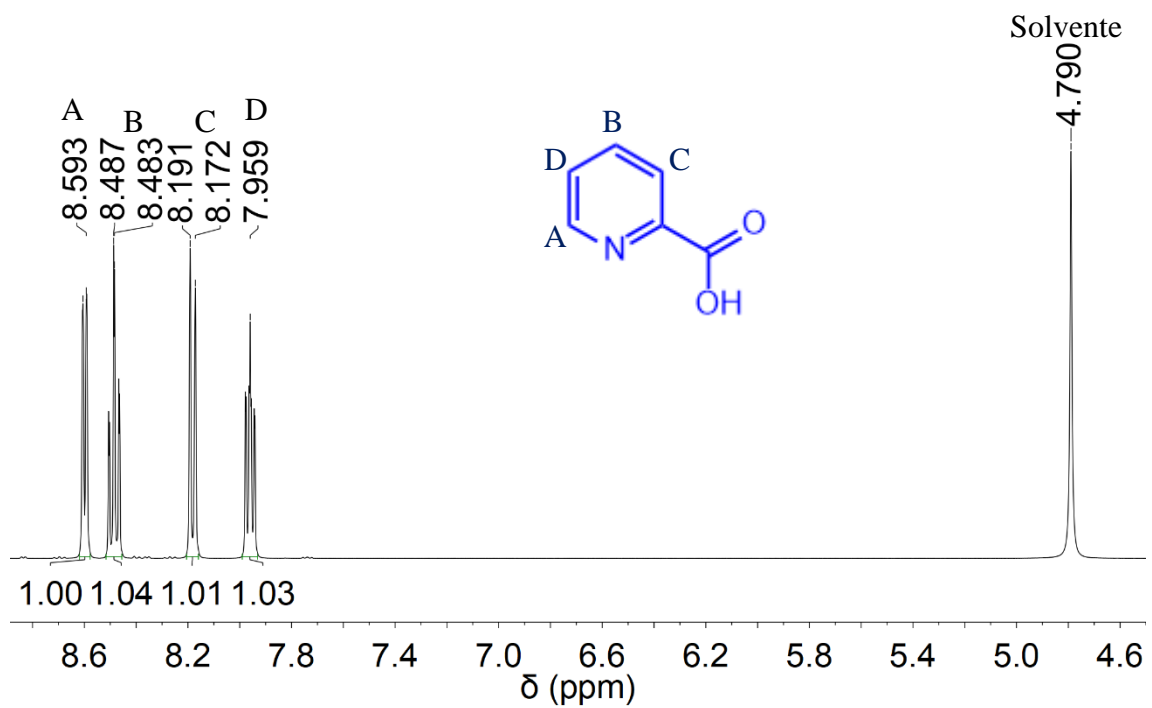


Figura A3 – Espectro de ¹H-RMN da solução de ácido picolínico em óxido de deutério com a concentração de $126,28 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$

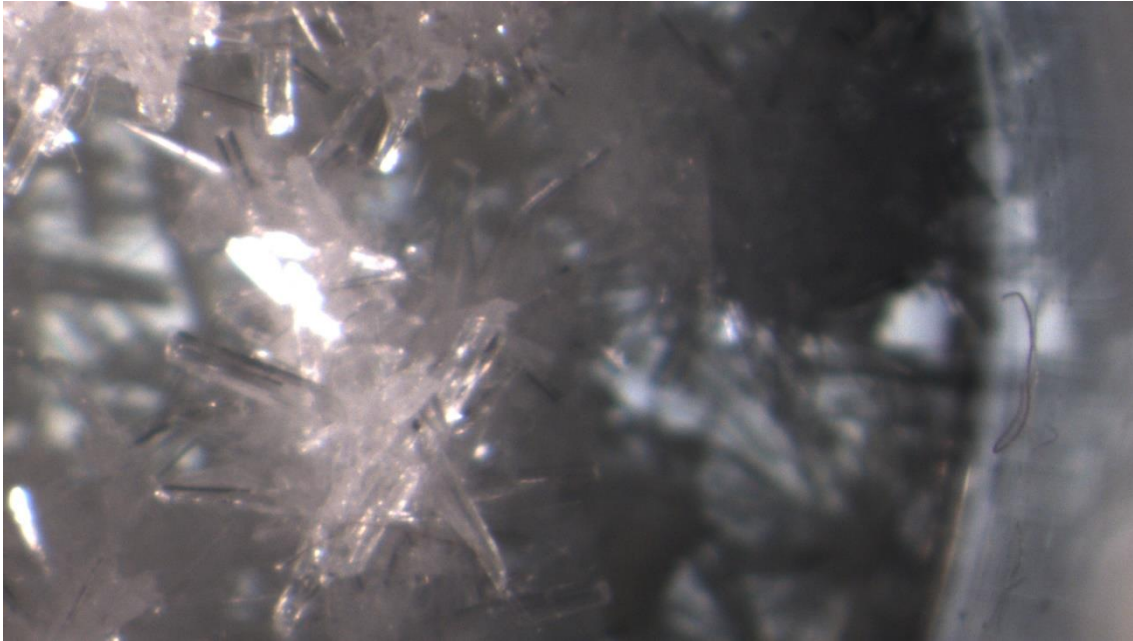


Figura A4 – Fotografia retirada ao microscópio do AP sólido que esteve na solução saturada a 303 K

