

Clortalidona: Polimorfismo e Enantiomerismo

Antonio C. Doriguetto¹ (PQ)*, Olímpia M. M. Santos¹ (PG), Iara M. L. Rosa¹ (PG), Leandro M. Santos¹ (PG), Paula F. Mendes¹ (IC). e-mail: doriguetto@unifal-mg.edu.br

¹ Instituto de Química, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas-MG

Palavras Chave: clortalidona, polimorfismo, enantiomerismo, engenharia de cristais, racemização, difração de raios X.

Introdução

Clortalidona (CTD) é uma droga anti-hipertensiva que exibe quatro formas cristalinas reportadas: I, II, III e IV.¹⁻³ As formas I e III são diferentes polimorfos de cristais racêmicos da CTD,¹ enquanto a forma IV é um solvato não estequiométrico contendo 0,25 mol de clorofórmio por mol de CTD.² A forma II, diferentemente das anteriores, foi determinada em um grupo espacial não-centrossimétrico.³ O refinamento cristalográfico do parâmetro de Flack⁴ mostrou que a estrutura cristalina era enantiopura (enantiômero R).³ Também foi reportado que o material policristalino que contém a forma II da CTD é provavelmente um conglomerado, isto é, uma mistura física de cristais contendo os seus enantiômeros R e S.³ Além disso, concluiu-se que os enantiômeros puros da CTD podem sofrer autoracemização em solução.³

O presente resumo traz resultados de experimentos realizados no sentido de corroborar a presença de conglomerado na forma II da CTD.

Resultados e Discussão

Foram realizados experimentos de cristalização otimizados para obter monocristais da forma II da CTD.³ Os dados de difração de raios X (XRD) por monocristal foram coletados à 100 K utilizando as radiações Mo-K_α e CuK_α disponíveis em um difratômetro de raios X Gemini-Oxford. Foram realizadas um total de 8 medidas de XRD com diferentes monocristais.

Os oito cristais foram identificados como o da forma II da CTD por meio da resolução da estrutura cristalina por XRD. Os parâmetros de Flack⁴ obtidos durante os refinamentos de XRD (Tabela 1) mostram que os enantiômeros R e S (Figura 1) presentes em solução podem cristalizar separadamente como cristais enantiopuros (1, 2, 5, 6) ou como “cristais geminados por inversão” (3, 4, 7, 8). Inicialmente foram feitas medidas usando tubo de Molibdênio. Apesar de os refinamentos permitirem apontar os enantiômeros R, S e R para as amostras 1, 2 e 5, respectivamente, os erros (desvio padrão) no segundo algarismo significativo, embora baixo, não permitiram uma identificação inambígua da pureza enantiomérica desses cristais. Na sequência foram realizadas medidas com o Tubo

de Cobre no sentido de aumentar o espalhamento anômalo dos átomos mais ricos em elétrons presentes na estrutura e assim ter melhor resolução para a determinação do parâmetro de Flack e assim nos enantiômeros presentes no cristal. O monocristal 6 foi identificado R-CTD. Já os cristais 7 e 8, devido aos valores distantes de 0,0 (zero), mesmo tendo como estruturas refinadas os enantiômeros S e R, respectivamente, não podem ser considerados cristais enantiopuros.

Tabela 1. Parâmetro de Flack dos cristais da CTD.

amostra	Kα	Enantiômero Refinado	P. de Flack	cristal
1	Mo	S	0,07(14)	puro
2	Mo	R	0,06(10)	puro
3	Mo	R	0,49(5)	R + S
4	Mo	S	0,59(8)	R + S
5	Mo	R	0,04(10)	puro
6	Cu	R	0,11(3) [†]	puro
7	Cu	S	0,31(4)	R + S
8	Cu	R	0,30(3)	R + S

[†] calculado pelo método do quociente de Parsons. Os demais foram calculados pelo método convencional por apresentarem menor desvio padrão.⁴

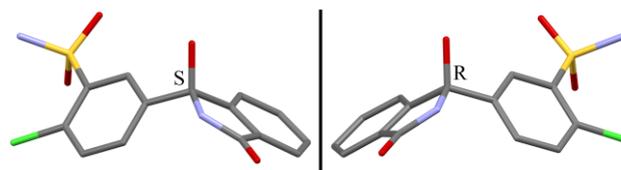


Figura 1 – Representação dos enantiômeros S e R da CTD, gerados a partir dos dados dos cristais 1 e 2.

Conclusões

Confirmou-se que a forma II da CTD é um conglomerado e que os cristais formados podem ser enantiopuros ou geminados por inversão. A próxima etapa do trabalho consistirá na confirmação do fenômeno de autoracemização da CTD em solução.

Agradecimentos

FAPEMIG, CAPES, CNPq, FINEP, LABCRI-UFMG.

¹ Martins et al., *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 3235.

² Martins et al., *CrystEngComm.* **2012**, *14*, 6173.

³ Martins et al., *CrystEngComm.* **2013**, *5*, 3767.

⁴ Flack et al., *Acta Cryst. A.* **2012**, *A67*, 21; Parsons et al., *Acta Cryst. A.* **2012**, *A68*, 736.