

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA

MATHEUS GUERRERO GEREMIAS

**Determinação estrutural de sais de Mefloquina através da difração de raios
x por monocristal**

Campo Grande
2024

MATHEUS GUERRERO GEREMIAS

**Determinação estrutural de sais de Mefloquina através da difração de raios
x por monocristal**

**Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Instituto de Física como requisito para
obtenção do título de Bacharel em Física**

Orientador:
Prof. Dr. Paulo de Sousa Carvalho Júnior

Campo Grande
2024

À minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Ainda Suzana Guerrero Geremias, por todo o suporte e incentivo recebido durante todo esse tempo, nunca deixando faltar nada em nenhum momento.

Aos meus irmãos (Júlio, Luiz e Karen) e seus cônjuges pelo encorajamento e companhia à nossa mãe durante esses quatro anos.

Ao Prof. Dr. Paulo S. C. Júnior, por todo o conhecimento que me transmitiu, as oportunidades que me ofereceu e pela gigantesca paciência ao longo da realização de todos os trabalhos. Também por sempre enxergar um potencial que eu consegui por muito tempo.

A Profa. Dra. Alessandra C. Mendes por me inspirar desde jovem... tornando a graduação em física uma certeza na minha vida. Espero ainda ter a oportunidade de trabalhar ao seu lado, como pesquisador e professor.

Aos meus queridos professores Afonso Henrique e Mariana Silva, por sempre acreditarem em mim e me acompanharem durante todo o tempo durante todo esse período.

Aos meus companheiros de turma: Allan, Cássio, Giovanni, João Miguel e Wender, pela companhia, momentos de descontração e longas horas de estudo, sem vocês esse caminho teria sido muito mais difícil.

A todos os meus colegas e amigos que conheci durante todos os anos da minha vida, pelas risadas, milhares de conversas e momentos inesquecíveis.

Ao Instituto de Física da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pela estrutura fornecida e por todos os professores que tive durante o curso.

RESUMO

GEREMIAS, M. G. **Determinação estrutural de sais de Mefloquina através da difração de raios x de monocristal.** 2024. 53p. Monografia (Bacharel em Física), Instituto de Física, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

A Malária é uma infecção pertencente ao grupo de doenças negligenciadas, que recebe menos investimento para o desenvolvimento de novos medicamentos. A mefloquina (Mf) é um importante antimalarial pertencente a classe II/IV do sistema Biofarmacêutico. A fim de encontrar novas formas sólidas de Mf, utiliza-se de métodos da engenharia de cristais. Este trabalho mostra a aplicação da cristalografia de raios x para caracterização dessas novas formas sólidas de Mf. A obtenção de novos sais de Mf se deu em três etapas: a obtenção da MF em sua forma de base livre, reação com ácidos bromídrico (HBr) e oxálico (Oxa) e cristalização via evaporação lenta do solvente. Como resultado do processo de cristalização foram obtidos os sais Bromidrato de Mefloquina (MfHBr) e Oxalato de Mefloquina (MfOxa). Os cristais foram caracterizados utilizando-se de difração de raios x por monocristais (SCXDR). A partir de conceitos fundamentais de cristalografia, foi possível a construção da função densidade eletrônica para os sais obtidos, a partir dos dados de SCXRD. Foi construído um modelo para a estrutura dos sais obtidos. Na estrutura de MFHBr, as moléculas cristalizam no grupo espacial $P\bar{1}$, incorporando água em sua estrutura. MFOXA cristaliza em um sistema monoclinico $P2_1/n$, e consiste em um solvato. Moléculas de etanol estão presentes na rede cristalina. A fim de aprofundar a caracterização dos sais, foram realizadas medidas de análises térmicas (DSC e TGA). As análises de DSC/TGA mostram que a estrutura do MfHBr é estável entre 25 e 214°C. O MfOxa dessolvata em aproximadamente 120 °C e degrada a partir de 190 °C. Apesar de ainda demandar ensaios para completa caracterização, MFOxa e MFHBr representam candidatos a novos ingredientes sólidos ativos candidatos a fármacos.

Palavras-chaves: Compostos farmacêuticos, engenharia de cristais, sais farmacêuticos, Malária, mefloquina.

ABSTRACT

GEREMIAS, M. G. **Structural determination of Mefloquine salts by single crystal x ray diffraction**. 2024. 53p. Monografia (Bacharel em Física), Instituto de Física, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Malaria is an infection that belongs to the group of neglected tropical diseases, rendering it less appealing for the pharmaceutical industry to develop new drugs for its treatment. Mefloquine (Mf) is an important antimalarial agent that belongs to Classes II or IV of the Biopharmaceutical Classification System. To identify a solid form of Mf, a crystal engineering approach can be employed. This work demonstrates the application of X-ray crystallography for the characterization of new solid forms of pharmaceutical compounds. The preparation of new Mf salts was performed in three steps: the obtaining of MF in its free base; reaction between Mf and hydrobromic (HBr) and oxalic (Oxa) acids, and crystallization. As a result of the crystallization process, the salts Mefloquine Hydrobromide (MfHBr) and Mefloquine Oxalate (MfOxa) were obtained. The crystals were characterized using single-crystal X-ray diffraction (SCXRD). Based on fundamental crystallographic concepts, the electron density function for the structure of the salts was constructed, from the SCXRD data. In the MfHBr structure, the molecules crystallize in the triclinic $P\bar{1}$ space group, as a hydrate structure. MfOxa crystallizes in a monoclinic $P2_1/n$ space group and as an ethanol solvate. To further characterize the Mf salts, thermal analysis measurements (DSC and TGA) were performed. The DSC/TGA analyses show that the MfHBr structure is stable between 25 and 214 °C. MfOxa desolvates at approximately 120°C and degrades starting from 190°C. Although further testing is required for complete characterization, MfOxa and MfHBr represent promising candidates as new active pharmaceutical ingredient solids.

Key-words: Pharmaceutical compounds, crystal engineering, pharmaceutical salts, Malaria, mefloquine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Histórico de casos de malária segundo a espécie, entre os anos de 2003 e 2022.	11
Figura 2 –	Estrutura molecular bidimensional da Mefloquina.	13
Figura 3 –	Diagrama de classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutico.	13
Figura 4 –	Diagrama de possíveis cristais multicomponentes	14
Figura 5 –	(a) Repetição de um motif ao longo das direções a e b. (b) Rede cristalina correspondente a distribuição da Figura 1(a).	15
Figura 6 –	(a) Esquema de uma cela unitária. (b) Regra da mão direita.	16
Figura 7 –	Fileiras de rede e planos.	16
Figura 8 –	(a), (b) e (c) Famílias diferentes de planos para uma mesma rede cristalina.	17
Figura 9 –	Cela unitária tridimensional com uma representação dos planos (2 2 1) e (4 4 2).	18
Figura 10 –	Esquema de tubo utilizado para a produção de raios X, composto por um catodo (C) que emite elétrons em direção a um anodo alvo (A), sendo acelerados por uma alta tensão (V).	19
Figura 11 –	Espectro característico de raios X para o Tungstenio, com o valor de comprimento de onda mínimo para a ddp de aceleração e a presença de picos característicos do átomo.	19
Figura 12 –	Esquema do processo de <i>Bremsstrahlung</i> .	20
Figura 13 –	Esquema utilizado para a demonstração da Lei de Bragg.	20
Figura 14 –	Padrão de difração de monocristal para o quartzo	21
Figura 15 –	Padrão de difração de pó para o quartzo	21
Figura 16 –	Representação de um espaço real bidimensional e a construção do espaço recíproco.	22
Figura 17 –	(a) A rede recíproca e a circunferência de reflexão, (b) Raio refletido <i>OD</i> .	23
Figura 18 –	Esfera de reflexão e esfera limitante.	24
Figura 19 –	Objeto construído a partir de rótulos atribuídos a pontos no espaço.	25
Figura 20 –	(a) Representação dos eixos de rotação de ordem 2, 3, 4 e 6 e (b) ilustração de seu efeito no espaço.	26
Figura 21 –	Projeções esterográficas dos 32 grupos pontuais.	27
Figura 22 –	Redes de Bravais. (1) Triclínica P. (2) Monoclínica P. (3) Monoclínica C. (4) Ortorrômbica P. (5) Ortorrômbica C. (6) Ortorrômbica I. (7) Ortorrômbica F. (8) Tetragonal P. (9) Tetragonal I. (10) Cúbica P. (11) Cúbica I. (12) Cúbica F. (13) Hexagonal P. (14) Trigonal R.	29
Figura 23 –	230 grupos espaciais tridimensionais. Os grupos espaciais que podem ser determinados unicamente pelo padrão de difração de Raios X e por extinções sistemáticas são colocados em negrito. Grupos pontuais sem centros de inversão ou planos espaciais são colocados em caixas.	30
Figura 24 –	Esquema para construção da amplitude resultante a partir das suas componentes.	31

Figura 25 –	Componentes axiais do ponto (x,y,z)	32
Figura 26 –	Ilustração do procedimento experimental. (a) Solução em um béquer contendo (b) mefloquina e os ácidos coformadores. (c) Solução e refinamento da estrutura a partir dos dados de difração de raios X.	37
Figura 27 –	Informações sobre os dados coletados.	40
Figura 28 –	Dados cristalográficos da (a) MfOxa e (b) MfHBr.	42
Figura 29 –	Gráfico da razão entre o fator de estrutura observado para o (a) MfHBr e (b) MfOxa.	42
Figura 30 –	Representação da (a) unidade assimétrica, (b) cela unitária, (c) cadeia de tetrâmeros que se prolonga ao longo de toda a estrutura do MFHBr.	46
Figura 31 –	Representação da (a) unidade assimétrica, (b) cela unitária, (c) cadeia de tetrâmeros que se prolonga ao longo de toda a estrutura do MFHBr.	47
Figura 32 –	Curvas de DSC e TGA para o (a) MfHBr e (b) MfOxa	48

LISTA DE SIGLAS E ACRÔNIMOS

Mf	Mefloquina
HBr	Ácido Bromídrico
Oxa	Ácido Oxálico
MfHCl	Cloridrato de Mefloquina
MfHBr	Bromidrato de Mefloquina
MfOxa	Oxalato de Mefloquina
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
GRAS	<i>Generally Recognized as Safe</i>
DN	Doenças Negligenciadas
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutico
SCXRD	Difração de Raios X de Monocristal
UA	Unidade Assimétrica
TGA	Análises Termogravimétricas
DSC	Calorimetria Exploratória de Varredura

Sumário

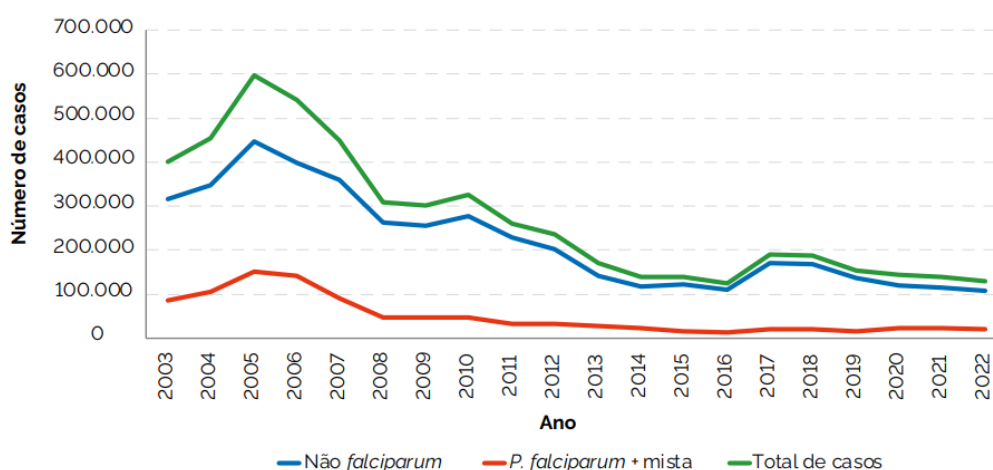
1. INTRODUÇÃO	11
1.1 MEFLOQUINA	12
2. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL VIRA DIFRAÇÃO DE RAIOS X	15
2.1 REDE CRISTALINA.....	15
2.2 ÍNDICES DE MILLER	16
2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	18
2.5 ESPAÇO RECÍPROCO	22
2.6 GRUPOS ESPACIAIS.....	24
2.7 FUNÇÃO DENSIDADE ELETRÔNICA	31
2.8 EXTINÇÕES SISTEMÁTICAS	34
2.9 MÉTODOS DIRETOS	36
3. MATERIAIS E MÉTODOS	37
4. RESULTADOS.....	39
4.1 DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X	39
4.2 CONSTRUÇÃO E REFINAMENTO DA DENSIDADE ELETRÔNICA	43
4.3 ESTRUTURA CRISTALINA DO MfHBr.....	44
4.4 ESTRUTURA CRISTALINA DO MfOxa	45
4.5 OUTRAS ANÁLISES.....	47
5. CONCLUSÃO	48
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Negligenciadas (DNs) constituem um grupo de enfermidades caracterizado pela ausência de atratividade econômica para o desenvolvimento de fármacos específicos.^[1] Incluem-se nesse grupo doenças cuja incidência é majoritariamente registrada em países em desenvolvimento.^[1,2] Como resultado, observa-se uma carência de recursos financeiros e de mão de obra altamente qualificada voltados ao progresso terapêutico dessas enfermidades.^[2] Ademais, destaca-se o desinteresse da indústria farmacêutica em direcionar investimentos a produtos que possivelmente não garantam retorno financeiro satisfatório.^[2,3] A confluência desses fatores culmina em obstáculos significativos para o avanço dos tratamentos voltados às DNs.^[2,3]

A malária, termo originado do italiano "Mal Aria", cujo significado é "ar ruim".^[3] Configura-se como uma infecção causada por protozoários do gênero *Plasmodium* (P.), transmitidos por meio da picada de mosquitos pertencentes ao gênero *Anopheles*.^[3,4,5] Reconhecida como uma doença negligenciada, a malária apresenta maior prevalência na região africana.^[2,4] No Brasil, registram-se anualmente aproximadamente 400.000 casos (Figura 1),^[6] com predominância nas regiões ao norte do território nacional, onde fatores socioculturais, econômicos, ambientais e políticos exercem influência direta na incidência da enfermidade.^[2]

Figura 1. Histórico de casos de malária segundo a espécie, entre os anos de 2003 e 2022.



Fonte: Ministério da Saúde, 2023.

