



**Universitatea
BABEȘ-BOLYAI**



**UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE FIZICĂ**

**STUDII STRUCTURALE A UNOR COMPUȘI CU
ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

Rezumatul tezei de doctorat

**Doctorand
Turza Ioan Alexandru**

**Conducător de doctorat
PROF. DR. Pop Aurel**

**CLUJ-NAPOCA
2021**



**Universitatea
BABEȘ-BOLYAI**



**UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE FIZICĂ**

**STUDII STRUCTURALE A UNOR COMPUȘI CU
ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

**Doctorand
Turza Ioan Alexandru**

**Conducător de doctorat
PROF. DR. Pop Aurel**

**CLUJ-NAPOCA
2021**

CUVINTE CHEIE: Compuși biologici activi: diuretici, steroizi, SARMS, complecși ai Cu cu sulfonamide; Cristalizare și forme solide; Difracție de raze X pe monocristale și pulberi; Metode spectroscopice și termice (IR, Raman, DSC, TG); energie de rețea; interacțiuni intermoleculare

Cuprins

Introducere	8
1. Metode de caracterizare structurală a compușilor farmaceutici și a formelor solide ale acestora	9
1.1. Metode de creștere a monocristalelor și obținerea de forme solide	9
1.2. Simetria în cristale	11
1.3. Producerea și monocromatizarea razelor X	12
1.4. Difracția razelor X	13
1.5. Determinarea structurii cristaline prin difracție de raze X pe monocristale	16
1.6. Determinarea structurii cristaline din pulberi	18
1.7. Metode spectroscopice și termice	19
1.8. Evaluarea interacțiunilor și a energiei de rețea prin suprafețe Hirshfeld și CLP	20
1.9. Analiza conformațională pentru inelele cu cinci și șase membrii	21
2. Caracterizarea structurală a unor compuși din clasa steroizilor	23
2.1. Generalități steroizi anabolici	23
2.2. Boldenon și esterii ai boldenonului	24
2.2.1. Prezentare generală și particularități pentru derivații boldenonului	24
2.2.2. Experimente de cristalizare și analiză prin difracție de raze X	25
2.2.3. Rezolvarea structurilor cristaline și analiza acestora	25
2.2.4. Suprafețe Hirshfeld, graficele fingerprint și evaluarea energiilor de rețea	32
2.2.5. Analiza conformațională ale inelelor cu cinci și șase membrii	38
2.2.6. Concluzii pentru compușii pe bază de boldenon	39
2.3. Trenbolon și esterii ai trenbolonului	39
2.3.1. Prezentare generală și particularități pentru derivații din trenbolon	39
2.3.2. Experimente de cristalizare și analiză prin difracție de raze X	41
2.3.3. Determinarea structurilor cristaline și analiza acestora	42
2.3.4. Suprafețe Hirshfeld, graficele fingerprint și evaluarea energiilor de rețea pentru esterii trenbolonului	47
2.3.5. Analiza conformațională ale inelelor cu cinci și șase membrii pentru esterii trenbolonului	53
2.3.6. Concluzii pentru compușii pe bază de trenbolon	54
2.4. Drostanolon propionat și polimorfii acestuia	55
2.4.1. Prezentare generală și particularități pentru drostanolon	55
2.4.2. Experimente de cristalizare și analiză prin difracție de raze X pentru drostanolon propionat	55

