

ESTUDO DE DOIS POLIMORFOS DA PIRAZINAMIDA POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARRIMENTO E ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

Ricardo A. E. Castro^{1,*}, Teresa M. R. Maria^{2,*}, António O. L. Évora², João Canotilho¹, M. Ermelinda S. Eusébio²

¹ CEF, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra – Pólo das Ciências da Saúde,

² CQC, Departamento de Química da Universidade de Coimbra

rcastro@ff.uc.pt, troseiro@ci.uc.pt

O trabalho proposto permite ao professor introduzir o tema do polimorfismo de sólidos cristalinos tomando como exemplo um activo farmacêutico. São evidenciados aspectos fundamentais de natureza físico-química como interacções intra e intermoleculares, estabilidade termodinâmica e cinética das fases. Numa perspectiva Ciência-Tecnologia-Sociedade esta experiência interdisciplinar pode ser realizada tanto em cursos de Termodinâmica Química, como em disciplinas de Métodos Instrumentais de Análise, como ilustração de dois dos métodos leccionados, a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e a calorimetria diferencial de varrimento (DSC).

1. INTRODUÇÃO

POLIMORFISMO

O polimorfismo é definido por McCrone [1] como a capacidade de uma substância cristalizar em mais do que uma forma cristalina podendo esta apresentar-se num dos sete sistemas cristalinos fundamentais: triclínico, monoclínico, ortorrômbico, tetragonal, trigonal, hexagonal ou cúbico. Uma vez que as interacções intra e intermoleculares, tais como ligação de hidrogénio e interacções de van der Waals, são diferentes nos diversos arranjos tridimensionais de empacotamento cristalino, os polimorfos apresentam diferentes propriedades físico-químicas no estado sólido: solubilidade, velocidade de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade, temperatura de fusão, capacidade calorífica, entre outras. É pois, fundamental caracterizar as várias formas polimórficas de uma dada substância.

O estudo do polimorfismo revela-se de grande importância em domínios onde as diferenças de propriedades resultantes de diferenças de estrutura cristalina afectam a processabilidade e/ou as características do produto acabado sendo de destacar as áreas da produção farmacêutica [2, 3], da indústria agroquímica [4], de pigmentos [5, 6], de explosivos [7] e de alimentos [8-10].

É de salientar o impacto do polimorfismo na indústria farmacêutica, já que cerca de 30-50 % dos activos farmacêuticos com massa molar inferior a 600 g.mol⁻¹ apresentam polimorfismo [2]. A descoberta de uma nova forma polimórfica de um activo farmacêutico pode atrasar a sua comercialização e trazer graves prejuízos à indústria farmacêutica [11, 12], mas pode também ter o efeito inverso [13, 14].

CONSIDERAÇÕES DE NATUREZA TERMODINÂMICA E CINÉTICA

A condição de equilíbrio entre duas fases de uma substância pura, a pressão e temperatura constantes, traduz-se pela

igualdade das respectivas energias de Gibbs molares (potenciais químicos) [15]:

$$G_{m,A} = G_{m,B}$$

A transformação espontânea da fase B para a fase A ocorrerá quando $G_{m,A} < G_{m,B}$.

A regra das fases de Gibbs indica o número de propriedades intensivas, também conhecido como graus de liberdade, F , que podem ser livremente variadas sem perturbar o estado de equilíbrio de um sistema com um número fixo de componentes, C , e um número, também fixo de fases coexistentes, P . De acordo com a regra das fases de Gibbs o número de graus de liberdade de um sistema é dado pela equação que se segue,

$$F = C + 2 - P$$

No caso de uma substância pura ($C = 1$) que apresenta polimorfismo, se existir apenas uma fase sólida, isto é um polimorfo, $P = 1$ pelo que $F = 2$, o que quer dizer que a temperatura e a pressão podem ser variadas sem que ocorra alteração do número de fases. Se existirem duas fases sólidas, isto é, dois polimorfos em equilíbrio então $P = 2$ donde resulta $F = 1$, o que significa que a uma dada pressão a temperatura do sistema é fixa e corresponde à temperatura de transição. Pela regra das fases conclui-se que para um dado valor de pressão e de temperatura apenas pode existir uma fase, isto é, apenas uma forma é termodinamicamente estável sendo as outras metaestáveis, excepto na temperatura de transição onde as duas fases se encontram em equilíbrio.