Há mais de 100 espécies de *Plasmodium* conhecidas, capazes de infectar uma ampla variedade de animais. Contudo, apenas quatro delas apresentam potencial patogênico para seres humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*.^[3,4] Dentre esses, *P. falciparum* e *P. vivax* destacam-se como os mais prevalentes, sendo o primeiro também reconhecido como o

mais letal.^[3,4] Em termos gerais, a fisiopatologia da malária envolve a destruição dos eritrócitos, a liberação de toxinas que desencadeiam respostas inflamatórias e a obstrução dos vasos sanguíneos devido à presença de eritrócitos parasitados.^[2]

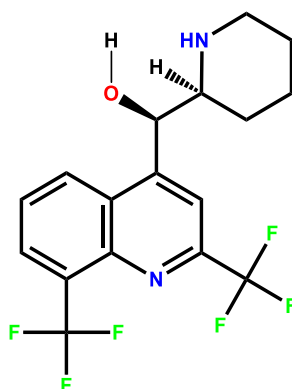
Nos países de maior desenvolvimento econômico, a malária é classificada como uma enfermidade importada, ou seja, trazida para o território por meio de habitantes de comunidades mais afetadas.^[2,3,7] Nessas nações, o enfrentamento da doença ocorre, em grande parte, por meio de medidas preventivas contra sua importação, como o uso de medicamentos profiláticos que visam prevenir a infecção – procedimento denominado quimioprofilaxia.^[3,7] Entretanto, em áreas endêmicas, a eficácia da quimioprofilaxia revelou-se limitada, visto que, após uma redução inicial nos casos, observou-se o surgimento de resistência dos protozoários aos fármacos empregados. Como exemplo, regiões surgiram onde a cloroquina, um medicamento amplamente utilizado, tornou-se ineficaz.^[5, 8]

O ciclo de vida complexo do protozoário representa um desafio significativo para o desenvolvimento de uma vacina que seja eficaz, acessível e de longa duração. Uma característica notável dos fármacos atualmente empregados no combate à malária é a presença de radicais livres e agentes oxidantes entre seus metabólitos, aos quais o parasita demonstra elevada suscetibilidade.^[9,10] Atualmente, os medicamentos mais utilizados no tratamento da malária incluem mefloquina, artemisinina e quinina.^[2,11,12]

1.1 MEFLOQUINA

A Figura 2 apresenta a estrutura molecular em duas dimensões da Mefloquina (Mf), de fórmula química $C_{17}H_{16}F_6N_2O$.^[13] A Mf é um Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) utilizado na formulação de medicamentos antimalariais, apresentando também atividade contra algumas espécies de bactérias Gram-positivas.^[8,11,12] A Mf apresenta efeito inclusive contra o *P. falciparum*, o qual se mostrou resistente a outros antimalariais. Atualmente, é amplamente comercializada sob a forma de Cloridrato de Mefloquina (MfHCl).^[8,12,14,15] É utilizada em procedimentos de profilaxia, tratamento e em casos de emergência contra infecções causadas pelos protozoários da espécie *Plasmodium*.^[8]

Figura 2. Estrutura molecular bidimensional da Mefloquina.

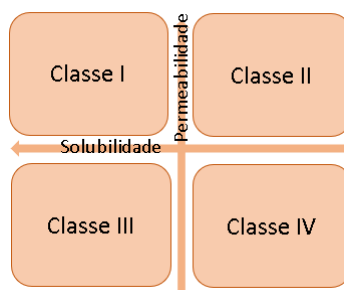


Fonte: Autor.

O MfHCl é administrado oralmente, na forma sólida. A escolha da manipulação do MfHCl na forma sólida se dá devido à grande relação estrutura-propriedade do estado sólido, o que permite um melhor controle das propriedades farmacocinéticas do medicamento final.^[16]

Atualmente, os IFAs são classificados de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS).^[17,18] O BCS se baseia no perfil farmacocinético de cada IFA, realizando uma distribuição em quatro classes, exemplificadas no diagrama da Figura 3. Os IFAs de classe I e III apresentam alta solubilidade, enquanto os de classe II e IV apresentam baixa solubilidade; quanto à permeabilidade, as classes I e II apresentam maior permeabilidade em comparação as classes III e IV. O BCS possibilitou a consideração de isenções biológicas para algumas drogas, ou seja, a aprovação por meio de testes de dissolução *in vitro*, removendo a necessidade de testes em seres humanos.^[17,18] Baseando-se nesse sistema, a Mf se enquadra como um fármaco de classe II ou IV^[19], tornando interessante a busca por novas formas sólidas com propriedades aprimoradas.

Figura 3. Diagrama de classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutico.

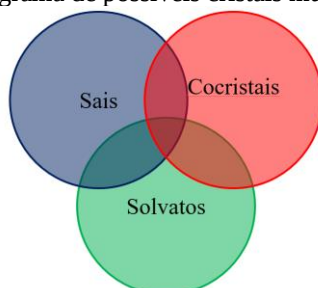


Fonte: Autor.

No estado sólido, IFAs podem se organizar de diversas formas dentro de uma estrutura cristalina, podendo constituir-se de um único componente ou de um agregado de distintas moléculas, o que dá origem a cristais multicomponentes.^[20,21] Tais cristais são classificados

conforme o tipo de interação estabelecida entre as moléculas constituintes. Quando o solvente integra a estrutura cristalina, a formação resulta em um solvato. Já os sais são produtos da transferência de carga entre diferentes componentes, formando unidades iônicas. Por outro lado, cocristais surgem a partir da interação entre componentes distintos sem que ocorra transferência de carga.^[18,19,20,21] Ademais, é possível a combinação entre essas subclasses, como exemplificado pelos sais solvatados, nos quais solventes integram a estrutura do sal. A Figura 4 apresenta um diagrama de Venn dos possíveis cristais multicomponentes que podem ser obtidos.

Figura 4. Diagrama de possíveis cristais multicomponentes



Fonte: Autor.

Para este trabalho, foi utilizada uma abordagem comumente empregada para prever a formação de sais, denominada "Regra do ΔpK_a "^[22]. Essa regra estabelece que, quando a diferença entre o pK_a (constante de dissociação iônica) da base e o do ácido ($\Delta pK_a = pK_{a_{base}} - pK_{a_{ácido}}$) excede 3 unidades, ocorre uma transferência de carga, resultando na formação de um sal.^[22] Por outro lado, se $0 < \Delta pK_a < 3$, tanto a formação de um sal quanto a de um cocrystal tornam-se possíveis.

Como principal objetivo deste trabalho, buscou-se utilizar da engenharia de cristais com fim de obter de novas formas sólidas de Mf, além do MfHCl, e caracterizá-las estruturalmente através da difração de raios x de monocristal. O segundo capítulo desse trabalho apresenta a fundamentação teórica necessária para compreender e realizar análises cristalográficas. O terceiro capítulo apresenta os métodos utilizados para a obtenção de novas formas sólidas de mefloquina, e as ferramentas utilizadas para a caracterização do fármaco. O quarto capítulo traz os resultados obtidos do processo de cristalização, assim como os dados de difração de raios X, permitindo a solução e refinamento das estruturas obtidas.

2. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL VIA DIFRAÇÃO DE RAIOS X

2.1 REDE CRISTALINA

A matéria pode se agregar em três estados: sólido, líquido e gasoso.^[23] O estado sólido é aquele que apresenta interações que proporcionam uma maior estabilidade.^[23,24] A forma como as interações intermoleculares são formadas ao longo do processo de cristalização favorece uma padronização na disposição das moléculas na estrutura do material.^[23] É possível uma distribuição mais aleatória dos componentes, mas o padrão ordenado é preferível por corresponder, na maioria dos casos, a um estado de menor energia. Essa disposição ordenada de moléculas ao longo de um material sólido denomina-se de estado cristalino, ou cristal.^[23,24]

Um cristal ideal é construído a partir da repetição infinita de um grupo de moléculas idênticas, formando uma base (ou *motif*) (Figura 5(a)).^[23,25] Um observador na posição $\vec{r}$ percebe a mesma configuração que um observador na posição $\vec{r}'$, dada por^[23,24]

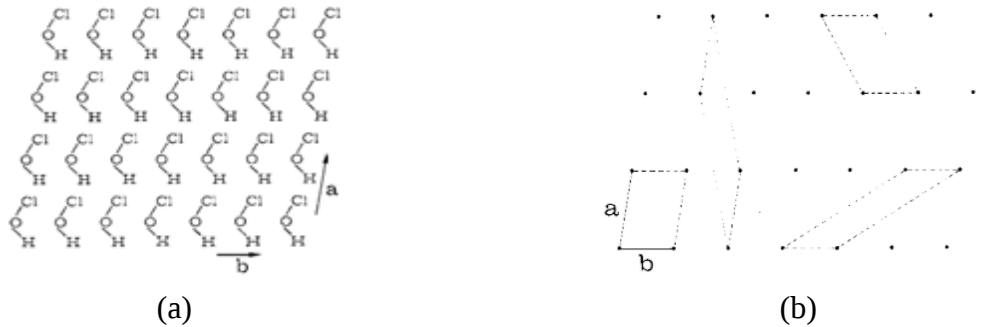
$$\vec{r}' = \vec{r} + u\vec{a} + v\vec{b} + w\vec{c} \quad (1)$$

onde u , v e w são arbitrários. Os vetores fundamentais $\vec{a}$, $\vec{b}$ e $\vec{c}$ delimitam o paralelepípedo que recebe o nome de cela unitária, com volume^[23,24]

$$V = \vec{a} \cdot \vec{b} \times \vec{c} \quad (2)$$

O conjunto de pontos $\vec{r}'$ definidos na Equação 1 formam uma rede (*lattice*), como a da Figura 5(b).^[23,25] A rede é uma ferramenta matemática para a descrição estrutural de cristais: a estrutura cristalina só é compreendida quando existe um *motif* associado a cada ponto da rede.^[23,25]

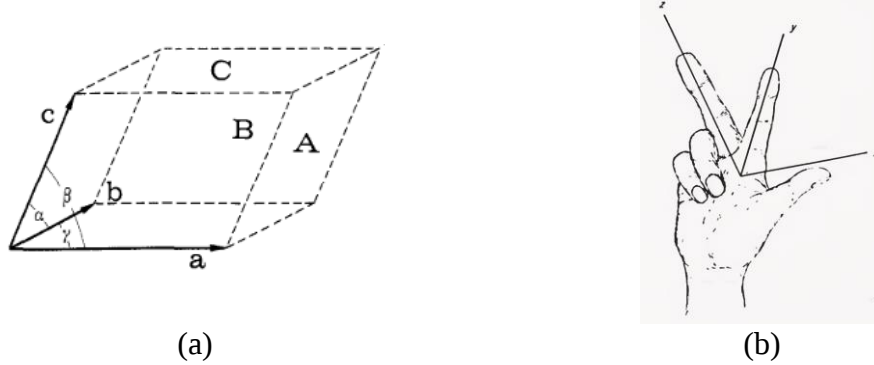
Figura 5. (a) Repetição de um motif ao longo das direções a e b . (b) Rede cristalina correspondente a distribuição da Figura 1(a).



Fonte: Giacovazzo, 2015. (Adaptado)

A Figura 6(a) apresenta um possível esquema de cela unitária. As direções dos eixos cristalográficos são definidas pelos vetores fundamentais $\vec{a}$, $\vec{b}$ e $\vec{c}$, em um sistema dextrogiro (que obedece a regra da mão direita, apresentada na Figura 6(b)).^[23,24,25] Os ângulos entre os vetores são identificados por α (entre $\vec{b}$ e $\vec{c}$), β ($\vec{a}$ e $\vec{c}$) e γ ($\vec{a}$ e $\vec{b}$).^[23,25]

Figura 6. (a) Esquema de uma cela unitária. (b) Regra da mão direita.



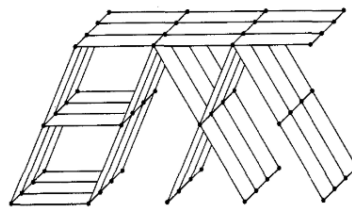
Fonte: (a) Giacovazzo, 1992. (b) Stout, 1989.

As celas unitárias podem conter um ou vários pontos de rede. Uma cela unitária é dita primitiva se contém o total de um ponto de rede.^[23,24] Para encontrar a quantidade de pontos de rede em uma cela unitária, é necessário considerar que um ponto no vértice tem somente 1/8 do seu total no interior da cela, assim como um ponto nas arestas tem 1/4 e um ponto na face tem 1/2. Para uma cela primitiva, os valores de u , v , w apresentados na Equação 1 são inteiros.

2.2 ÍNDICES DE MILLER

A anisotropia dos cristais leva a necessidade de estabelecer relações simples para especificar a direção e os planos onde determinadas propriedades físicas podem ser observadas.^[23] Em uma rede tridimensional, dois pontos são suficientes para definir uma linha de pontos na rede, e por consequência, uma direção, como pode ser observado na Figura 7.^[23]

Figura 7. Fileiras de rede e planos.



Fonte: Giacovazzo, 1992.

Existem infinitas fileiras paralelas, idênticas sobre uma translação de rede e com mesmo período de translação.^[23, 25] Uma fileira define uma direção cristalográfica.^[23] Definindo um vetor de rede, a partir de uma origem, conforme a Equação 3, é possível considerar dois vetores $\vec{T}_{u,v,w}$ e $\vec{T}_{nu,nv,nw}$, que localizam dois pontos e identificam uma única direção. Por exemplo, a

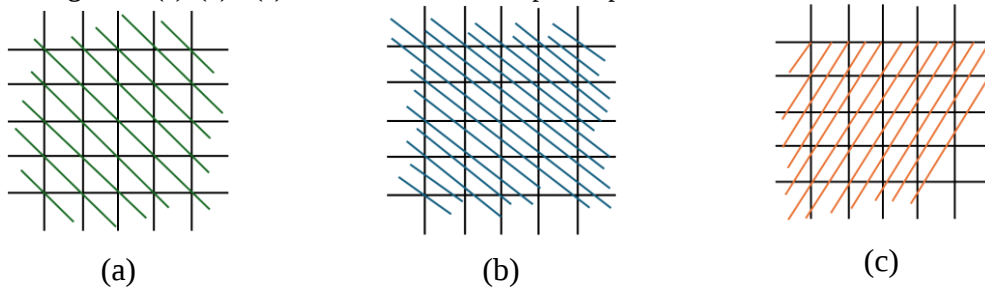
direção associada ao vetor $\vec{T}_{9,3,6}$ pode ser representada pelo vetor $\vec{T}_{3,1,2}$, de modo único, com os índices não apresentando fator comum. Essa direção é representada como [312].