2.4.3. Determinarea structurilor cristaline a drostanolonului propionat și analiza acestora	56
2.4.4. Suprafețe Hirshfeld, graficele fingerprint și evaluarea energiilor de rețea pentru polimorfii drostanolonului propionat	60
2.4.5. Analiza conformațională ale inelelor cu cinci și șase membrii la drostanolon propionat	67
2.4.6. Concluzii referitoare la polimorfii drostanolonului	68
3. Analiza structurală a ostarinei și andarinei, compuși din clasa modulatorilor selectivi ai receptorilor androgeni (SARMs)	69
3.1. Studii biologice și utilizare	69
3.2. Metode experimentale de investigare	70
3.3. Rezultate analiză termică și FT-IR	71
3.4. Determinarea structurii cristaline din monocristale pentru ostarină, andarină și analiza acestora	73
3.5. Obținerea unui polimorf ai ostarinei prin transformare de fază și determinarea structurii cristaline din pulberi	77
3.6. Analiza interacțiunilor intermoleculare prin suprafețe Hirshfeld și evaluarea energiilor de rețea	79
3.7. Concluzii cu privire la analiza ostarinei și andarinei	82
4. Studii structurale, spectroscopice și teoretice a sării de sodiu (2-carbamoil fenoxi) acetat	82
4.1. Particularități experimentale și detalii computaționale privind studiile structurale ale algamonului	82
4.2. Determinarea și caracterizarea structurii cristaline a algamonului	83
4.3. Evidențierea interacțiunilor intermoleculare prin suprafețe Hirshfeld	87
4.4. Influența mediilor acide asupra sării de sodiu (2-carbamoil fenoxi) acetat	92
4.5. Concluzii asupra particularităților structurale la algamon	93
5. Forme solide a compusului diuretic Acid 4-clor salicilic-5-sulfonamidă	93
5.1. Importanța formelor solide referitoare la compusul investigat	93
5.2. Experimente de obținere a formelor solide și cristalizarea acestora	95
5.3. Metode experimentale și de calcul pentru analiza structurală a formelor solide obținute	95
5.4. Descrierile structurilor cristaline a formelor solide	96
5.5. Analiza energiilor de rețea pentru formele solide obținute	107
5.6. Analiza spectrelor IR pentru formele solide obținute	107
5.7. Analiza termică DSC și analiza suprafețelor Hirshfeld pentru polimorfii	111
5.8. Concluzii referitoare la analiza structurală a formelor solide	116
6. Complecși ai cuprului cu sulfonamide	116
6.1. Generalități privind complexii studiați	116
6.1.2. Ligandul L1 ($C_{16}H_{15}N_3O_2S_2$) și complexul C1 ($C_{42}H_{40}N_8O_5S_4Cu$)	118
6.1.3. Analiza structurală a complexului C2 ($C_{42}H_{38}CuN_8S_4O_6$) și C3 ($C_{40}H_{35}CuN_8S_4O_5$)	121
6.1.4. Analiza structurală a complexului C4 ($C_{48}H_{38}CuN_8S_4O_6$)	

și C5 ($C_{43}H_{30}CuN_7O_3S_2^+, C_{19}H_{14}N_3O_3S_2^-, 1.25(CH_4O)$)	123
6.1.5. Analiza structurală a complexului C6 ($C_{68}H_{72}CuN_{14}S_8O_8$)	126
6.1.6. Concluzii cu privire la complecșii de Cu studiați	127
Bibliografie	128
Listă publicații în reviste cotate ISI	134

Introducere

Între structura și proprietățile compușilor farmaceutici există o relație foarte stransă, în sensul că, structura compușilor farmaceutici influențează foarte mult proprietățile fizico-chimice ale acestora și acestea la rândul lor influențează caracteristicile farmacologice și eficiența în tratamentul diferitelor afecțiuni. Ca exemplificare putem să menționăm polimorfismul compușilor farmaceutici care se caracterizează prin faptul că polimorfii au aceeași formulă chimică dar modul de împachetare diferit, precum și interacțiunile intermoleculare, ceea ce le conferă solubilitate și de asemenea biodisponibilitate diferită. De asemenea pentru a îmbunătăți solubilitatea și biodisponibilitatea se apelează la obținerea de forme solide. În cadrul formelor solide avem pe lângă polimorfi, hidrați care conțin în structura cristalină în afară de compusul de bază și apă, solvați care înglobează în structura cristalină solvenții în care a fost recristalizat, săruri și cocristale. Deosebirea dintre săruri și cocristale constă în aceea că, cocristalele se formează pe baza legăturilor de hidrogen dintre compusul de bază și coformerul adăugat, în timp ce în cazul sărurilor există un transfer complet de protoni de la molecula care are un caracter mai acid la molecula care are un caracter mai bazic.