Os diagramas da energia de Gibbs em função da temperatura, $G = f(T)$, a pressão constante, são correntemente utilizados para representar a estabilidade termodinâmica relativa de polimorfos. A pressão constante,

$$dG = -SdT$$

$$\left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_P = -S$$

Para uma dada fase de uma substância a representação da energia de Gibbs molar em função da temperatura apresentará declive negativo, igual em valor absoluto à respectiva entropia molar para o valor de temperatura considerado. A segunda derivada da energia de Gibbs em função da temperatura a pressão constante permite tirar conclusões quanto à curvatura da função:

$$\left(\frac{\partial^2 G}{\partial T^2}\right)_p = -\left(\frac{\partial S}{\partial T}\right)_p = -\frac{C_p}{T}$$

Como C_p é sempre positivo, $-\frac{C_p}{T}$ será sempre negativo, assim a curva $G = f(T)$ terá sempre concavidade negativa como se pode observar na Figura 1.

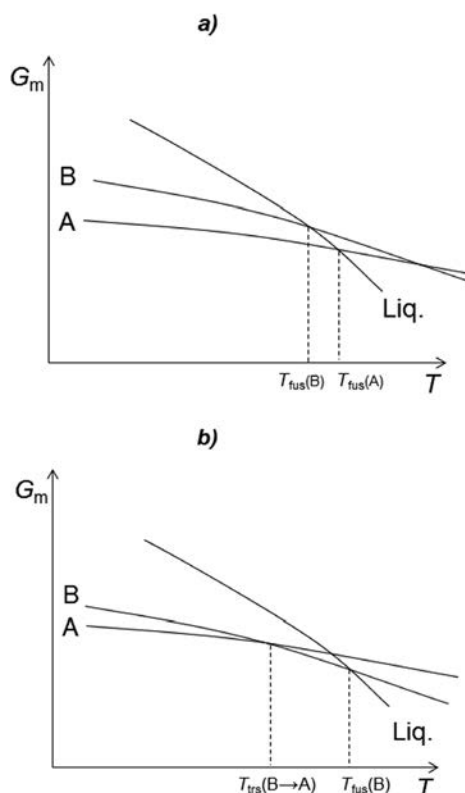


Figura 1 – Diagrama de energia de Gibbs em função de temperatura, a pressão constante, num sistema dimórfico: a) monotrópico; b) enantiotrópico

A relação entre duas formas polimórficas pode ser monotrópica ou enantiotrópica (vide Figura 1). Nos sistemas monotrópicos (Figura 1a) apenas um polimorfo é estável abaixo da temperatura de fusão, forma A, ou seja $G_{m,A}$ é sempre inferior a $G_{m,B}$. As curvas de energia de Gibbs das formas A e B em função da temperatura não se cruzam antes da fusão e não se observa a transformação reversível entre as duas formas. A forma B, termodinamicamente metaestável transformar-se-á espontaneamente em A, o polimorfo termodinamicamente estável, ($B \rightarrow A$, porque $G_{m,A} < G_{m,B}$) se a cinética do processo for favorável. A transformação inversa nunca ocorrerá. Nos sistemas enantiotrópicos (Figura 1b) existe um valor de temperatura abaixo do ponto de fusão para o qual ocorre a transformação reversível da forma B na forma A, cruzando-se as curvas de energia de Gibbs ($G_{m,A} = G_{m,B}$). Assim, antes da transição

a forma termodinamicamente estável é a A ($G_{m,A} < G_{m,B}$) e depois da transição é a forma B ($G_{m,B} < G_{m,A}$). No entanto, devido a impedimentos cinéticos decorrentes da nucleação e crescimento de uma fase sólida no seio de outra, a transformação entre formas sólidas poderá não ser observada. Assim, podemos encontrar sistemas em que a transição se observa em todas as situações, e outros em que devido a impedimentos cinéticos a transição não ocorre ou é observada apenas passados alguns dias [16, 17] ou até mesmo anos [18].