Quando uma cela não é primitiva, u , v , w e n podem assumir valores racionais, de modo que, $\vec{T}_{1/2,3/2,-1/3}$ e $\vec{T}_{5/2,15/2,-5/2}$ definem uma mesma direção. Os índices que representam essa direção podem ser obtidos fatorando as frações de modo que todos os denominadores sejam iguais e os numeradores não apresentem fator comum: $\vec{T}_{1/2,3/2,-1/3} = \vec{T}_{3/6,9/6,-2/6}$, sendo possível indicar a direção pelos índices [39 – 2].

$$\vec{T}_{u,v,w} = u\vec{a} + v\vec{b} + w\vec{c} \quad (3)$$

A Figura 8 apresenta três famílias diferentes de planos cristalográficos para uma mesma rede cristalina. Em cada conjunto de planos paralelos, cada ponto da rede está sobre algum membro desse conjunto. Devido a periodicidade da rede, quando um plano corta uma aresta da cela unitária, a divide em um número inteiro de partes iguais, cada qual corresponde a uma fração de translação unitária.

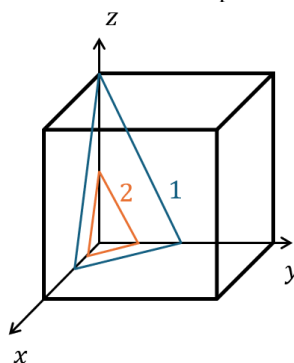
Figura 8. (a), (b) e (c) Famílias diferentes de planos para uma mesma rede cristalina.



Fonte: Autor

A Figura 9 corresponde a uma cela unitária, na qual estão representados dois planos cristalográficos. A intersecção desses planos com os eixos forma uma tripla (hkl) que servem de base para caracterizar todos os planos de uma determinada família. O plano 1 na Figura 9 intersecta os eixos x , y e z nas frações $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$ e 1 do comprimento de cada eixo, de modo que o recíproco desses valores corresponde aos índices dos planos. Sendo assim, o plano 1 tem como índices a tripla (221). É conveniente utilizar um conjunto adicional de planos paralelos, intercalados de modo dividir a distância entre os planos originais em partes iguais. Esses planos adicionais não contêm pontos de rede. O plano 2 na Figura 9 possui esse papel, intersectando os eixos ordenados nas coordenadas $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{4}$, e $\frac{1}{2}$, possuindo índices (442). São chamados índices de Miller, aqueles que representam uma família de planos e não apresentam um fator comum.

Figura 9. Cella unitária tridimensional com uma representação dos planos (221) e (442).



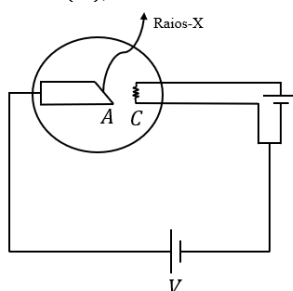
Fonte: Autor

2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

A radiação X foi descoberta, por Wilhelm Conrad Röntgen em 1895, durante o estudo de descargas elétricas em gases rarefeitos. Röntgen percebeu que uma placa de bário-platinocianeto apresenta fluorescência ao se aproximar do tubo, a esse fenômeno ele atribuiu a ação de raios invisíveis, que denominou “raios-X”. Essa radiação apresentava como características principais um alto poder de penetração, emissão no ponto de impacto dos raios catódicos com as paredes de tubo e a capacidade de impressionar chapas fotográficas.^[26] Foi então que Max Von Laue, ao incidir raios X sobre um material cristalino, observou a ocorrência do fenômeno de difração, em 1912.^[27] Sendo a difração um fenômeno característica de ondas, foi possível concluir que os raios X são ondas e que a matéria não era contínua como se pensava, e sim discreta.

Raios X tem comprimento de onda da ordem de $10\text{\AA}$ e apresentam polarização, interferência e difração, conjunto de comportamentos característicos de ondas transversais. Tradicionalmente, raios X são produzidos em tubos, como o da Figura 10, por onde passa um feixe de elétrons acelerados por uma ddp da ordem de 10^4V que colidem com um alvo metálico.^[28]

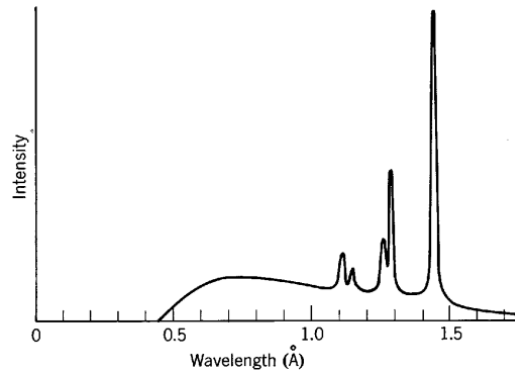
Figura 10. Esquema de tubo utilizado para a produção de raios X, composto por um catodo (C) que emite elétrons em direção a um anodo alvo (A), sendo acelerados por uma alta tensão (V).



Fonte: Autor.

O processo de produção de raios X resulta em um espectro contínuo de comprimentos de onda, com picos discretos característicos que dependem do material do alvo. A Figura 11 apresenta o espectro característico para um alvo de tungstênio. Deste espectro nota-se dois processos na produção de raios X.

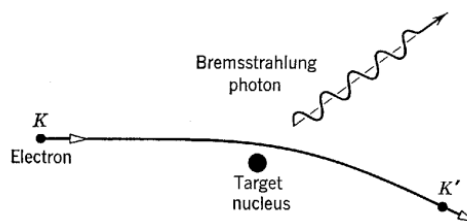
Figura 11. Espectro característico de raios X para o Tungstênio, com o valor de comprimento de onda mínimo para a ddp de aceleração e a presença de picos característicos do átomo.



Fonte: Eisberg, 1985.

1. *Bremsstrahlung*: o processo de desaceleração dos elétrons ao interagem com o núcleo por meio de forças de Coulomb. Há uma transferência de momentum ao núcleo massivo, que recebe uma energia desprezível. A energia perdida pelo elétron aparece na forma de um fóton de raios X (Figura 12). As sucessivas colisões entre um elétron e os núcleos do material, até a sua parada, resulta em diversos fótons de comprimentos de onda diferentes, gerando um espectro contínuo. Esse processo depende da tensão de aceleração no interior do tubo. Os raios X apresentam um valor mínimo de comprimento de onda possível de ser emitido, dado pela Equação 4, onde hc é o produto constante de Planck-velocidade da luz, e é a carga elementar do elétron e V é a tensão de aceleração.

Figura 12. Esquema do processo de *Bremsstrahlung*.



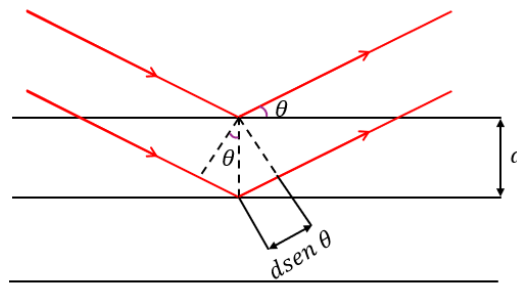
Fonte: Eisberg, 1985.

$$\lambda_{\min} = \frac{hc}{eV} \quad (4)$$

2. Excitação eletrônica: ao interagir com um elétron do feixe, o elétron do alvo recebe energia suficiente para ser levado a um estado excitado de alta energia, escapando do átomo. Para retornar ao estado fundamental, o átomo emite energia na forma de fótons de alta frequência, que fazem parte do espectro de raios X, dando origem aos picos discretos na Figura 11.

W.L Bragg apresentou uma explicação simples do processo por trás da difração de raios X. Para isso, a rede cristalina foi aproximada a uma família de planos cristalográficos com índices de Miller (hkl), separados por uma distância d (Figura 13).^[24,25] Sobre o plano se incide um feixe de raios X aproximadamente monocromático com comprimento de onda característico do anodo utilizado no equipamento, colimado e coeso.^[27]

Figura 13. Esquema utilizado para a demonstração da Lei de Bragg.



Fonte: Autor.

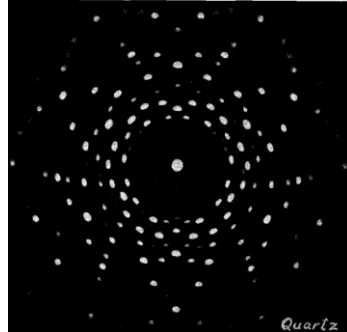
A radiação incidente sofre um fenômeno que pode ser aproximado por uma reflexão simples de ângulo $90^\circ - \theta$, em relação a normal, no plano mais superior apresentado na Figura 13. Cada plano reflete uma pequena fração da radiação. É possível notar que a diferença de percurso entre a radiação incidente no primeiro plano e a que incide no plano seguinte é $2d \sin \theta$.^[24,25] A condição para que ocorra um pico de intensidade é que a diferença entre os percursos da radiação seja um múltiplo inteiro do seu comprimento de onda, resultando na Lei de Bragg, apresentada na Equação 5. Esta equação fornece a posição na qual ocorre interferência construtiva, mas não carrega informações sobre a intensidade da radiação resultante.^[24,25]

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (5)$$

Experimentalmente, existem duas modalidades diferentes de difração de raios X. A primeira, difração de raios X de monocristal (SCXRD), utiliza um único cristal para a realização de medidas.^[27,29,30] Como resultado, é obtido um padrão de difração discreto, sendo possível

relacionar as posições dos picos de intensidade com a posição dos átomos na estrutura do material. Um exemplo de padrão de difração de monocristal é apresentado na Figura 14.^[27,29]

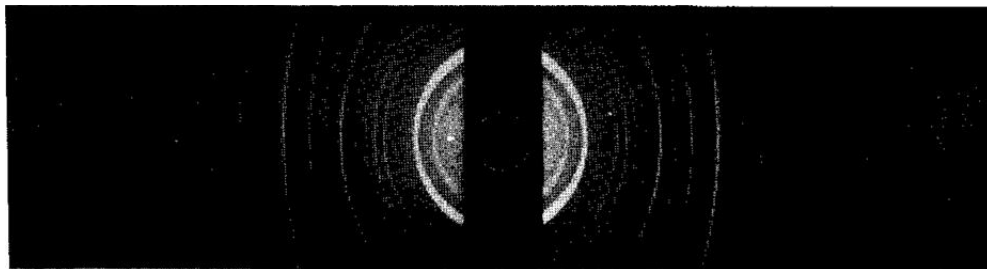
Figura 14. Padrão de difração de monocristal para o quartzo



Fonte: Warren, 1941.

A segunda modalidade, difração de raios X de pó, consiste na incidência da radiação em uma amostra triturada do material. Como consequência da trituração, a amostra apresenta uma grande quantidade de cristalitos orientados aleatoriamente, resultando em um padrão de difração contínuo.^[30] Um exemplo é mostrado na Figura 15.

Figura 15. Padrão de difração de pó para o quartzo



Fonte: Warren, 1941.

2.5 ESPAÇO RECÍPROCO

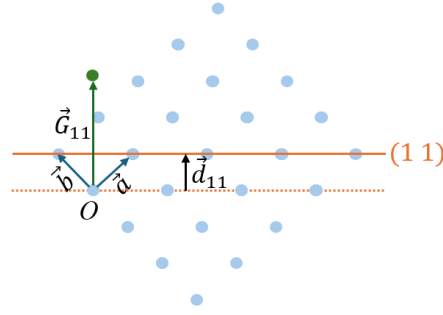
De acordo com a Equação 5, o ângulo de difração é inversamente proporcional à distância interplanar, implicando que estruturas com maior valor d exibem um padrão de difração mais comprimido, e vice-versa.^[23,25] O espaço recíproco é uma construção do espaço baseada no inverso da distância interplanar, estabelecendo uma relação direta com o ângulo. Sejam $\vec{a}$, $\vec{b}$ e $\vec{c}$ os vetores fundamentais de uma cela cristalina no espaço direto, o espaço recíproco é definido pelos vetores $\vec{a}^*$, $\vec{b}^*$ e $\vec{c}^*$ apresentados na Equação 6, sendo cada um dos vetores da rede recíproca perpendicular a outros dois da rede direta. A construção de cada eixo depende dos parâmetros de rede, que variam para cada um dos possíveis sistemas cristalinos.

$$\begin{aligned}\vec{a}^* &= \frac{\vec{b} \times \vec{c}}{\vec{a} \cdot \vec{b} \times \vec{c}} \\ \vec{b}^* &= \frac{\vec{c} \times \vec{a}}{\vec{a} \cdot \vec{b} \times \vec{c}} \\ \vec{c}^* &= \frac{\vec{a} \times \vec{b}}{\vec{a} \cdot \vec{b} \times \vec{c}}\end{aligned}\tag{6}$$

A Figura 16 apresenta pontos em um espaço direto (azul) bidimensional, com origem O e vetores fundamentais $\vec{a}$ e $\vec{b}$. Um plano da família (11), o mais próximo possível da origem, é representado pela linha alaranjada cheia. A distância entre a linha alaranjada cheia e a tracejada indica a distância interplanar da família (11). O vetor $\vec{G}_{11}$, perpendicular ao plano (11) e com módulo proporcional a $\frac{1}{d_{11}}$, indica a posição do ponto (11) no espaço recíproco (verde). A repetição desse processo permite construir um espaço recíproco com pontos identificados pelo conjunto de vetores dado pela Equação 7, onde a cela unitária será determinada pelos vetores fundamentais da Equação 6.

$$\vec{G} = u^* \vec{a}^* + v^* \vec{b}^* + w^* \vec{c}^*\tag{7}$$

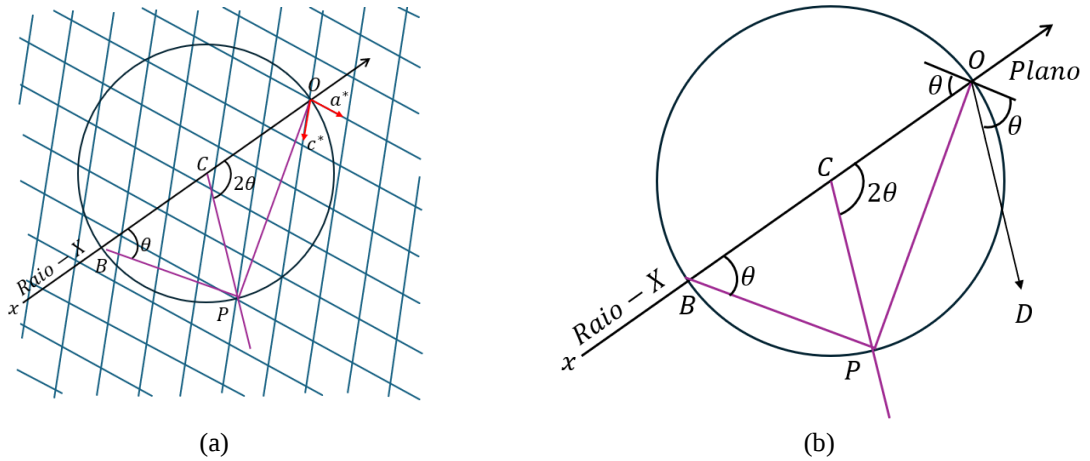
Figura 16. Representação de um espaço real bidimensional e a construção do espaço recíproco.