Pentru caracterizarea structurală a compușilor investigați s-au folosit atât metode experimentale, cât și de metode de calcul. Pentru studiile structurale ale compușilor farmaceutici este de dorit ca aceștia să se prezinte sub formă de monocristale, deoarece pentru compușii sub formă de monocristale se poate obține maximum de informații structurale. De aceea, în investigarea acestora se pornește de la obținerea de monocristale prin recristalizare. Tot în această etapă, dacă se adaugă coformer și diferiți solvenți se pot obține diferite forme solide sub formă de cristale sau pulberi cristaline. Dacă au fost obținute monocristale, atunci se determină structura cristalină prin tehnica de monocristale. În caz contrar se încearcă determinarea structurii cristaline din pulberi care implică următoarele etape: determinarea celulei elementare (sistem cristalografic, constante de rețea) prin indexarea difractogramei, stabilirea grupului spațial prin metoda Pawley, căutarea modelului structural care se poate face prin metode de tip Monte Carlo, optimizarea modelului structural prin rafinare Rietveld. Ca o evidențiere a faptului că structura cristalină a fost determinată corect, se folosesc niște parametri de fit care sunt specifici pentru monocristale și pulberi. Astfel, în cazul monocristalelor se folosesc parametrii R_w și R_1 care arată potrivirea dintre intensitățile de difracție calculate și cele experimentale. La determinarea structurii cristaline din pulberi, ca parametri de fit sunt R_{wp} și R_p , care arată potrivirea dintre difractograma calculată și cea experimentală. Cu cât parametri de fit sunt mai mici, cu atât structura cristalină determinată este mai de încredere. În general se urmărește ca parametri de fit să fie sub valoarea de 0.1 (10%).

Alte informații utile în caracterizarea compușilor farmaceutici sunt obținute prin metode termice: DSC, DTA, TG. Prin DSC sau DTA se pot evidenția transformările de fază și natura lor endo sau exotermică, prezența solvenților în structurile cristaline, punctele de topire și degradarea probelor. TG completează informațiile obținute prin DSC și DTA în sensul că obținem caracteristici cantitative referitoare la variația masică prin încălzire.

Spectroscopia IR și Raman oferă indicii cu privire la grupările funcționale și legăturile de hidrogen din cadrul structurii cristaline și de asemenea evidențiază formarea noilor forme solide.

O caracterizare mai completă a compușilor presupune și investigarea acestora din punct de vedere energetic. Astfel, cu ajutorul metodei CLP s-a calculat energia de rețea care dă indicii asupra stabilității acesteia. Energia de rețea calculată prin CLP, care este o metodă semi-empirică, a fost comparată cu metoda DFT, care este o metodă ab-initio și s-a constatat că, concordanța dintre cele două metode este satisfăcătoare.

De asemenea, prin analiza suprafețelor Hirshfeld s-au evidențiat interacțiunile intermoleculare și natura acestora. Pentru compușii care în structura lor au cinci și șase inele specifice steroizilor s-a făcut analiza conformatională a acestora.

În cadrul tezei au fost abordați compuși din cadrul următoarelor clase: compuși din grupul steroizilor, compuși din clasa modulatorilor selectivi ai receptorilor androgeni (SARMs), diuretici, analgezici și complecși ai cuprului care prezintă potențial în tratamentul cancerului.

1. Metodele experimentale și de calcul aplicate în caracterizarea compușilor

Metode difractometrice, spectroscopice și termice

În aceasta lucrare au fost obținute un număr mare de monocristale pentru compușii de placare și formele solide ale acestora (polimorfii, solvați, hidrați, cocristale). Acestea s-a realizat prin diferite metode de cristalizare: evaporare din solvenți sau amestecuri de solvenți, răcire lentă, măcinare urmată de recristalizare în soluție și cristalizare paralelă. În cadrul cristalizării paralele s-a folosit platforma de cristalizare CRISSY/Zinsser Analytic care permite cristalizarea concomitentă a unui număr de 24 de probe în diverși solvenți sau amestecuri de solvenți cu programe de temperatură controlate.