Burger e Ramberger estabeleceram algumas regras empíricas que permitem estimar as relações de estabilidade termodinâmica entre formas polimórficas [19, 20]. No contexto da aplicação de calorimetria diferencial de varrimento ao estudo de polimorfismo são de destacar as duas regras que se seguem: *Regra do calor de transição*: (a) Se for observada, a um dado valor de temperatura, uma transição endotérmica entre duas formas sólidas, pode-se supor que existe um ponto de transição abaixo desse valor de temperatura, ou seja, as duas formas serão enantiotrópicas; (b) se a transição de fase entre duas formas sólidas for exotérmica, a um dado valor de temperatura, pode-se supor que não há um ponto de transição abaixo dessa temperatura, isto é, as duas formas serão monotrópicas. *Regra do calor de fusão*: Se a forma que funde a temperatura mais elevada apresentar menor entalpia de fusão as duas formas são geralmente enantiotrópicas; caso contrário são monotrópicas.

2. OBJECTIVO DA AULA

Neste trabalho propõe-se o estudo de dois polimorfos de um activo farmacêutico, o qual permitirá ao professor a introdução do tema polimorfismo e a importância do conhecimento das estabilidades relativas de formas polimórficas, bem como o contacto com os métodos instrumentais de análise espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e calorimetria diferencial de varrimento (DSC). O trabalho já foi testado no âmbito das disciplinas de Métodos Instrumentais de Análise, leccionadas na Faculdade de Farmácia e no Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

A espectroscopia de infravermelho é um método de estudo com grande potencialidade para a identificação de grupos funcionais e de compostos orgânicos a partir de bases de dados, sendo de grande utilidade no estudo de compostos cujas moléculas estão envolvidas em ligações de hidrogénio. O estabelecimento de ligações de hidrogénio D-H...A (D e A são os átomos dador e aceitador na ligação de hidrogénio, respectivamente) origina um deslocamento da vibração de elongação D-H para valores de menor frequência, deslocamento este que é proporcional à intensidade da interacção. O perfil e a intensidade da banda são também alterados. O trabalho proposto pretende mostrar a utilidade da espectroscopia de infravermelho na identificação de polimorfos que apresentem redes de ligações de hidrogénio diferentes.

A calorimetria diferencial de varrimento é um dos métodos de análise térmica mais utilizado em investigação de

sólidos orgânicos e, conseqüentemente, no estudo do polimorfismo. Entre os métodos térmicos é, sem dúvida, o mais quantitativo, na medida em que permite determinar os valores das propriedades termodinâmicas das transições de fase com mais rigor. A informação obtida, dos registros de transições de fase no processo de aquecimento e das transições que ocorrem no arrefecimento, é bastante importante para o conhecimento das estruturas envolvidas. Entre a informação possível de retirar dos estudos de análise térmica são de referir a temperatura e a entalpia de transição de fase, e também dados referentes à pureza do composto em análise (pureza química e pureza estrutural-polimorfismo).

O composto escolhido para o trabalho laboratorial proposto é a pirazinamida, pirazina-2-carboxamida (Figura 2). A pirazinamida é um activo farmacêutico de primeira linha para o tratamento da tuberculose, recomendado pela *World Health Organization* [21]. Está referida na literatura a existência de cinco polimorfos (designados α , α' , β , γ e δ) para este composto [22-31]. Os diferentes polimorfos podem ser obtidos por diferentes métodos e condições tais como, cristalização a partir de solventes a várias temperaturas, por arrefecimento do fundido, por sublimação a pressão atmosférica e a pressão reduzida e por liofilização, entre outros [31]. O trabalho laboratorial que propomos tem por objectivo caracterizar os polimorfos α e γ da pirazinamida por DSC e FTIR. A amostra de pirazinamida comercial utilizada encontra-se na forma polimórfica α , obtendo-se a forma γ por cristalização em etanol à temperatura ambiente ou, também, recorrendo à cristalização a partir do fundido.

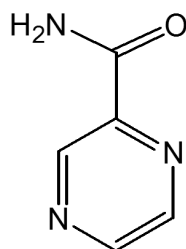


Figura 2 – Estrutura molecular da pirazinamida

3. PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL E MÉTODOS

A pirazinamida comercial utilizada neste estudo foi adquirida à Fluka, apresentando um grau de pureza superior a 99 %. Para mostrar a preparação de formas polimórficas por cristalização a partir de solventes, 5 mg de pirazinamida comercial foram dissolvidos em 5 cm³ de etanol. A solução resultante foi filtrada por filtro de papel para uma caixa de Petri e deixou-se o solvente evaporar à temperatura ambiente. O sólido resultante desta cristalização e a pirazinamida comercial foram caracterizados por FTIR e DSC.