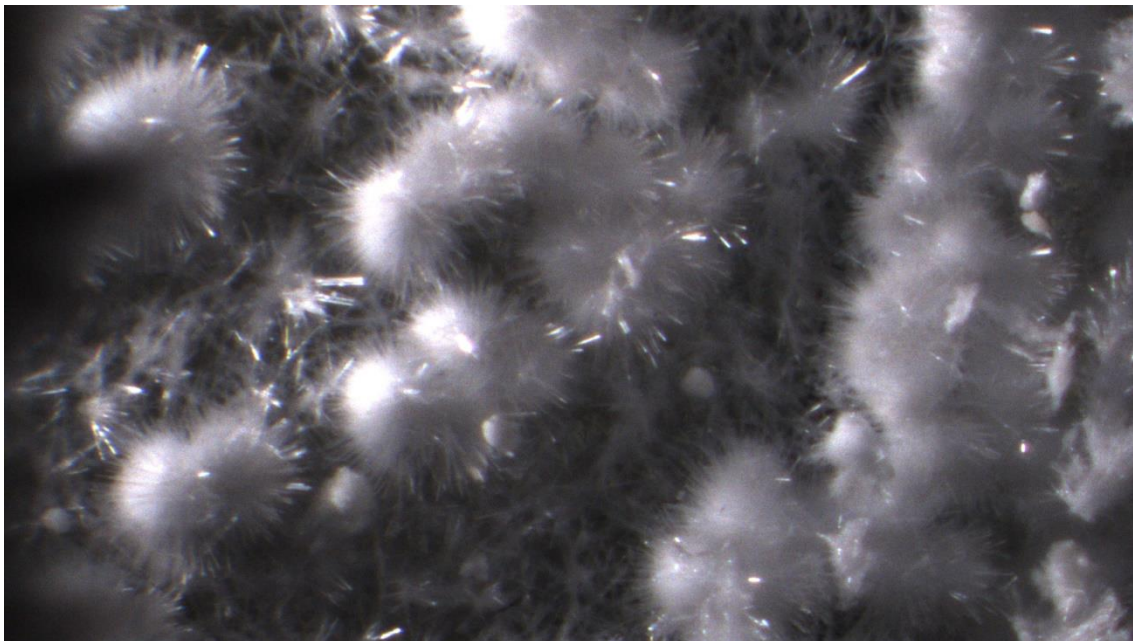


Figura A5 - Fotografia retirada ao microscópio do AP sólido que esteve na solução saturada a 303 K



Figura A6 – Fotografia retirada ao microscópio dos cristais de AP obtidos através de sublimação por dedo frio

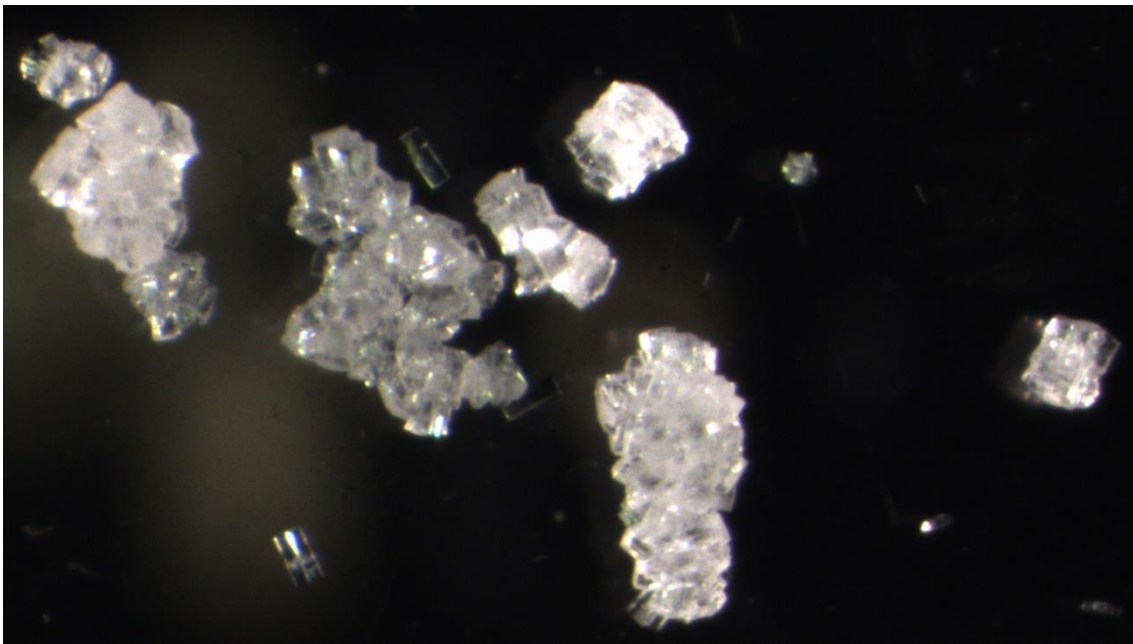


Figura A7 - Fotografia retirada ao microscópio dos AP obtido através de sublimação numa caixa de Petri