Fonte: Autor.

A rede recíproca permite uma visualização simples da lei de Bragg, muito mais conveniente na prática. Considerando a Figura 17, a^* e c^* denotam eixos da rede recíproca de um cristal. Um feixe de raios X incide sobre um cristal paralelamente ao plano definido por a^* e c^* . A Figura 17(a) apresenta uma circunferência de raio $\frac{1}{\lambda}$, com centro C e um ponto O em sua circunferência, definido como a origem do espaço recíproco.^[25]

Figura 17. (a) A rede recíproca e a circunferência de reflexão, (b) Raio refletido OD .



Fonte: Autor.

Sendo P um ponto sobre a circunferência da rede direta, o ângulo OPB é reto, logo, vale a Equação 8. Por definição, o vetor $\overrightarrow{OP}$ tem módulo $\frac{1}{d_{hkl}}$. Substituindo na Equação 8, tem-se a lei de Bragg definida a partir do espaço recíproco.^[25]

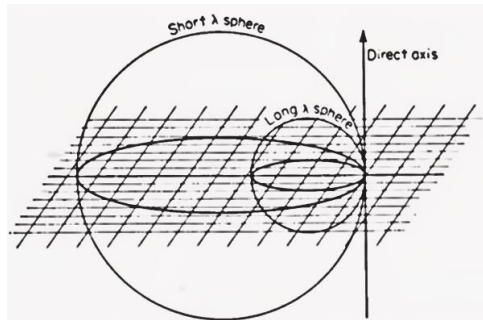
$$\begin{aligned} \text{sen}(\widehat{OBP}) &= \text{sen}\theta = \frac{OP}{2/\lambda} \\ \text{sen}\theta &= \left(\frac{OP}{2}\right)\lambda \end{aligned} \tag{8}$$

$$\begin{aligned} \text{sen}\theta &= \left(\frac{1}{2d_{hkl}}\right)\lambda \\ \lambda &= 2d_{hkl}\text{sen}\theta \end{aligned} \tag{9}$$

A Equação 9 estabelece uma definição mais geral para a lei de Bragg, e diz que qualquer ponto P que recaia sobre a circunferência satisfaz as condições de interferência construtiva. Observando a Figura 17(b), nota-se que o plano de reflexão do raio incidente é perpendicular a OP , sendo paralelo a BP , formando um ângulo θ com BO . O raio refletido é paralelo a CP e, por consequência, forma um ângulo 2θ com o raio incidente.^[25]

Generalizando o processo para três dimensões, a circunferência se torna uma esfera na qual os pontos em sua superfície satisfazem a lei de Bragg, como mostra a Figura 18, que recebe o nome de Esfera de Ewald.^[23, 25] Ao rotacionar a esfera de reflexão em torno de sua origem O , vários pontos da rede direta podem coincidir com a superfície da esfera, tornando possível observar a reflexão e construindo uma esfera limitante de raio $\frac{2}{\lambda}$. Um aumento ou diminuição no comprimento de onda, produzem o efeito de diminuir ou aumentar o raio das esferas. Todo ponto sobre a superfície da esfera limitante corresponde a um potencial reflexão, sendo o número de reflexões possíveis dependente do tamanho da esfera.^[25]

Figura 18. Esfera de reflexão e esfera limitante.

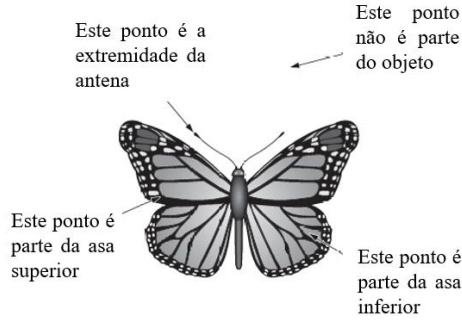


Fonte: Stout, 1989.

2.6 GRUPOS ESPACIAIS

A existência de uma rede cristalina conduz ao conceito fundamental de simetria.^[23,26] Cristais, por sua natureza, são estruturas que conjugam simetria e periodicidade. Matematicamente, a partir de um conjunto de pontos, pode-se conceber um objeto como uma função g , que associa a um ponto p um rótulo, elemento este que permite a descrição do objeto em questão. Por rótulo, compreende-se uma característica intrínseca ao ponto, obtida exclusivamente por meio da inspeção de uma região circunscrita em suas proximidades.^[26] A Figura 19 exemplifica um objeto definido a partir de rótulos. Outro exemplo pertinente: ao afirmar que determinado ponto apresenta uma densidade eletrônica de N elétrons por angstrom cúbico, atribui-se, a esse ponto, um rótulo específico.

Figura 19. Objeto construído a partir de rótulos atribuídos a pontos no espaço.



Fonte: Girolami, 2016 (Adaptado).

Uma definição indispensável para a construção do conceito de simetria é a noção de transformação isométrica, definida como uma função f que satisfaz duas propriedades fundamentais: (1) Para todo ponto p no espaço, $f(p)$ também pertence ao mesmo espaço; (2) A distância entre dois pontos p e q permanece inalterada, ou seja, é exatamente igual à distância entre $f(p)$ e $f(q)$.^[26]

Uma operação de simetria é uma transformação isométrica. Matematicamente, uma operação de simetria leva todo ponto no espaço a outro ponto com mesmo rótulo.^[26]

$$g(p) = g(f(p)) \quad (10)$$

O conjunto dos conceitos apresentados permite definir a simetria de um objeto como o conjunto de suas operações de simetria. Dois pontos são considerados relacionados por simetria quando existe uma operação f capaz de transformar um ponto no outro.^[26] A simetria, portanto, é a propriedade de um objeto de ser levado de um estado inicial a outro estado indistinguível por meio de operações específicas de simetria.^[26,27]

Toda transformação isométrica tridimensional leva um ponto (x, y, z) para um ponto (x', y', z') , cujas coordenadas, em relação a um sistema de referência, são descritas pela Equação 11.^[23,26] O determinante da matriz 3×3 , que representa a componente rotacional, pode assumir apenas os valores $+1$ (operação própria) ou -1 (operação imprópria). Uma operação imprópria resulta em um objeto enantiomorfo, ou seja, um objeto com quiralidade invertida.^[23,26] A matriz 3×3 expressa a componente rotacional da operação, enquanto a matriz coluna formada pelos elementos t_1 , t_2 e t_3 descreve a componente translacional.

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} \\ c_{21} & c_{22} & c_{23} \\ c_{31} & c_{32} & c_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_1 \\ t_2 \\ t_3 \end{pmatrix} \quad (11)$$

Se o determinante da componente rotacional assume o valor +1, a operação de simetria gera um objeto que pode ser sobreposto ao original mediante movimentos adequados. Esses movimentos podem ser classificados da seguinte forma:^[23]

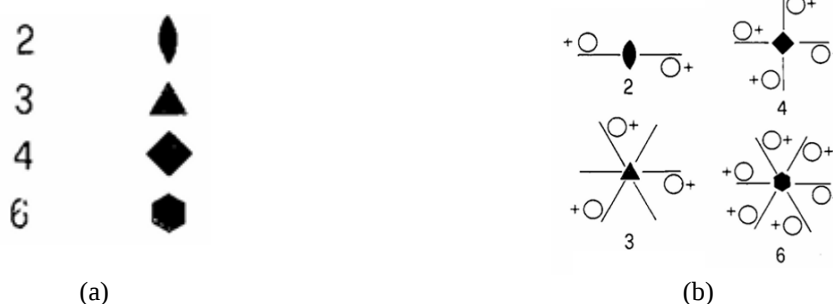
- Translação, na qual todos os pontos do objeto sofrem um deslocamento uniforme em uma direção específica.
- Rotação em torno de um eixo, onde os pontos situados sobre o eixo permanecem fixos. A rotação é denotada pela letra n , podendo assumir os valores 1, 2, 3, 4 e 6. A operação resulta em uma rotação de magnitude $2\pi/n$ ao redor do eixo.
- Rototranslação (ou movimento helicoidal), que combina uma translação com uma rotação.

Se o objeto for enantiomorfo em relação ao original, sua sobreposição pode ser obtida pelas seguintes operações:

- Inversão em relação a um ponto, indicada pelo símbolo $\bar{1}$.
- Reflexão em relação a um plano, representada pela letra m .
- Rotoinversão, que consiste no produto de uma rotação e uma inversão.
- Plano de deslizamento, resultado da combinação entre uma translação e uma reflexão.
- Rotorreflexão, operação que combina uma reflexão e uma rotação.

A Figura 20(a) exhibe os símbolos correspondentes aos eixos de rotação, enquanto a Figura 20(b) ilustra o efeito desses eixos no espaço. Nesta última, o sinal de "+" denota um ponto posicionado acima do plano da página.

Figura 20. (a) Representação dos eixos de rotação de ordem 2, 3, 4 e 6 e (b) ilustração de seu efeito no espaço.

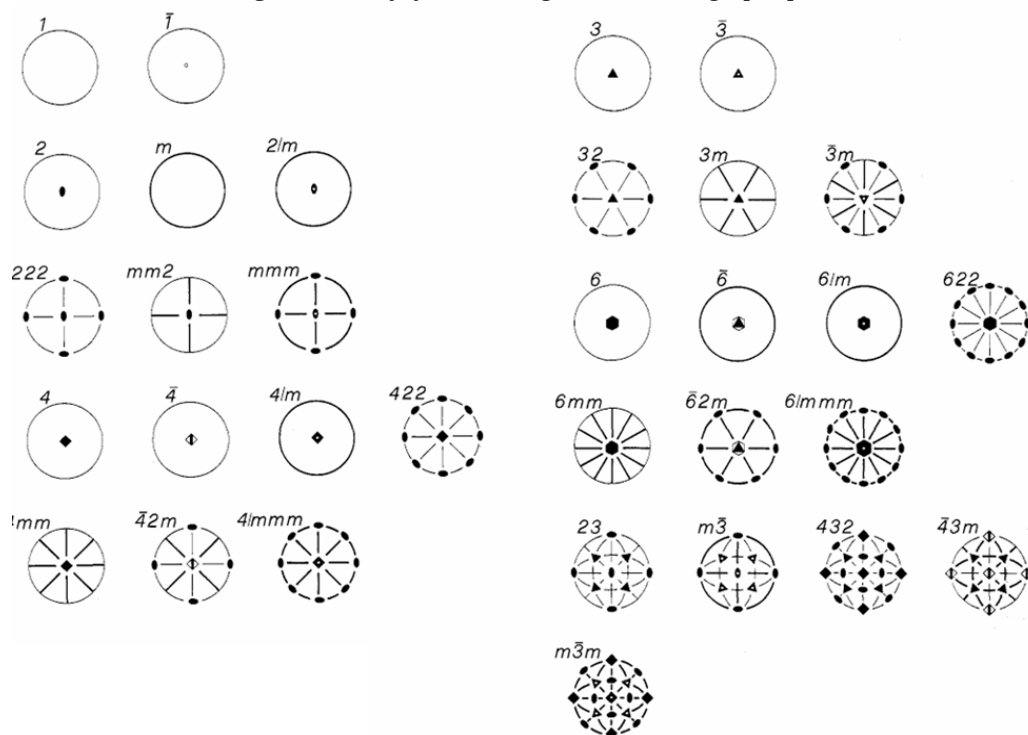


Fonte: Giacovazzo, 1992.

Considerando a interação de operações de simetria — tanto próprias quanto impróprias — que não envolvem qualquer translação, obtém-se o conceito de grupo pontual.^[23,25,26,27] O conjunto de cristais que compartilham o mesmo grupo pontual configura uma classe cristalina. Há, no total, 32 grupos pontuais distintos, os quais foram catalogados pela primeira vez por Hessel, em 1830.^[23,25] Os grupos pontuais possíveis encontram-se representados como

projeções estereográficas na Figura 21. Cristais podem ser agrupados em sete sistemas, construídos a partir de suas simetrias características, conforme a Tabela 1.^[23,24,27]

Figura 21. Projeções estereográficas dos 32 grupos pontuais.



Fonte: Giacobvazzo, 1992.

Tabela 1. Sistemas cristalinos e suas simetrias.

Sistema	Simetria requerida	Restrições por simetria em unidades de cela unitária
Triclínico	1 ou $\bar{1}$	Nenhuma
Monoclínico	2//[010] ou $\bar{2}$ //[010]	$\alpha = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômbico	Três eixos 2 ou $\bar{2}$ // [100], [010] e [001]	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	4//[001] ou $\bar{4}$ //[001]	$a = b$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal Hexagonal	3//[001] 6//[001] ou $\bar{6}$ //[001]	$a = b$ $\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Cúbico	Quatro eixos 3 $\angle$ 54,74° [100], [010], [001]	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

Fonte: Palmer, (Adaptado).

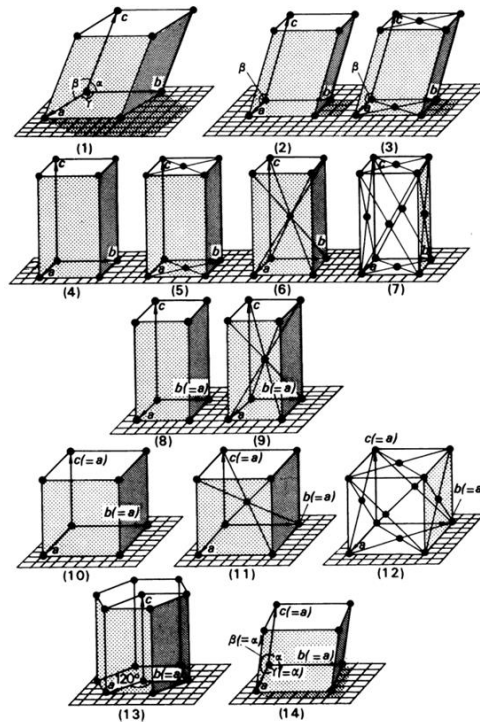
Os sistemas cristalinos elencados na Tabela 1 foram correlacionados a uma cela unitária primitiva, estabelecendo assim uma rede cristalina. Contudo, é possível que redes cristalinas sejam fundamentadas em celas unitárias não primitivas.^[23] A Tabela 2 apresenta informações sobre as espécies convencionais de celas unitárias. O conjunto que abrange todas as celas unitárias possíveis é designado como redes de Bravais.^[23,25] No total, existem 14 redes de Bravais, conforme ilustrado na Figura 22.