Os espectros de infravermelho foram registados recorrendo a um espectrofotómetro de infravermelho com transformada de Fourier da Perkin Elmer, modelo Spectrum-BX.

As pastilhas de amostras sólidas dispersas em brometo de potássio foram preparadas utilizando o conjunto da Specac. Os espectros foram registados com dezasseis acumulações e resolução de 1 cm⁻¹. Deve alertar-se os alunos para o facto da moagem utilizada na preparação das amostras sólidas dispersas em KBr poder induzir transformações polimórficas [32]. Por esta razão é sempre recomendável utilizar também a espectroscopia de infravermelho de reflectância total atenuada (ATR), uma técnica que não implica a moagem da amostra, para verificar o efeito deste processo. No caso da pirazinamida não há alteração da forma polimórfica na preparação da pastilha de KBr [31].

A análise térmica foi efectuada utilizando um calorímetro diferencial de varrimento da Perkin-Elmer, modelo Pyris 6 DSC. Como sistema de arrefecimento utilizou-se um banho de circulação (líquido de refrigeração: água-etilenoglicol 1:1, à temperatura de -10°C). Utilizou-se como gás de purga azoto com elevada pureza e com fluxo de 20 cm³·min⁻¹. A calibração de temperatura do forno de DSC foi efectuada utilizando como padrões o índio (Perkin Elmer, 99,999 %; T_{fus} = 156,60°C), bifenilo (CRMLGC 2610, T_{fus} = 68,93 ± 0,03°C) e ácido anísico (CRM LGC 2407, T_{fus} = 183,1 ± 0,1°C) [33, 34]. A calibração de entalpia foi efectuada utilizando o valor da entalpia de fusão do índio (H_{fus} = 3286 ± 13 J·mol⁻¹). As amostras foram colocadas em cápsulas de alumínio de 30 µL, hermeticamente seladas, e estudadas no intervalo de temperatura entre 25°C e 200°C com velocidade de varrimento de 10°C·min⁻¹.

4. RESULTADOS

ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

Na Figura 3 encontram-se os espectros de infravermelho correspondentes à amostra comercial (Figura 3a) e ao sólido resultante da cristalização da pirazinamida em etanol (Figura 3b). Os espectros permitem identificar a amostra comercial como o polimorfo α e o sólido obtido a partir da cristalização em etanol como a forma γ da pirazinamida [31].

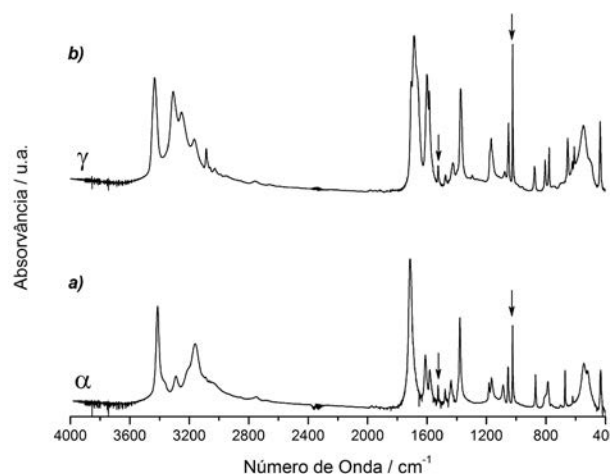


Figura 3 – Espectros de infravermelho: a) amostra comercial, forma α ; b) amostra obtida por recristalização em etanol, forma γ . As setas assinalam algumas bandas que se mantêm inalteradas nos dois espectros

Os espectros das duas formas polimórficas apresentam grandes semelhanças, como seria de esperar, dado que se trata do mesmo composto. No entanto, o posicionamento e a intensidade das bandas está dependente das diferentes interações intermoleculares existentes em cada um dos polimorfos.