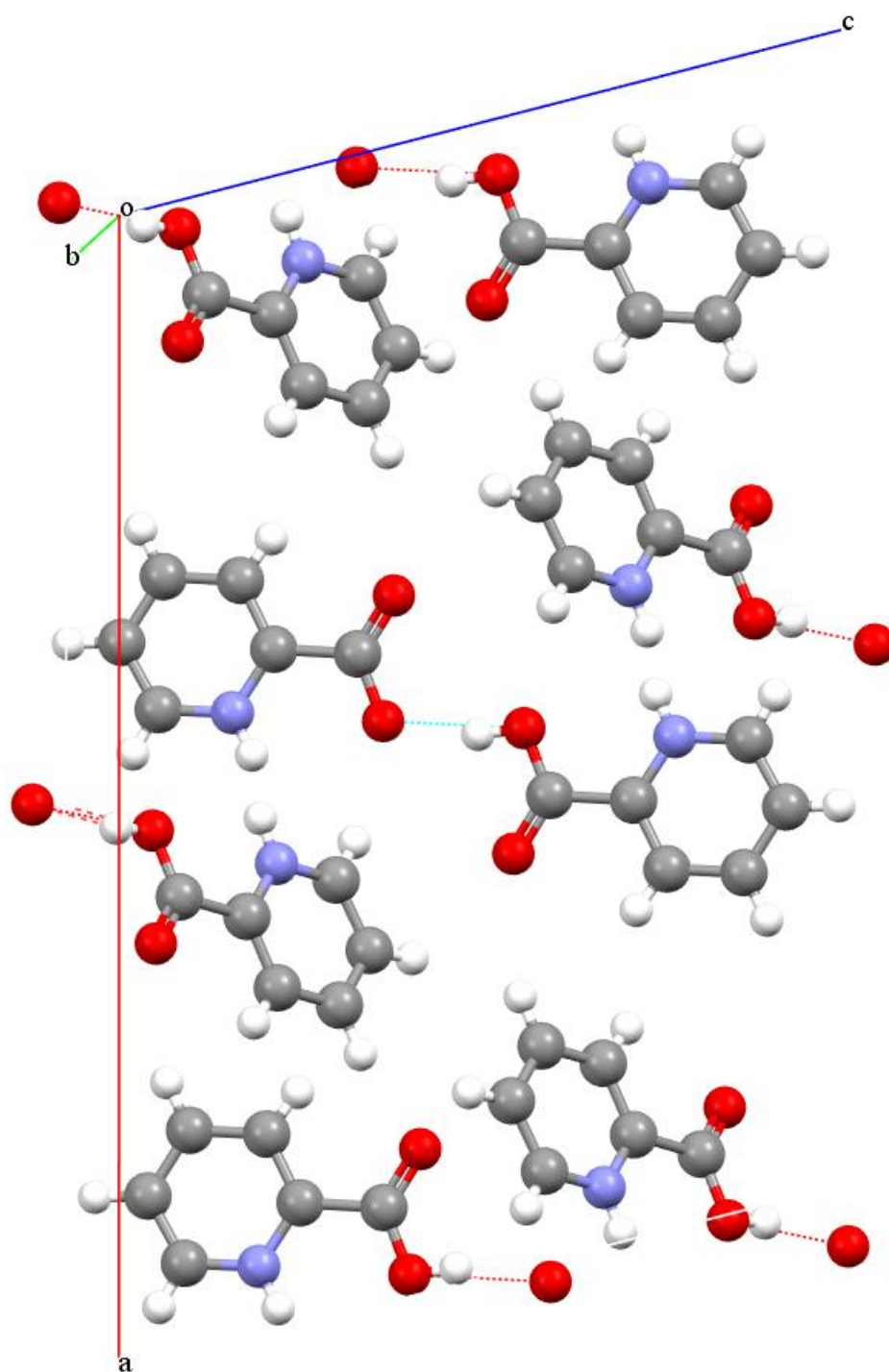


Figura A8 - Representação das moléculas de AP na célula unitária, nos cristais obtidos por sublimação usando um dedo frio, adquirida através da difração de raios-X de cristal única efetuada pelo grupo deste trabalho