Tabela 2. Tipos convencionais de celas unitárias.

Símbolo	Tipo	Posição dos pontos de rede adicionais	Número de pontos de rede por cela
P	Primitiva	----	1
I	Corpo centrado	(1/2, 1/2, 1/2)	2
A	Face centrada em A	(0, 1/2, 1/2)	2
B	Face centrada em B	(1/2, 0, 1/2)	2
C	Face centrada em C	(1/2, 1/2, 0)	2
F	Faces centradas	(0, 1/2, 1/2), (1/2, 0, 1/2), (1/2, 1/2, 0)	2, 4
R	Romboedricamente centrado	(1/3, 2/3, 2/3) (2/3, 1/3, 1/3)	3

Fonte: Giacovazzo, 1992 (Adaptado).

Figura 22. Redes de Bravais. (1) Triclínica P. (2) Monoclínica P. (3) Monoclínica C. (4) Ortorrômbica P. (5) Ortorrômbica C. (6) Ortorrômbica I. (7) Ortorrômbica F. (8) Tetragonal P. (9) Tetragonal I. (10) Cúbica P. (11) Cúbica I. (12) Cúbica F. (13) Hexagonal P. (14) Trigonal R.



Fonte: Palmer, 2015 (Adaptado).

O conjunto de operações de simetria capaz de transformar um objeto tridimensional nele mesmo, possibilitando a construção de um arranjo periódico, é denominado grupo espacial.^[23,26] Existem, no total, 230 grupos espaciais distintos.^[23] Esses grupos surgem da combinação entre os grupos pontuais possíveis e a rede de Bravais, com a inclusão de elementos de translação, como eixos helicoidais e planos de deslizamento.^[23] A Figura 23 elenca os 230 grupos espaciais possíveis.

A combinação de múltiplos eixos de simetria elimina a restrição de que todos os elementos de simetria devam se interceptar em um único ponto.^[23,27] Isso permite a coexistência de diversos objetos relacionados por simetria no interior da cela unitária. A menor porção da cela unitária, suscetível a operações de simetria que permitem reconstruir a cela como um todo, é denominada unidade assimétrica (UA).^[23,27]

Figura 23. 230 grupos espaciais tridimensionais. Os grupos espaciais que podem ser determinados unicamente pelo padrão de difração de Raios X e por extinções sistemáticas são colocados em negrito. Grupos pontuais sem centros de inversão ou planos especulares são colocados em caixas.

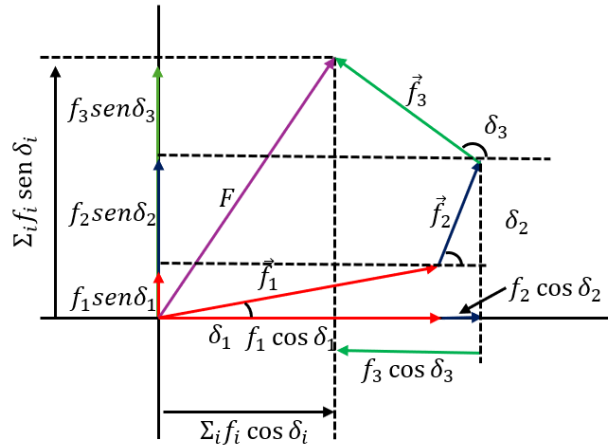
Sistema Cristalino	Grupo Pontual	Grupos Espaciais
Triclínico	$\boxed{1}$ 1	P1 $P\bar{1}$
Monoclínico	$\boxed{2}$ m 2/m	P2, P2 ₁ , C2 Pm, Pc, Cm, Cc P2/m, P2 ₁ /m, C2/m, P2/c, P2₁/c , C2/c
Ortorrômbico	$\boxed{222}$	P222, P222₁ , P2₁2₁2 , P2₁2₁2₁ , C222₁ , C222, F222, I222, I2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
	mm2	Pmm2, Pmc2 ₁ , Pcc2, Pma2 ₁ , Pca2 ₁ , Pnc2 ₁ , Pmn2 ₁ , Pba2, Pna2 ₁ , Pnn2, Cmm2, Cmc2 ₁ , Ccc2, Amm2, Abm2, Ama2, Aba2, Fmm2, Fdd2 , Imm2, Iba2, Ima2
	mmm	Pmmm, Pnnn , Pccm, Pban , Pmma, Pnna , Pmna, Pcca , Pbam, Pccn , Pbcm, Pnnm, Pmmn, Pbcn , Pbca , Pnma, Cmcm, Cmcn, Cmmm, Cccm, Cmma, Ccca , Fmmm, Fddd , Immm, Ibam, Ibca , Imma
Tetragonal	 4	P4, P4 ₁ , P4 ₂ , P4₃ , I4, I4 ₁ P4 , I4
	4/m	P4/m, P4 ₂ /m, P4/n , P4 ₂ /n, I4/m, I4 ₁ /a
	$\boxed{422}$	P422, P4₂2 , P4 ₁ 22, P4₁2₁2 , P4₂22 , P4₂2₁2 , P4₃22 , P4₃2₁2 , I422, I4 ₁ 22
	4mm	P4mm, P4bm, P4 ₂ cm, P4 ₂ nm, P4cc, P4nc, P4 ₂ mc, P4 ₂ bc, I4mm, I4cm, I4 ₁ md, I4 ₁ cd
	$\bar{4}m$	P4 ₂ m, P4 ₂ c, P4 ₂ m, P4 ₂ c, P4 ₂ m, P4 ₂ c, P4 ₂ m, P4 ₂ c, P4 ₂ m, P4 ₂ c, I4 ₂ m, I4 ₂ c, I4 ₂ m, I4 ₂ c
	4/mmm	P4/mmm, P4/mcc, P4/nbm , P4/nnc , P4/mbm, P4/mnc, P4/nmm , P4/ncc , P4 ₂ /mmc, P4 ₂ /mcm, P4₂/nbc , P4₂/nnm , P4 ₂ /mbc, P4 ₂ mnm, P4₂/nmc , P4₂/ncm , I4/mmm, I4/mcm, I4 ₁ /amd, I4 ₁ /acd
Trigonal-Hexagonal	$\boxed{3}$ 3	P3, P3 ₁ , P3 ₂ , R3 P3 , R3
	$\boxed{32}$	P312, P321, P3₁12 , P3₁21 , P3₂12 , P3₂21 , R32
	3m	P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c
	$\bar{3}m$	P31m, P31c, P3m1, P3c1, R3m, R3c
	$\boxed{6}$ 6	P6, P6₁ , P6₅ , P6 ₃ , P6₂ , P6₄ P6
	6/m	P6/m, P6 ₃ /m
	$\boxed{622}$	P622, P6₁22 , P6₅22 , P6₂22 , P6₄22 , P6₃22
	6mm	P6mm, P6cc, P6 ₃ cm, P6 ₃ mc
	$\bar{6}m$	P6m2, P6c2, P62m, P62c
	6/mmm	P6/mmm, P6/mcc, P6 ₃ /mcm, P6 ₃ /mmc
Cúbica	$\boxed{23}$ m3	P23, F23, I23, P2₁3 , I2 ₁ 3 Pm3, Pn3 , Fm3, Fd3 , Im3, Pa3 , Ia3
	$\boxed{432}$	P432, P4₂32 , F432, F4₁32 , I432, P4₃32 , P4₁32 , I4 ₁ 32
	43m	P43m, F43m, I43m, P43n, F43c, I43d
	m3m	Pm3m, Pn3n , Pm3n, Pn3m , Fm3m, Fm3c, Fd3m , Fd3c , Im3m, Ia3d

Fonte: Giacovazzo, 2015 (Adaptada).

2.7 FUNÇÃO DENSIDADE ELETRÔNICA

Considerando um conjunto de ondas com amplitude f_i e fases δ_i , o princípio da superposição diz que a amplitude resultante da superposição das ondas em um determinado ponto é a soma dos deslocamentos de cada onda individual. A Figura 24, mostra o caso para três ondas de amplitudes f_1 , f_2 e f_3 e fases δ_1 , δ_2 e δ_3 , é possível concluir que o módulo do vetor da amplitude resultante $|\vec{F}|$ é dado pela Equação 12, com fase dada pela Equação 13. ^[25]

Figura 24. Esquema para construção da amplitude resultante a partir das suas componentes.



Fonte: Autor.

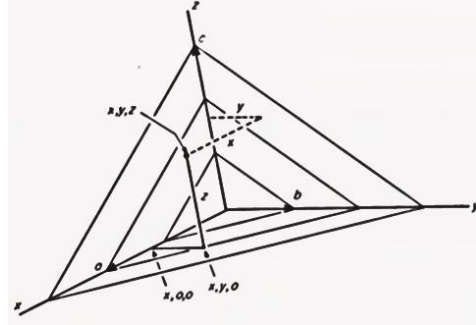
$$|\vec{F}| = [(\Sigma f_i \cos \delta_i)^2 + (\Sigma f_i \sin \delta_i)^2]^{\frac{1}{2}} \quad (12)$$

$$\alpha = \tan^{-1} \frac{\Sigma f_i \sin \delta_i}{\Sigma f_i \cos \delta_i} \quad (13)$$

É chamado fator de estrutura, F_{hkl} , o vetor de onda resultante da superposição das N ondas espalhadas ao longo da direção hkl , pelos N átomos contidos na cela unitária. Cada uma dessas ondas possui amplitude proporcional ao fator de espalhamento atômico f_i e fase δ_i , em relação à origem da cela unitária. ^[25] O cálculo do fator de estrutura se inicia com a determinação de uma expressão para a fase, em função das posições dos átomos na estrutura. A expressão desejada pode ser obtida a partir de um esquema como o da Figura 25, onde o eixo a é dividido em h partes, assim como b em k partes e c em l partes iguais. ^[25] Pela lei de Bragg, a diferença de fase entre ondas refletidas por dois planos cristalográficos sucessivos de uma

mesma família é de 2π . A diferença de fase para uma translação unitária ao longo dos eixos seria proporcional a 2π , sendo $2\pi h$ para o eixo a , $2\pi k$ para o b e $2\pi l$ para o c .^[25]

Figura 25. Componentes axiais do ponto (x,y,z)



Fonte: Stout,

A diferença de fase entre um ponto na origem $(0, 0, 0)$ e outro em uma posição (x, y, z) , ao longo de uma mesma família de planos, é dada pela Equação 14.^[25]

$$\delta = 2\pi(hx + ky + lz) \quad (14)$$

Tendo as coordenadas expressas em frações da cela unitária, a diferença de fase entre $(0, 0, 0)$ e $(x, 0, 0)$ é $2\pi hx$, entre $(x, 0, 0)$ e $(x, y, 0)$ é $2\pi ky$ e entre $(x, y, 0)$ e (x, y, z) é $2\pi lz$. Substituindo a Equação 14 na 12, é obtido o módulo do fator de estrutura^[25]

$$|F_{hkl}|^2 = [\sum_j f_j \cos \delta_j]^2 + [\sum_j f_j \sin \delta_j]^2 \quad (15)$$

O fator de estrutura F_{hkl} , pode ser apresentado na forma complexa

$$F_{hkl} = A_{hkl} + iB_{hkl}. \quad (16)$$

sendo

$$A_{hkl} = \sum f_j \cos \delta_j \quad (17)$$

e

$$B_{hkl} = \sum f_j \sin \delta_j \quad (18)$$

e utilizando a relação

$$e^{i\delta} = \cos \delta + i \sin \delta \quad (19)$$

o fator de estrutura pode ser escrito como

$$F_{hkl} = \sum f_j e^{i\delta_j} = \sum f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (20)$$

O processo de dedução da Equação considera o fenômeno de espalhamento ocorrido em cada um dos N elétrons que integram a estrutura. Para generalizar a Equação 20, torna-se viável contemplar o espalhamento proveniente de cada elemento infinitesimal de volume, $d\tau$, da função de distribuição eletrônica. Sendo a densidade eletrônica^[25]

$$\rho(x, y, z) d\tau = \rho(\vec{r}) d\tau \quad (21)$$

o espalhamento da radiação por esse elemento de volume é

$$\rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx + ky + lz)} d\tau = \rho(\vec{r}) e^{2\pi i(\vec{h} \cdot \vec{r})} d\tau \quad (22)$$

O fator de estrutura resultante é, então,

$$F_{hkl} = \int \int \int \rho(\vec{r}) e^{2\pi i(\vec{h} \cdot \vec{r})} d\tau \quad (23)$$

A função densidade eletrônica pode ser representada por uma série de Fourier, em cada coordenada do espaço recíproco

$$\rho(x, y, z) = \sum_{h'} \sum_{k'} \sum_{l'} C_{h'k'l'} e^{2\pi i(h'x + k'y + l'z)} \quad (24)$$

com $(-\infty < h', k', l' < \infty)$. Substituindo na Equação 23,

$$F_{hkl} = \int \int \int \sum_{h'} \sum_{k'} \sum_{l'} C_{h'k'l'} e^{2\pi i(h'x + k'y + l'z)} e^{2\pi i(hx + ky + lz)} d\tau \quad (25)$$

Como a exponencial complexa representa uma função periódica, todos os termos são nulos, exceto nos casos em que $h' = -h$, $k' = -k$ e $l' = -l$. Nesse caso, o expoente vale zero e^[25]

$$F_{hkl} = \int \int \int C_{\overline{hkl}} d\tau = C_{\overline{hkl}} V \quad (26)$$

$$C_{\overline{hkl}} = \frac{1}{V} F_{hkl} \quad (27)$$

Substituindo na Equação 24, e considerando a condição $h' = -h$, $k' = -k$ e $l' = -l$, a função densidade eletrônica é

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)} \quad (28)$$

O procedimento empreendido conduz à conclusão de que a função densidade eletrônica estabelece uma relação intrínseca com o fator de estrutura. Esta relação surge por meio de uma transformada de Fourier: a transformada de Fourier da densidade eletrônica corresponde ao fator de estrutura, e o inverso também se verifica.^[25] Alternativamente, pode-se escrever

$$F_{hkl} = |F_{hkl}| e^{2\pi i \alpha_{hkl}} \quad (29)$$

em que α_{hkl} é a fase do fator de estrutura. Substituindo na Equação 28

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{hkl}| e^{2\pi i \alpha_{hkl}} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)} \quad (30)$$

No contexto de um conjunto de dados provenientes da difração de raios X, são coligidas as informações referentes aos pontos (h, k, l) onde ocorre interferência construtiva, bem como à intensidade da radiação. A intensidade da radiação se relaciona diretamente com o módulo do fator de estrutura, $|F_{hkl}|$.^[23,25] Contudo, para a construção da função densidade eletrônica, torna-se imprescindível a determinação da fase do fator de estrutura — um dado crucial que, no entanto, não é capturado pelo padrão de difração.^[23,25] Resolver uma estrutura cristalina é determinar as fases do fator de estrutura, permitindo encontrar sua função densidade eletrônica.