Os polimorfos α e γ da pirazinamida pertencem ambos ao sistema cristalino monoclinico, mas apresentam, naturalmente diferentes parâmetros de célula unitária [22, 31]. Na Figura 4 apresenta-se o sistema de ligações de hidrogénio existente na rede cristalina de cada um dos polimorfos [22, 31]. No polimorfo α as moléculas de pirazinamida encontram-se ligadas através de ligações de hidrogénio, entre os grupos amida, formando dímeros centrossimétricos. Na forma α existem, ainda, ligações de hidrogénio intermoleculares e intramoleculares envolvendo os átomos de nitrogénio do anel em posição *orto* e um hidrogénio do grupo amida. No polimorfo γ há também ligações de hidrogénio entre o grupo carbonilo e o nitrogénio do grupo amida mas não há a formação de dímeros. Existem também ligações de hidrogénio envolvendo o nitrogénio em posição *meta* e um hidrogénio do grupo amida. Esta diferença na rede de ligações de hidrogénio dos dois polimorfos reflecte-se, naturalmente, no perfil da banda correspondente à elongação N-H (NH_2) ($3100 - 3400 \text{ cm}^{-1}$) sendo de destacar a elongação assimétrica observada a 3412 cm^{-1} e 3433 cm^{-1} para as formas α e γ , respectivamente. É ainda de salientar a banda correspondente ao modo vibracional amida I (elongação do grupo carbonilo e deformação angular do NH_2), observada a 1715 cm^{-1} na forma α e 1687 cm^{-1} para a forma γ .

Podem ainda observar-se algumas bandas que não são afectadas pelas diferenças na rede de ligações de hidrogénio-

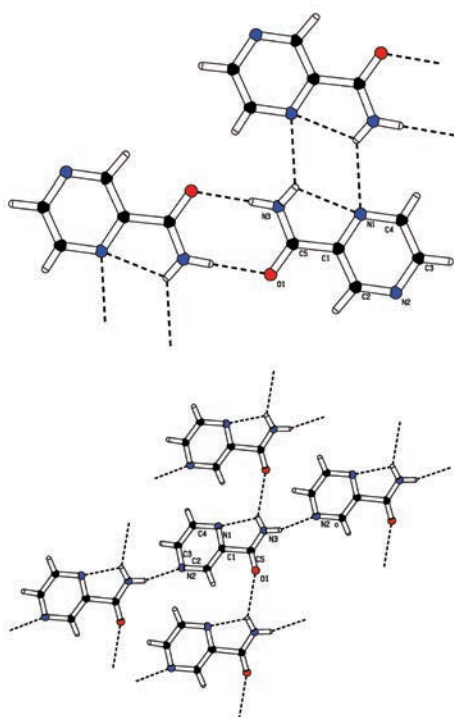


Figura 4 – Ligações de hidrogénio existentes na rede cristalina nas formas α [22] e γ [31]

nio, por exemplo as bandas a 1525 cm^{-1} e a 1024 cm^{-1} que correspondem a modos de vibração do anel de pirazina.

COMPORTAMENTO TÉRMICO

A pirazinamida comercial, polimorfo α , foi sujeita a um programa de aquecimento entre 25°C e 200°C à velocidade de $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, encontrando-se a curva de DSC correspondente ilustrada na Figura 5a e os respectivos valores dos parâmetros termodinâmicos na Tabela 1. A análise da curva de DSC revela a existência de duas transições de fase endotérmicas: uma transição sólido-sólido registada a 149°C e fusão a $(188,3 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, envolvendo uma variação de entalpia igual a $(28,1 \pm 0,3) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [31].

Num outro conjunto de experiências, uma amostra de pirazinamida comercial foi submetida a ciclos de aquecimento / arrefecimento à velocidade de $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$: aquecimento até 160°C (Figura 5b) seguido de arrefecimento até 25°C (Figura 5c). O espectro de infravermelho do sólido contido na cápsula de DSC após este processo permitiu identificar que a forma α se transformou na forma γ . A análise das curvas de DSC referidas permite concluir que a transformação $\gamma \rightarrow \alpha$ não ocorre no arrefecimento da forma γ (Figura 5c). O aquecimento da forma γ , assim gerada (Figura 5d), mostra apenas fusão.

A transição de fase registada a cerca de 149°C corresponde, portanto, a uma transformação sólido-sólido: a forma polimórfica α da pirazinamida transforma-se na forma γ e a transição observada a cerca de 188°C corresponde à fusão do polimorfo γ .

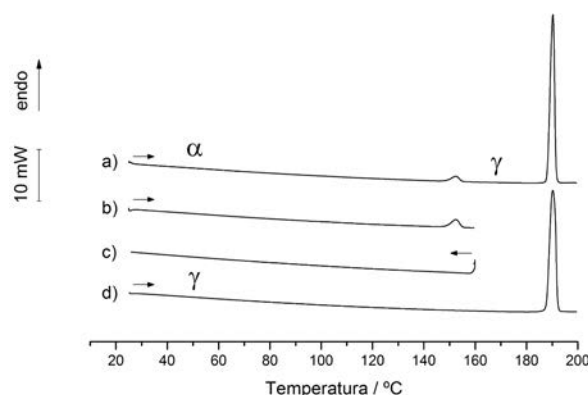


Figura 5 – Curvas de DSC: a) aquecimento de amostra comercial até 200°C , $m = 2,70 \text{ mg}$; b) primeiro aquecimento de amostra comercial até 160°C ; c) arrefecimento da mesma amostra; d) segundo aquecimento da mesma amostra até 200°C ; $m = 1,74 \text{ mg}$, $\beta = 10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Tabela 1 – Valores dos parâmetros termodinâmicos das transições de fase mostradas na Figura 3

Curva	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta H / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
a)	148,8	1,6
	188,2	28,2
b)	148,8	1,6
c)	-	-
d)	187,9	28,0

O sólido resultante da cristalização da pirazinamida comercial em etanol foi analisado por DSC sendo a curva idêntica à curva d) representada na Figura 5. Este é o comportamento esperado, uma vez que a cristalização da pirazinamida comercial em etanol origina o polimorfo γ tal como já tinha sido previamente concluído pela análise do espectro de infravermelho registado na figura 3.

O polimorfo γ é também obtido por arrefecimento do fundido a 10°C/min.

ESTABELECIMENTO DO DIAGRAMA DE FASES

O estabelecimento de um diagrama de fases é fundamental para a discriminação do tipo de relação existente entre as diferentes formas polimórficas. O facto de existir uma transição endotérmica da forma α para a forma γ , não havendo mudanças conformacionais significativas, aponta para uma relação enantiotrópica entre as duas fases ($G_{m,\alpha} < G_{m,\gamma}$ abaixo da temperatura de transição e $G_{m,\gamma} < G_{m,\alpha}$ acima desta temperatura) [19, 20, 35]. De acordo com Burger e Ramberger, esta denominada regra do calor de transição permite efectuar previsões correctas em 99 % dos casos [20]. A temperatura à qual a transição é observada nos ensaios de DSC poderá ser superior à temperatura de equilíbrio devido à cinética da transformação. O facto de a transição da forma γ na forma α não se observar no processo de arrefecimento (Figura 5c) resulta também de impedimento cinético. Pela mesma razão a forma γ é estável à temperatura ambiente durante pelo menos um mês [31]. No entanto, foi verificado que este polimorfo se converte na forma α ao fim de uma semana numa estufa à temperatura de 80°C. Os resultados obtidos para as formas α e γ da pirazinamida mostram as características físico-químicas que conjugadas permitem desenhar o diagrama apresentado na Figura 6.

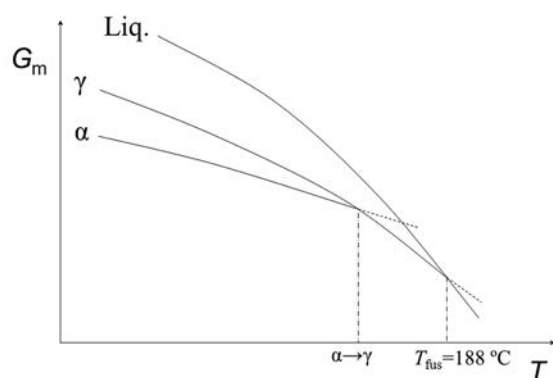


Figura 6 – Diagrama de fases para as formas α e γ da pirazinamida à pressão atmosférica

CONCLUSÃO

Este trabalho permite o contacto dos alunos com dois métodos instrumentais de análise, a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier e a calorimetria diferencial de varrimento. A introdução simultânea do tema polimorfismo, permite mostrar as capacidades destes métodos na identificação e caracterização de polimorfos, chamar a atenção para a importância do polimorfismo em

ativos farmacêuticos, e discutir os conceitos de estabilidade termodinâmica e estabilidade cinética.