2.8 EXTINÇÕES SISTEMÁTICAS

Os elementos de simetria e o grupo espacial de uma estrutura cristalina são determinados a partir das reflexões obtidas no padrão de difração. Este padrão possui a capacidade de revelar a presença de operações translacionais, como celas centradas, eixos helicoidais ou planos de deslizamento.^[23,25] Tais operações manifestam-se sob a forma de extinções sistemáticas, nas quais determinadas reflexões deixam de ser observadas para um conjunto específico de índices de Miller.^[23,25] A Tabela 3 apresenta as extinções sistemáticas passíveis de identificação, especificando as translações correspondentes e os índices para os quais ocorrem. A análise dessas extinções sistemáticas desempenha um papel importante na determinação do grupo espacial associado ao cristal, no qual as operações translacionais estão presentes.^[23,25]

Tabela 3. Extinções sistemáticas.

Elemento de simetria		Conjunto de reflexões	Condições
Rede	P		<i>Nenhuma</i>
	I		$h + k + l = 2n$
	C		$h + k = 2n$
	A		$k + l = 2n$
	B	hkl	$h + l = 2n$
	F		$\begin{cases} h + k = 2n \\ k + l = 2n \\ h + l = 2n \end{cases}$
	R_{obv}		$-h + k + l = 3n$
	R_{rev}		$h - k + l = 3n$
	a		$h = 2n$
	b		$k = 2n$
Plano de deslizamento $\parallel \{001\}$	n	$hk0$	$h + k = 2n$
	d		$h + k = 4n$
	b		$k = 2n$
	c		$l = 2n$
Plano de deslizamento $\parallel \{100\}$	n	$0kl$	$k + l = 2n$
	d		$k + l = 4n$
	a		$h = 2n$
	c		$l = 2n$
Plano de deslizamento $\parallel \{010\}$	n	$h0l$	$h + l = 2n$
	d		$h + l = 4n$
	c		$h = 2n$
	b		$l = 2n$
Plano de deslizamento $\parallel \{110\}$	n	hhl	$h + l = 2n$
	d		$2h + l = 4n$
	$2_1, 4_2, 6_3$		$l = 2n$
	$3_1, 3_2, 6_2, 6_4$		$l = 3n$
Eixo Helicoidal $\parallel c$	$4_1, 4_3$	$00l$	$l = 4n$
	$6_1, 6_6$		$l = 6n$
	$2_1, 4_2$		$h = 2n$
Eixo Helicoidal $\parallel a$	$4_1, 4_3$	$h00$	$h = 4n$
	$2_1, 4_2$		$k = 2n$
Eixo Helicoidal $\parallel b$	$4_1, 4_3$	$0k0$	$k = 4n$
	2_1	$hh0$	$h = 2n$
Eixo Helicoidal $\parallel [100]$			

Fonte: Giacovazzo, 1992 (Adaptada).

2.9 MÉTODOS DIRETOS

Em geral, a fase e a amplitude da onda são quantidades independentes. A fim de se estabelecer uma relação entre essas propriedades, para o caso da difração de raios X, é necessário impor sobre a função densidade eletrônica as seguintes restrições:^[23,31]

- (a) Seu sinal é sempre positivo; ($\rho > 0$)
- (b) É grande em uma região compacta aproximadamente esférica, ao longo da cela unitária e aproximadamente zero fora dessa região.

A condição (b) impõe que a função densidade eletrônica deixe de ser contínua ao longo da cela unitária. Como consequência, a cela unitária passa a ser composta de N átomos pontuais discretos, sem movimento de vibração.^[33]

O fator de estrutura é medido em uma escala arbitrária, a depender das características do cristal e do aparato experimental.^[34] A fim de contornar esse problema, é possível definir um fator de estrutura normalizado

$$E(h, k, l) = \frac{|F_{hkl}|}{\sqrt{\varepsilon \Sigma f_i^2}} \quad (31)$$

de modo que o valor quadrático médio é 1.^[25]

O desenvolvimento matemático em torno do fator de estrutura normalizado, permitiu estabelecer relações entre fases para um conjunto de reflexões que obedecem às condições impostas sobre a função densidade eletrônica. Dada duas reflexões F_N e F_K , suas fases, α_N e α_K , se relacionam por^[25,32,33]

$$\alpha_N + \alpha_K + \alpha_{N-K} \approx 0 \quad (32)$$

Ao se resolver uma estrutura, são inicialmente considerados um conjunto arbitrário de fases. A partir do conjunto inicial, outras fases são obtidas através das relações entre elas. O processo iterativo de refinamento busca convergir as fases para os valores corretos.

Entretanto, para que a localização exata dos átomos seja obtida, seriam necessários infinitos termos na série da Fourier da função densidade eletrônica, o que não é possível de ser realizado na prática. Como consequência, a função densidade eletrônica calculada carrega, naturalmente, erro. O processo de refinamento busca minimizar esse erro.^[25]

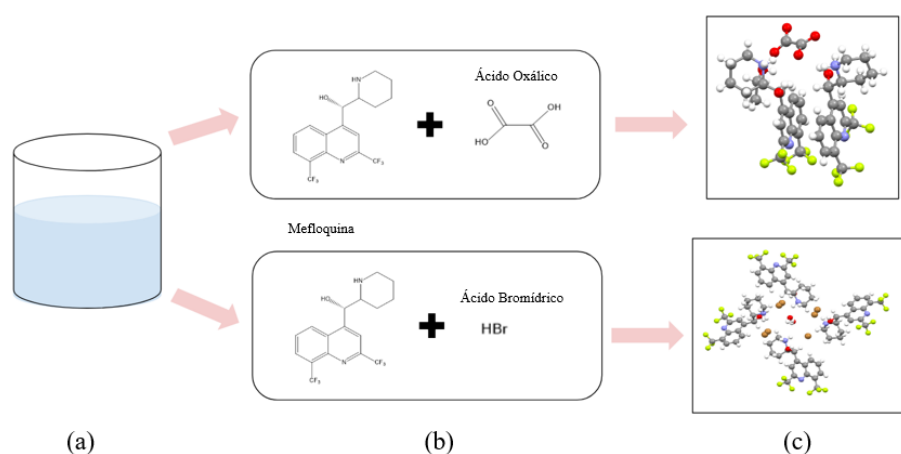
3. MATERIAIS E MÉTODOS

Mefloquina HCl foi adquirido da TCI Chemical. Ácido Bromídrico (HBr) e Ácido Oxálico ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$) foram obtidos da Sigma-Aldrich. Os solventes etanol, éter e H_2O foram obtidos de fontes locais. O etanol foi usado como recebido sem purificação adicional.

MFHCl foi utilizada para a obtenção de MF em sua forma base livre. MFHCl foi inserida em água em conjunto com um excesso de Hidróxido de Potássio (KOH), seguida da adição gradual de éter etílico. O sistema bifásico foi agitado até o ponto em que se obteve duas fases transparentes separadas. A fase de éter etílico foi separada da fase aquosa e sua evaporação resultou em uma fase cristalina correspondente a MF em sua forma base livre. O composto obtido foi utilizado sem purificações posteriores.

O MFHBr e o MFOxa foram preparados por protonação do IFA pelo ácido. Uma solução de MF foi preparada com quantidades equimolares dos ácidos em etanol. Para o MFHBr foi adicionada uma pequena quantidade de H_2O a fim de favorecer a solubilização total. O sistema foi agitado. A solução resultante foi armazenada em CATP (Condições Ambientais de Temperatura e Pressão) para evaporação do solvente e crescimento dos cristais. O processo experimental é ilustrado no diagrama da Figura 26.

Figura 26. Ilustração do procedimento experimental. (a) Solução em um béquer contendo (b) mefloquina e os ácidos coformadores. (c) Solução e refinamento da estrutura a partir dos dados de difração de raios X.



Fonte: Autor.

Um cristal de cada amostra foi selecionado para o experimento de difração de raios-X de monocristal. Experimentos foram realizados graças à colaboração com o *Max-Planck Institute für Kolenschung* (Alemanha). Medidas foram realizadas à baixa temperatura (100 K) num difratômetro Bruker APEX-II CCD usando radiação monocromada de um tubo selado de

Mo ou Cu. Os refinamentos dos parâmetros de cela, redução, integração dos dados foram realizados utilizando o software SADABS^[35] e SAINT^[36] e obtidos em todas as reflexões. As estruturas cristalinas foram resolvidas via Métodos Diretos e refinada anisotropicamente pelo Método dos Mínimos Quadrados, minimizando a diferença entre os fatores de estrutura observados e calculados em F^2 , utilizando Olex2^[37]. Os átomos de hidrogênio foram colocados em posições calculadas e refinadas como corpo rígido com distâncias fixas de 0,93 Å (ligação C—H aromática), 0,97 Å (ligação C—H e grupos metilenos), 0,98 Å (ligação C—H dentro de grupos metinos) e 0,86 Å para a ligação N—H.

Dados de varredura diferencial (DSC) e termogravimétricas (TGA) dos sais de Mefloquina foram adquiridos simultaneamente por um sistema NETZSCH STA 449F3 na faixa de temperatura de 30-400°C sob fluxo de gás N₂ a uma taxa de aquecimento de 10,0 °C min⁻¹.

4. RESULTADOS

A Mf é uma molécula de caráter básico ($pK_a = 8,6$)^[38] e possui um grupamento amina secundária que pode ser protonada. Devida a alta basicidade é possível a ocorrência de protonação com ácidos. Formando sais ($\Delta pK_a > 3$) que podem ter solubilidade melhorada. Sendo fornecida na forma de Cloridrato de Mefloquina (MFHCl), o primeiro passo para a formação de novos sais foi a obtenção de sua base livre (MF), e sua posterior protonação por meio da reação com ácidos. A MF foi obtida através de desprotonação com NaOH e extração utilizando éter etílico. A fase de éter foi separada e evaporada, gerando cristais de MF.

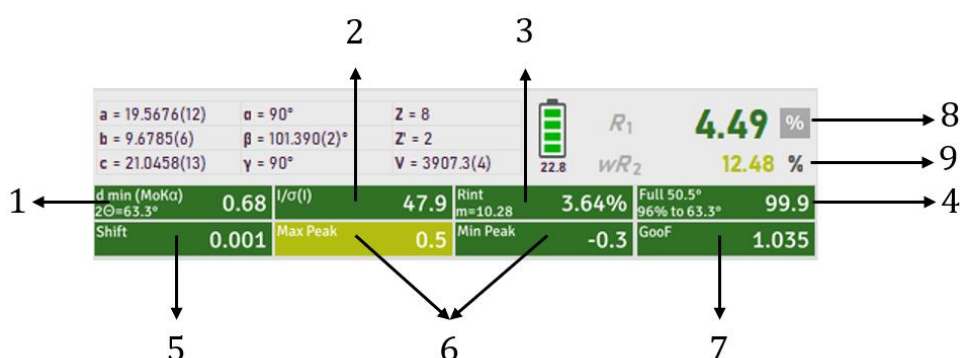
A síntese dos sais se deu pela reação entre MF e os ácidos em proporção estequiométrica 1:1 acoplado a evaporação simples do solvente. Para o solvente foi definido o uso de etanol 70% que, devido sua taxa de evaporação mais lenta, pode propiciar a formação de cristais. Este solvente apresenta também uma solubilização apreciável tanto da MF como dos agentes coformadores. O ácido oxálico ($pK_a = 1,25$, $\Delta pK_a = 7,75$) e bromídrico ($pK_a = -9$, $\Delta pK_a = 18$), reconhecidos com GRAS (*Generally Recognized as Safe*)^[39], foram escolhidos como coformadores adequados para os sais de MF, com ambos resultando em um $\Delta pK_a > 3$.

4.1 DADOS DE DRIFRAÇÃO DE RAIOS X

Para a solução da estrutura, foi utilizado o software ShelXT^[40], com a interface gráfica fornecido pelo Olex2. A fim de utilizar o programa ShelXT, são necessários dois arquivos de entrada. O primeiro arquivo, de extensão *.hkl*, contém as coordenadas recíprocas do conjunto de reflexões medidas, além das intensidades F^2 e suas respectivas incertezas, $\sigma(F^2)$.^[41] O segundo arquivo, de extensão *.ins*, fornece as instruções necessárias para a solução e o refinamento estrutural. Após a execução do primeiro ciclo de refinamento, são gerados os arquivos com extensão *.res* e *.lst*.^[41] O segundo apresenta detalhes mais específicos sobre o processo de refinamento, enquanto o primeiro contém as coordenadas fracionárias e os parâmetros de deslocamento atômico obtidos, assim como os índices estatísticos R e $Goof$, utilizados para validar o modelo estrutural.^[41] O arquivo *.res* também serve como base para a inclusão de novos parâmetros no refinamento, que segue iterativamente até que se obtenha um modelo consistente.^[41] Outros arquivos podem ser gerados, como os de formato *.cif*, que organiza de maneira padronizada todas as informações do trabalho estrutural, incluindo autoria, refinamento, coordenadas atômicas, interações intermoleculares, entre outros.^[41]

Dada a entrada do arquivo *.ins* e seu correspondente *.hkl*, a interface gráfica do Olex2 apresenta de imediato informações a respeito da qualidade dos dados de difração. A Figura 27 mostra as informações fornecidas pelo Olex2, a respeito da cela unitária. É possível notar os valores de parâmetros de rede, a , b , c , α , β e γ . Também é possível encontrar informações sobre a quantidade de moléculas do sal contidas na cela unitária, Z , e na UA, Z' . O volume, V , da célula também é mostrado.

Figura 27. Informações sobre os dados coletados.



Fonte: Autor.

Na Figura 27, também é possível encontrar informações sobre a qualidade dos dados adquiridos.^[37]

1. $d_{min}(MoK_{\alpha})$: mínima distância interplanar medida na amostra, para o comprimento de onda característico do material utilizado para a produção de raios X. É um indicativo da resolução. Um pequeno valor de d_{min} indica uma alta resolução.
2. $I/\sigma(I)$: intensidade relativa ao seu desvio, representando uma relação sinal-ruído e indicando a qualidade dos dados.
3. R_{int} : indica a discrepância média entre os dados calculados e observados. É uma porcentagem fixa. Quanto menor seu valor, maior a qualidade dos dados obtidos. Um valor excelente para R_{int} está entre 0 e 15%. Caso $R_{int} > 45\%$, as medidas realizadas devem ser descartadas.^[41]
4. *Full* ou *Completeza*: razão entre as reflexões efetivamente coletadas e as reflexões que eram teoricamente possíveis de serem medidas.
5. *Shift*: indica a existência algum átomo deslocado de uma posição esperada.