REFERÊNCIAS

- [1] W.C. McCrone, "Physics and Chemistry of the Organic Solid State", Interscience, Nova Iorque, 1965
- [2] R. Hilfiker, "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", John Wiley and Sons Inc., Weinheim, 2006
- [3] H.G. Brittain, "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", Marcel Dekker, Nova Iorque, 1999
- [4] U.J. Griesser, D. Weigand, J.M. Rollinger, M. Haddow, E. Gstrein, *J. Therm. Anal. Calorim.* **77** (2004) 511-522
- [5] E.F. Paulus, F.J.J. Leusen, M.U. Schmidt, *CrystEngComm* **9** (2007) 131-143
- [6] G. Lincke, *Dyes and Pigments* **44** (2000) 101-122
- [7] R.M. Vrcelj, J.N. Sherwood, A.R. Kennedy, H.G. Gallagher, T. Gelbrich, *Cryst. Growth Des.* **3** (2003) 1027-1032
- [8] K. van Malssen, A. van Langevelde, R. Peschar, H. Schenk, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **76** (1999) 669-676
- [9] K. vanMalssen, R. Peschar, H. Schenk, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **73** (1996) 1209-1215
- [10] R.L. Wille, E.S. Lutton, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **43** (1966) 491-496
- [11] J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, *Pharm. Res.* **18** (2001) 859-866
- [12] S.R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubaue, B.A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley, K. McFarland, *Org. Process Res. Dev.* **4** (2000) 413-417
- [13] D. Mangin, F. Puel, S. Veessler, *Org. Process Res. Dev.* **13** (2009) 1241-1253
- [14] N. Blagden, R. Davey, *Chem. Br.* **35** (1999) 44-47
- [15] I.N. Levine, "Physical Chemistry", 6th ed., McGraw-Hill Higher Education, Nova Iorque, 2008.
- [16] C.V. Pabón, P. Frutos, J.L. Lastres, G. Frutos, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **15** (1996) 131-138
- [17] A.G. Mitchell, *J. Pharm. Pharmacol.* **37** (1985) 601-604
- [18] C.B. Aakeroy, A.M. Beatty, B.A. Helfrich, M. Nieuwenhuyzen, *Cryst. Growth Des.* **3** (2003) 159-165
- [19] A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim. Acta* **2** (1979) 259-271
- [20] A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim. Acta* **2** (1979) 273-316
- [21] D. Maher, P. Chaulet, S. Spinaci, A. Harries, "Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes", 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 1997.
- [22] Y. Takaki, Y. Sasada, T. Watanabe, *Acta Crystallographica* **13** (1960) 693-702
- [23] C. Tamura, Y. Sasada, H. Kuwano, *Acta Crystallographica* **14** (1961) 693-694
- [24] G. Ro, H. Sorum, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci B* **28** (1972) 1677-1684
- [25] G. Ro, H. Sorum, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci B* **28** (1972) 991-998

- [26] R.K. Tiwari, T.C. Patel, T.P. Singh, *Indian J. Phys.*, **A 56** (1982) 413-419
- [27] K. Nakata, Y. Takaki, *Mem. Osaka Kyoiku Univ. Ser. III* **36** (1987) 93-97
- [28] A. Nangia, G.R. Desiraju, *Top. Curr. Chem.* **198** (1998) 57-95
- [29] A. Nangia, A. Srinivasulu, *Private Communication CCDC-PYZIN16* (2005)
- [30] A. Nangia, A. Srinivasulu, *Private Communication CCDC-PYZIN15* (2005)
- [31] R.A.E. Castro, T.M.R. Maria, A.O.L. Évora, J.C. Feiteira, M.R. Silva, A.M. Beja, J. Canotilho, M.E.S. Eusébio, *Cryst. Growth Des.* **10** (2010) 274-282
- [32] M. Alleso, F. Tian, C. Cornett, J. Rantanen, *J. Pharm. Sci.* **99** (2010) 3711-3718
- [33] R. Sabbah, X.W. An, J.S. Chickos, M.L.P. Leitaó, M.V. Roux, L.A. Torres, *Thermochim. Acta* **331** (1999) 93-204
- [34] G. Della Gatta, M.J. Richardson, S.M. Sarge, S. Stolen, *Pure Appl. Chem.* **78** (2006) 1455-1476
- [35] D.D. Wirth, G.A. Stephenson, *Org. Process Res. Dev.* **1** (1997) 55-60

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

PRIMEIRA MEDIÇÃO DIRECTA DA FORÇA DE VAN DER WAALS ENTRE DOIS ÁTOMOS

As forças de van der Waals estão em todo o lado. Embora as consideremos fracas, elas determinam muitas propriedades das moléculas bem como o modo como estas interagem. Apesar das manifestações macroscópicas resultantes de interações de van der Waals poderem ser facilmente detectadas, a medição da força entre dois átomos é muito mais difícil devido às pequenas dimensões destes. Lucas Béguin e colaboradores do *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS), em Palaiseau (França) desenvolveram, todavia, um método novo de o conseguir.

A equipa usou dois átomos de rubídio irradiados com *lasers* de forma a criar os chamados “átomos de Rydberg”, ou seja, átomos neutros excitados que contêm um electrão de elevado número quântico principal, nos quais os efeitos da força de van der Waals são ampliados de tal forma que quando os dois átomos são movidos, usando pinças ópticas, a força pode ser medida como uma função da distância entre eles. Assim, de acordo com o que a teoria sugere, a força de van der Waals entre os dois átomos mostra uma dependência de $1/R^6$, onde R é a distância entre os dois átomos. A técnica poderá agora ser utilizada para sistemas mais complexos.

(adaptado de <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/06/measuring-van-der-waals-between-atoms>)

Carla Morais
(cmorais@fc.up.pt)

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

AS POTENCIALIDADES QUÍMICAS DA BIOMASSA

Os microrganismos sempre desempenharam um papel-chave na produção de combustíveis e de compostos químicos de forma renovável. Recentemente, uma empresa de biotecnologia desenvolveu um novo processo de produção de compostos químicos de forma renovável a partir de óleos vegetais, utilizando estirpes de leveduras geneticamente modificadas. O processo parece aplicar-se a qualquer tipo de óleo, no entanto a “matéria-prima de eleição” são os óleos vegetais, cujo processamento permite obter ácidos gordos livres. Os primeiros produtos que esta empresa começou a sintetizar, utilizando o processo desenvolvido, foram três ácidos gordos usados na produção de *nylon* e habitualmente obtidos a partir de derivados do petróleo. Trata-se dos ácidos hexanóico, decanóico e dodecanóico. Se neste processo de produção fossem utilizadas estirpes selvagens (isto é, sem manipulação genética), estas digeririam todos os ácidos gordos presentes no óleo até ao momento em que não houvesse mais fonte de carbono disponível. Assim, torna-se indispensável utilizar estirpes de leveduras geneticamente modificadas pelo que se recorreu à engenharia genética para alterar as vias metabólicas e os processos enzimáticos das leveduras. Desta forma, o metabolismo dos microrganismos termina na etapa de formação dos ácidos gordos com o número requerido de átomos de carbono.

Entretanto, uma outra empresa utilizou microrganismos selvagens que se alimentam de gás para transformar as emissões industriais de monóxido de carbono em combustíveis e em outros compostos químicos como o etanol e o 2,3-butanodiol. Esta empresa conseguiu desenvolver um projecto-piloto para converter gases residuais de uma indústria siderúrgica para a produção de etanol. Além desses microrganismos selvagens, esta empresa desenvolveu também um outro microrganismo capaz de converter o dióxido de carbono na presença de hidrogénio, em ácido acético. Esta nova tecnologia será explorada por uma companhia petrolífera, onde o dióxido de carbono será obtido a partir do gás de resíduos industriais e o hidrogénio a partir de uma indústria química.

(adaptado do artigo *A biomass bonanza* disponível em <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/02/chemicals-biomass>)

Marcelo Vaz Osório
(dcf20959@ff.up.pt)