6. *Máx* e *Mín peak*: representam valores residuais da função densidade eletrônica. Podendo indicar uma alta concentração de elétrons (*máx*) ou uma falta de elétrons em alguma região do modelo (*mín*).
7. *Goof*: a partir da quantidade de reflexões coletadas e dos parâmetros utilizados, indica a qualidade do refinamento da estrutura.^[25,23]

$$Goof = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)}{m - n} \right]^2 \quad (33)$$

com m sendo o número de reflexões obtidas, n o número de parâmetros independentes refinados e w o fator peso de cada reflexão.

8. R_1 : o desvio percentual entre o fator de estrutura calculado a partir da solução da estrutura, F_c , e o observado experimentalmente, F_o .^[23,25]

$$R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad (34)$$

Os dados apresentam boa qualidade se os fatores de estrutura observado e calculado se relacionam linearmente.

9. wR_2 : Assim como R_1 , é uma medida da concordância entre o fator de estrutura observado e o calculado.^[25,32]

$$wR_2 = \frac{\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)}{\sum w|F_o|^2} \quad (35)$$

A Figura 28 exibe as informações cristalográficas referentes aos sais MfOxa (Figura 28(a)) e MfHBr (Figura 28(b)). Em ambas as situações, observa-se que os dados foram obtidos com alta resolução, considerando as condições experimentais empregadas. Destaca-se, em ambos os casos, que $R_{int} < 0,15$, evidenciando a qualidade na captura das reflexões, com uma completude de 99,9. O refinamento de uma estrutura almeja a minimização dos parâmetros R_1 , wR_2 do valor de *Goof*. O processo de refinamento resultou em um valor de GooF próximo a 1, com $R_1 = 7,77\%$ para o MfHBr e $R_1 = 4,49\%$ para o MfOxa, indicando uma concordância entre os fatores de estrutura calculados e observados. A partir dessas informações, é possível concluir que o modelo construído a partir da função densidade eletrônica calculado é satisfatório como aproximação para a estrutura real do cristal.

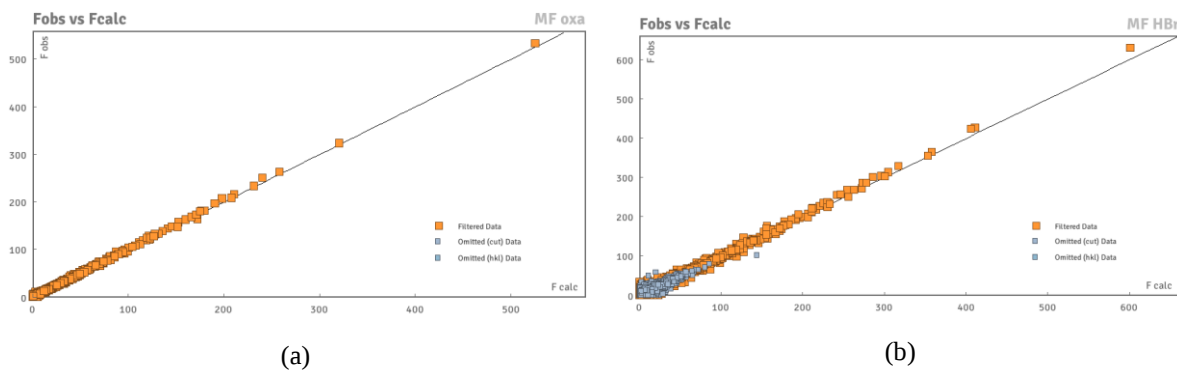
Figura 28. Dados cristalográficos do (a) MfOxa e (b) MfHBr.



Fonte: Olex2.

A Figura 29 ilustra a relação entre os fatores de estrutura calculados e observados, sendo que a Figura 29(a) refere-se ao MfOxa, enquanto a Figura 29(b) corresponde ao MfHBr. Observa-se, em ambos os casos, uma tendência linear para essa razão, evidenciando uma notável concordância entre a solução obtida e os dados experimentais.

Figura 29. Gráfico da razão entre o fator de estrutura observado para o (a) MfHBr e (b) MfOxa



Fonte: Olex2.

4.2 CONSTRUÇÃO E REFINAMENTO DA DENSIDADE ELETRÔNICA

Um possível processo inicial para a construção da função densidade eletrônica é a realização da estatística de Wilson. Esse procedimento envolve a análise do comportamento da intensidade em função de $\left(\frac{\sin \theta}{\lambda}\right)^2$, com o objetivo de avaliar a qualidade dos dados experimentais. Um comportamento não linear nos resultados dessa análise pode ser indicativo de erros sistemáticos. Vale destacar que essa análise é conduzida com base em um arranjo aleatório de átomos, sem permitir a determinação das posições reais deles.^[25,23]

$$\ln \left(\frac{\bar{I}_{rel}}{\sum f_i^2} \right) = \ln C - 2B \left(\frac{\sin \theta}{\lambda} \right)^2 \quad (36)$$

Com a aplicação da estatística de Wilson, torna-se possível identificar o caráter centrossimétrico ou não-centrossimétrico da estrutura cristalina. Com base nessa informação, empregam-se métodos diretos para estabelecer relações de fase em um conjunto inicial de reflexões. Nesse contexto, são selecionados os maiores valores do fator de estrutura normalizado, E , aos quais se atribui uma fase, seja ela aleatória ou derivada de uma aproximação da função densidade eletrônica.^[33,25,23]

Subsequentemente, realiza-se uma série de iterações para calcular outras fases a partir do conjunto inicial. Após identificar o conjunto mais adequado de fases, é possível, finalmente, construir a função densidade eletrônica.

Para o refinamento das fases obtidas, foi utilizado o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ).^[25,23] Este método busca minimizar a diferença entre o fator de estrutura observado $|F_o|$ e o fator de estrutura calculado $|F_c|$. Durante o processo de refinamento, busca-se também interpretar a composição química do material, identificando cada átomo da molécula a partir da densidade eletrônica para aquela região.

Ao fim do processo de refinamento, é possível obter informações relevantes sobre a estrutura do material. As informações cristalográficas das estruturas obtidas através do processo de cristalização são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Dados cristalográficos dos sais MFHBr e MFOxa

Código de identificação	MFHBr	MFOxa
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₈ BrF ₆ N ₂ O _{1.5}	C ₁₉ H ₂₀ F ₆ N ₂ O _{3.5}
Massa molar	468.24	446.37
Temperatura/K	100	100
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$	P2 ₁ /n
a/Å	6.1698(3)	19.5676(12)
b/Å	24.6173(14)	9.6785(6)
c/Å	25.1585(13)	21.0458(13)
α/°	84.071(3)	90
β/°	88.015(3)	101.390(2)
γ/°	86.274(3)	90
Volume/Å³	3791.2(3)	3907.3(4)
Z, Z'	8, 4	8, 2
ρ_{calc}/g/cm³	1.641	1.518
μ/mm⁻¹	2.238	142
F(000)	1880.0	1840.0
Tamanho do cristal/mm³	0.078 × 0.063 × 0.032	0.321 × 0.15 × 0.105
Radiação	MoK α (λ = 0.71073)	MoK α (λ = 0.71073)
Faixa de 2Θ para coleta de data/°	4.418 to 50.696	2.598 to 63.336
Faixa de índices	-7 ≤ h ≤ 7, -29 ≤ k ≤ 29, -30 ≤ l ≤ 30	-28 ≤ h ≤ 28, -14 ≤ k ≤ 14, -30 ≤ l ≤ 30
Reflexões coletadas	92851	125896
Reflexões independentes	13889 [R _{int} = 0.0905, R _{sigma} = 0.0742]	12636 [R _{int} = 0.0364, R _{sigma} = 0.0209]
Data/restrições/parâmetros	13889/0/1010	12636/0/554
Goof em F²	1.146	1.035
Índices finais de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0777, wR ₂ = 0.1622	R ₁ = 0.0449, wR ₂ = 0.1172
Índices finais de R [todos os dados]	R ₁ = 0.1113, wR ₂ = 0.1736	R ₁ = 0.0576, wR ₂ = 0.1248
Maior pico/buraco diferencial/e Å⁻³	0.81/-0.90	0.54/-0.34

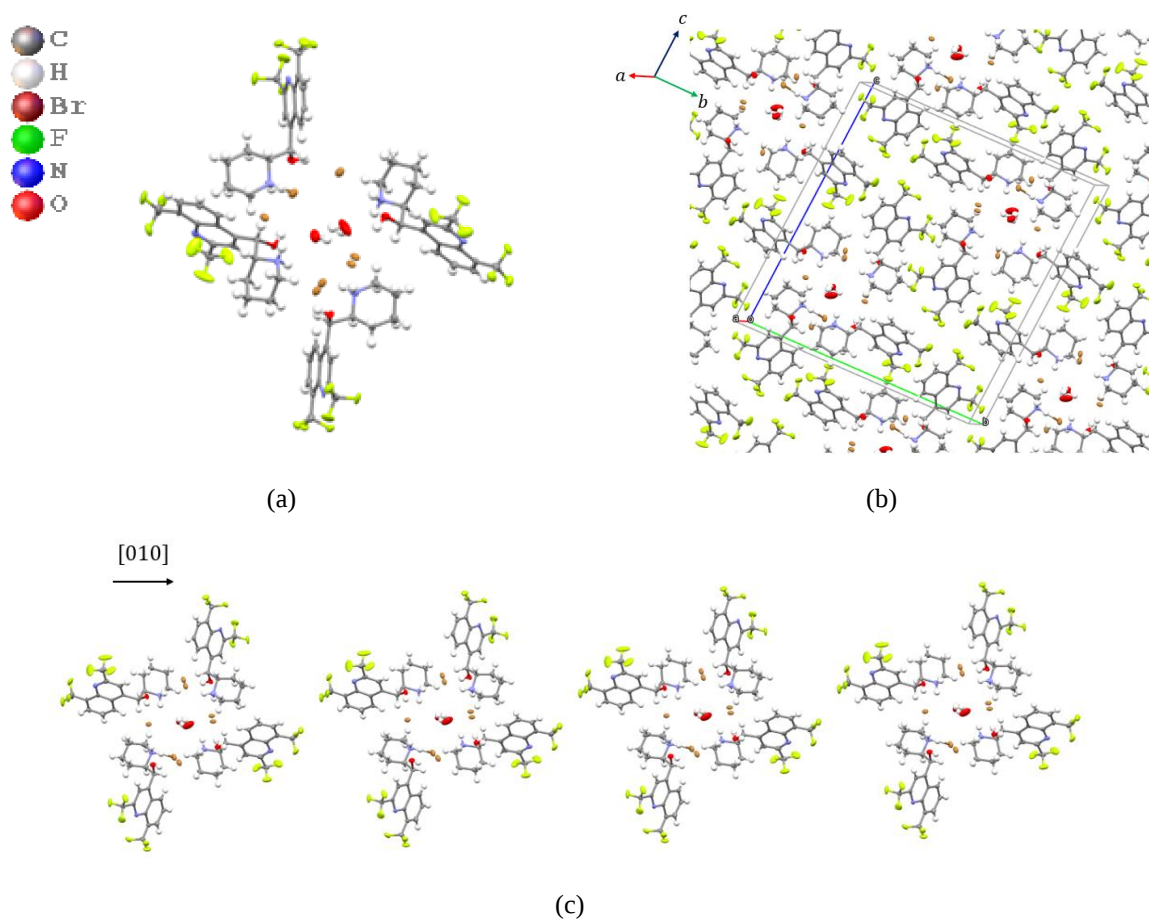
Fonte: Autor.

4.3 ESTRUTURA CRISTALINA DO MFHBR

O Bromidrato de mefloquina (MfHBr) cristaliza em um grupo espacial triclínico $P\bar{1}$ com quatro moléculas independentes de MF associadas a íons brometos (Figura 30(a)). Uma cela com Z' = 4 é pouco recorrente em estruturas cristalinas.^[42,43] O MfHBr é um sal com estequiometria 1:1:1/2. Os quatro pares iônicos independentes formam uma unidade tetramérica através de interações NH...Br, mas não formam uma unidade cíclica (Figura 30(a)). Estas unidades se estendem em uma cadeia ao longo da direção [100]. O grupamento amina das

quatro moléculas de mefloquina (Mf^+) ainda se liga a uma molécula de H_2O , deixando os grupos OH para fora do tetrâmero. As Mf^+ são arranjadas em colunas que, ao longo de $[010]$ se conectam via interações $CH\cdots F$. O motif principal é uma coluna de quatro moléculas em torno de um canal que se prolonga ao longo de toda a estrutura e hospedam ânions Br^- e H_2O . Ao longo da direção $[001]$ os motifs de coluna também integram por meio de $CH\cdots F$, assim como na direção $[010]$.

Figura 30. Representação da (a) unidade assimétrica, (b) cela unitária, (c) cadeia de tetrâmeros que se prolonga ao longo de toda a estrutura do MFHBr.



Fonte: Autor.

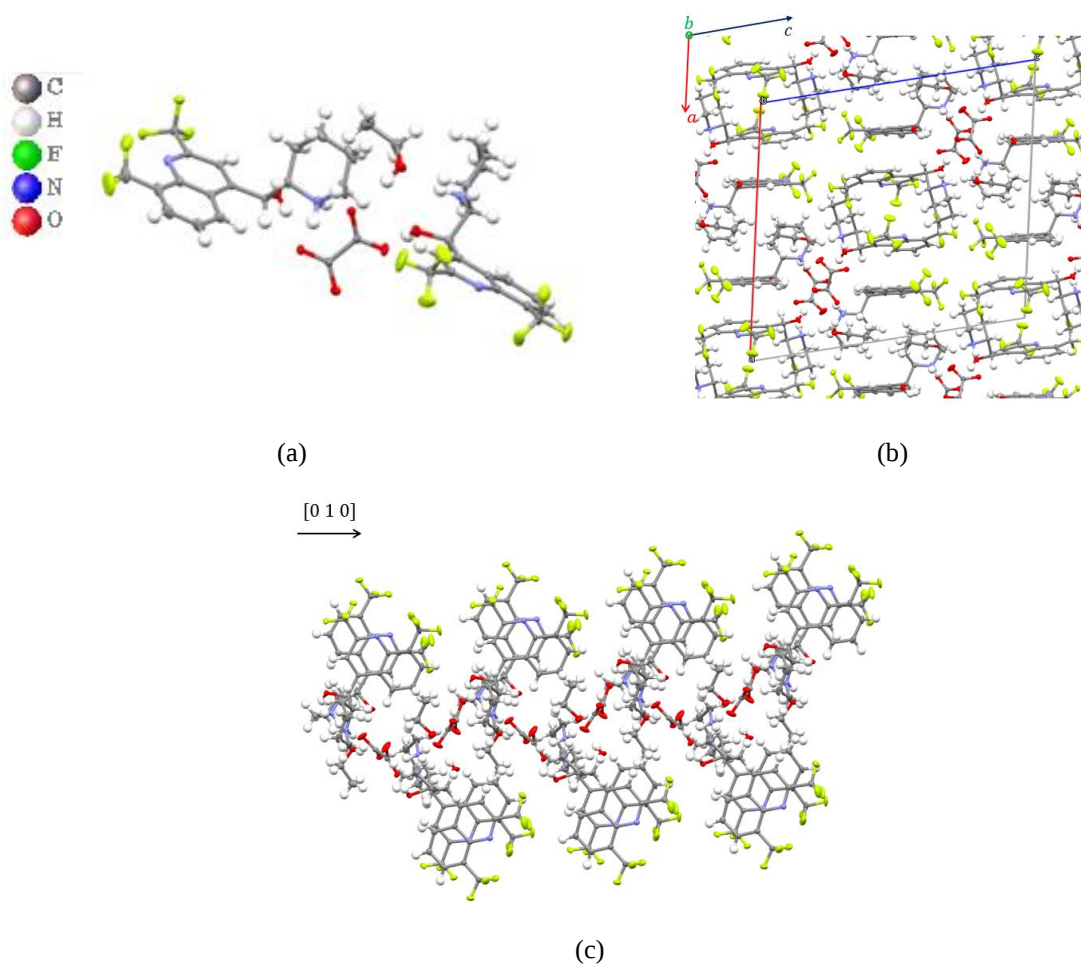
4.4 ESTRUTURA CRISTALINA DO MFOXA

O Oxalato de Mefloquina (MfOxa) cristaliza em um sistema $P2_1/n$ monoclinico com $Z' = 2$. A ASU contém duas moléculas de Mf ionizadas ligadas a um ânion oxalato e uma molécula de etanol compondo sua UA. Este sal tem estequiometria 2:1:1 (Figura 31(a)). A unidade iônica $(MF)_2Oxa$ se forma através da interação via $NH\cdots COO^-$. Um dos cátions se conecta ao ânion

por uma ligação de hidrogênio simples, enquanto o outro por uma $\text{NH}\cdots\text{COO}$ bifurcada (Figura 31(b)).

Duas unidades iônicas se agrupam via $\text{NH}\cdots\text{COO}^-$ entre o ânion e a MF da unidade adjacente e ainda por $\text{OH}\cdots\text{COO}^-$. Deste modo, as unidades iônicas se arranjam em uma cadeia na direção [010]. Ao longo dessa cadeia, moléculas de etOH são incorporadas ao ânion via interações $\text{OH}\cdots\text{COO}$ e $\text{NH}\cdots\text{COO}^-$, promovendo uma ponte entre as unidades iônicas que se propagam ao longo de [010]. O resultado é uma estrutura de dupla camada em que os cátions MF^+ rodeia uma cadeia de ânions interagindo entre si. Assim como no MFHBr, a parte hidrofóbica está para fora do motif principal, de modo que cadeias adjacentes ao longo das direções [100] e [001] se reconhecem via interações $\text{CH}\cdots\text{F}$ e $\text{CF}\cdots\pi$.

Figura 31. Representação da (a) Unidade assimétrica, (b) Cella unitária para o Oxalato de Mefloquina, (c) Cadeia na direção [010].



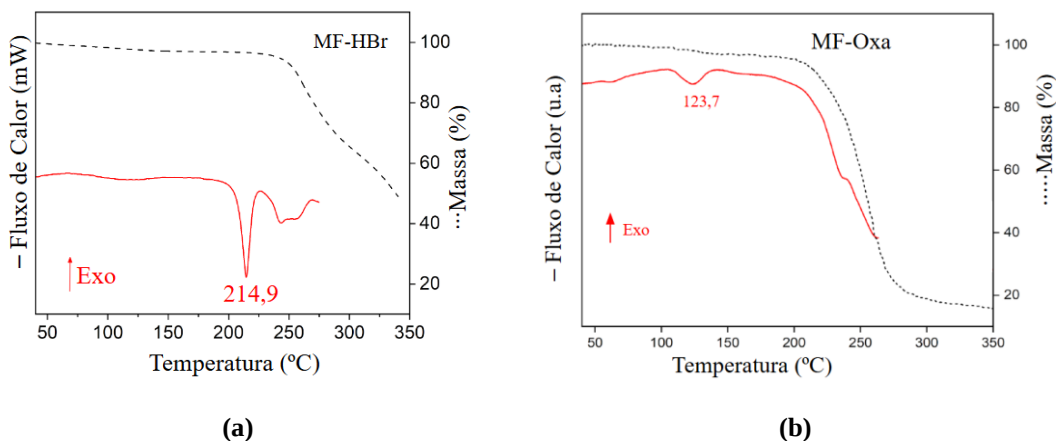
Fonte: Autor.

4.5 OUTRAS ANÁLISES

A pureza das amostras também foi avaliada via DSC/TGA. Para o MF-HBr (Figura 32(a)), a curva de DSC apresenta um pico largo endotérmico centrado em 110 °C e outro pico endotérmico estreito em 215 °C. A partir de 225 °C a curva apresenta um perfil típico de múltiplos eventos. Conforme os dados de TGA, o primeiro evento térmico possui uma perda de massa coerente com a desidratação da amostra. Entre 25 °C e 120 °C a amostra reduz a sua massa em aproximadamente 2,3%. O segundo evento endotérmico não possui perda de massa associado a ele, sendo atribuído a fusão da amostra. Entretanto, após 225 °C a amostra inicia a sua degradação térmica. A curva de TGA apresenta um perfil de queda acentuada da massa do composto.

Para o MF-Oxa (Figura 32(b)), a curva de DSC apresenta um evento endotérmico centrado em 120 °C e um pico acentuado em torno de 250 °C. Os dados de TGA indicam uma perda de massa no primeiro evento térmico coerente com uma dessolvatação. A amostra reduz sua massa em 2,8% na faixa de temperaturas de 20 °C e 150°C. A partir de 200 °C a amostra possui um perfil de queda de massa acentuada, indicando início de sua degradação térmica.

Figura 32. Curvas de DSC e TGA para o (a) MFHBr e (b) MFOxa



Fonte: Autor.

5. CONCLUSÃO

No presente estudo, empregou-se a engenharia de cristais como abordagem metodológica para sistematizar a síntese de novos sais de mefloquina, utilizando os ácidos oxálico e bromídrico como agentes coformadores. A partir de investigações experimentais, foi possível elucidar conceitos fundamentais relacionados ao processo de caracterização estrutural de materiais cristalinos. Desenvolveram-se compreensões acerca da geração de raios X, da identificação das simetrias intrínsecas ao cristal e da construção da função densidade eletrônica, indispensável para a modelagem das estruturas dos sais.

A construção da função densidade eletrônica, a partir de dados de DRX dos sais foi realizada com o auxílio de ferramentas computacionais, como o Olex2 e o ShelXT, resultando na obtenção de modelos estruturais detalhados para os sais MfHBr e MfOxa. Além do objetivo principal, que consistiu na caracterização estrutural, foi conduzida uma análise do perfil térmico de cada um desses sais.

Para projetos futuros, espera-se a realização de testes de solubilidade, a fim de verificar se as previsões feitas a partir do modelo estrutural estão corretas. Por fim, almeja-se a realização de teste *in bio* para analisar o efeito terapêutico desses novos sais, promovendo os novos compostos a possíveis fármacos para o tratamento da Malária.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 204, 28 de Dezembro de 2017.
- [2] VIEIRA, T. A. Doenças negligenciadas: uma revisão sobre as principais infecções endêmicas em populações de baixa renda, seus avanços e desafios. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 05, p. 16958–16978, 18 maio 2023.
- [3] DOS SANTOS, F. L. A. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas**, v. 33, n. 1, 2012.
- [4] TUTEJA, R. Malaria – an overview. **The FEBS Journal**, v. 274, n. 18, p. 4670–4679, set. 2007.
- [5] SCHLAGENHAUF, P. et al. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. **Malaria Journal**, v. 9, n. 1, p. 357, dez. 2010.
- [6] TALAPKO, J. et al. Malaria: The Past and the Present. **Microorganisms**, v. 7, n. 6, p. 179, 21 jun. 2019.
- [7] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. **Dia da Malária nas Américas – um panorama da malária no Brasil em 2022 e no primeiro semestre de 2023**, v. 55, n. 1, p. 15, 2024.
- [8] STRAUCH, S. et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Mefloquine Hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 1, p. 11–21, jan. 2011.
- [9] CLARK, I. A.; HUNT, N. H. Evidence for reactive oxygen intermediates causing hemolysis and parasite death in malaria. **Infection and Immunity**, v. 39, n. 1, p. 1–6, jan. 1983.
- [10] CLARK, I.; CHAUDHRI, G.; COWDEN, W. Some roles of free radicals in malaria. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 6, n. 3, p. 315–321, 1989.
- [11] SILVA, D. et al. Novel Organic Salts Based on Mefloquine: Synthesis, Solubility, Permeability, and In Vitro Activity against Mycobacterium tuberculosis. **Molecules**, v. 27, n. 16, p. 5167, 13 ago. 2022.
- [12] KUCHARSKI, D. J.; JASZCZAK, M. K.; BORATYŃSKI, P. J. A Review of Modifications of Quinoline Antimalarials: Mefloquine and (hydroxy)Chloroquine. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 1003, 2 fev. 2022.
- [13] LIM, P. Mefloquine Hydrochloride. Em: **Analytical Profiles of Drug Substances**. [s.l.] Elsevier, 1985. v. 14p. 157–180.
- [14] DOS SANTOS, M. C. et al. Mefloquine synergism with anti-tuberculosis drugs and correlation to membrane effects: Biologic, spectroscopic and molecular dynamics simulations studies. **Bioorganic Chemistry**, v. 110, p. 104786, maio 2021.

- [15] FLOREY, K. **Analytical profiles of drug substances**. Burlington: Elsevier, 1985.
- [16] ALMARSSON, ÖRN; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? **Chemical Communications**, n. 17, p. 1889, 2004.
- [17] LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265–278, set. 2004.
- [18] WU, C.-Y.; BENET, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 1, p. 11–23, jan. 2005.
- [19] YADAV, A. V.; DABKE, A. P.; SHETE, A. S. Crystal engineering to improve physicochemical properties of mefloquine hydrochloride. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 9, p. 1036–1045, 1 set. 2010.
- [20] DESIRAJU, G. R. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 27, p. 9952–9967, 10 jul. 2013.
- [21] NANGIA, A. K.; DESIRAJU, G. R. Crystal Engineering: An Outlook for the Future. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 58, n. 13, p. 4100–4107, 22 mar. 2019.
- [22] CRUZ-CABEZA, A. J. Acid–base crystalline complexes and the pKa rule. **CrystEngComm**, v. 14, n. 20, p. 6362, 2012.
- [23] GIACOVAZZO, C. **Fundamentals of Crystallography**. 1. ed. Nova York: Oxford University Press Inc., 1992.
- [24] KITTEL, C. **Introduction to Solid State Physics**. 8. ed. Estados Unidos da América: John Wiley & Sons, Inc., 2005.
- [25] STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X-Ray Structure Determination: A Practical Guide**. 2. ed. Estados Unidos da América: JOHN WILEY & SONS, 1989.
- [26] ROBOTTI, N. The discovery of X-ray diffraction. **Rendiconti Lincei**, v. 24, n. S1, p. 7–18, fev. 2013.
- [27] BUNACIU, A. A.; UDRIȘTIOIU, E. G.; ABOUL-ENEIN, H. Y. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 289–299, 2 out. 2015.
- [28] EISBERG, R. **QUANTUM PHYSICS of Atoms, Molecules, Solids, Nuclei, and Particles**. 2. ed. Canadá: JOHN WILEY & SONS, 1985.
- [29] WHITTIG, L. D.; ALLARDICE, W. R. X-Ray Diffraction Techniques. Em: KLUTE, A. (Ed.). **SSSA Book Series**. Madison, WI, USA: Soil Science Society of America, American Society of Agronomy, 2018. p. 331–362.

- [30] WARREN, B. E. X-Ray Diffraction Methods. **Journal of Applied Physics**, v. 12, n. 5, p. 375–384, 1 maio 1941.
- [31] GIROLAMI, G. S. **X-ray Crystallography**. 1. ed. Mill Valley, California: University Science Books, 2016.
- [32] LADD, M.; PALMER, R. **Structure Determination by X-ray Crystallography: Analysis by X-rays and Neutrons**. Boston, MA: Springer US, 2013.
- [33] HAUPTMAN, H. The Direct Methods of X-ray Crystallography. **Science**, v. 233, n. 4760, p. 178–183, 11 jul. 1986.
- [34] DAUTER, Z. Data-collection strategies. **Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography**, v. 55, n. 10, p. 1703–1717, 1 out. 1999.
- [35] SHELDRICK, G. M. **SADABS**. University of Göttingen, 1996.
- [36] BRUKER. **SAINT**. Madison, Wisconsin, USA. Bruker AXS Inc., , 2012.
- [37] OLEG, D.; PUSCHMANN, H. **Olex2**. Durham University OlexSys Ltd, , 2010.
- [38] **PUBCHEM COMPOUND SUMMARY FOR CID 40692, MEFLOQUINE. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION**, [s.d.]. Disponível em: <[HTTPS://PUBCHEM.NCBI.NLM.NIH.GOV/COMPOUND/MEFLOQUINE](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mefloquine)>. Acesso em: 15 nov. 2024
- [39] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **SCOGS (Select Committee on GRAS Substances)**. , 1980. Disponível em: <<https://www.hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=SCOGS>>
- [40] SHELDRICK, G. M. **ShelXT**. Acta Cryst., , 2015.
- [41] P. Müller, R. Herbst-Irmer, A.L. Spek, T.R. Schneider, M.R. Sawaya, Crystal Structure Refinement - A Crystallographer's Guide to SHELXL, 1st ed., OXFORD University Press, New York, 2006.
- [42] BISHOP, R.; SCUDDER, M. L. Multiple Molecules in the Asymmetric Unit ($Z' > 1$) and the Formation of False Conglomerate Crystal Structures. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 6, p. 2890–2894, 3 jun. 2009.
- [43] STEED, K. M.; STEED, J. W. Packing Problems: High Z' Crystal Structures and Their Relationship to Cocrystals, Inclusion Compounds, and Polymorphism. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 8, p. 2895–2933, 22 abr. 2015.