Metode difractometrice

Colectarea datelor de difracție de raze X pe monocristale a fost realizată la temperatura camerei (293 K) pentru majoritatea cristalelor dar și la temperatura joasă pentru unele monocristale (100 K) utilizând un difractometru SuperNova, cu tubul funcționând la 50 kV și 0,8 mA, echipat cu micro surse duale (Cu și Mo) și detector Eos CCD. Colectarea datelor a fost realizată folosind în cele mai multe cazuri radiația Cu K α (1.54184 Å) dar și radiația Mo K α (0.71073 Å) pentru unele monocristale. Strategia de colectare a intensităților de difracție, corecția de absorbție, Lorentz, polarizare, determinarea grupului spațial au fost aplicate în CrysAlis PRO [1]. Rezolvarea structurilor cristaline s-a făcut cu pachetul de programe Olex [2] utilizând unul sau mai multe din următoarele programe încorporate în Olex2: SHELXS [3], SHELXD [4] și SHELXT [5] care au implementate metodele directe și olex2.solve [6] care are implementată metoda Charge Flipping. Pentru cazuri particulare s-a folosit metoda de determinare a structurii cristaline pentru cristale gemene (twinning). Toate structurile cristaline au fost rafinate cu

programul de rafinare SHELXL [7] utilizând metoda de minimizare a celor mai mici pătrate.

În procesul de rafinare, atomii de H conectați la atomii de C au fost tratați prin metoda distanțelor standard (riding) și plasați în poziții idealizate astfel: C-H=0,97 Å pentru atomii de H din grupările CH₂, grupările metil CH₃ [C-H = 0,96 Å], C-H=0,93 Å pentru atomii de H aromatici. Atomii de hidrogen legați de atomii de azot și oxigen au fost localizați prin hărți Fourier și rafinați cu o distanță limitată după cum urmează: N-H=0,85 Å pentru grupările amidă secundare (NH₂) și O-H=0,82 Å pentru grupările OH. Pentru toate structurile cristaline s-a considerat Uiso (H)=1,2Ueq (C, N) pentru grupările CH, CH₂ și NH₂ și 1,5Ueq (O) pentru toate grupările OH.

Pulberile cristaline au fost scanate cu un difractometru Bruker D8 Advance, tubul de raze X funcționând la 40 kV și 40 mA. Difractometrul este echipat cu un detector LINXEYE și un monocromator de germaniu (1 1 1), fiind utilizat pentru a obține doar radiația CuK α 1. Scanarea a fost făcută cu un pas mai mic decât 0.01°, în general în intervalul 2 θ =3–40° folosind programul DIFFRAC plus XRD Commander. Acest intervalul de scanare este suficient datorită faptului că avem compuși organici cu celula elementară relativ mare față de compușii anorganici. Difracția de raze X pe pulberi s-a folosit pentru a evidenția puritatea probelor și faptul că monocristalele investigate sunt reprezentative pentru pulberile din care au provenit. În acest sens s-au comparat difractogramele experimentale din pulberi cu cele simulate din structurile cristaline obținute din monocristale. De asemenea, în cazul în care nu s-au putut obține monocristale, structurile cristaline au fost soluționate din pulberi.

Pentru a obține structura cristalină dintr-o difractogramă pe pulberi, a fost utilizată o procedură în mai multe etape care implică următorii pași: indexarea difractogramei, rafinarea Pawley pentru atribuirea grupului spațial, căutarea modelului structural și rafinarea Rietveld [8].

Indexările difractogramelor au fost realizate în modulul Reflex, implementat de către compania BIOVIA ca programul Materials Studio [9] cu următoarele programe distincte pentru a avea o siguranță mai mare: TREOR90 [10], DICVOL96 [11], X-Cell [12]. De obicei se caută soluții comune a celulei elementare, care prezintă o valoare ridicată a factorului de merit cu condiția ca toate liniile de difracție să fie indexate.

Următoarea etapă a fost Rafinarea Pawley din care rezultă grupul spațial, sistemul cristalografic și corelată cu densitatea calculată se atribuie numărul de molecule din unitatea asimetrică.

Căutarea modelelor structurale s-a realizat prin metoda de optimizare cu răcire simulată (simulated annealing) și varianta cu soluții multiple (parallel tempering). Aceste metode folosesc precedee Monte Carlo iar programele utilizate au fost Fox [13] și Powder Solve [14] implementat în Materials Studio. Metoda implică translații moleculare, rotații și modificări ale unghiurilor de torsiune care variază până când difractograma experimentală

se potrivește cât mai bine cu difractograma simulată, iar diferența dintre difractograma simulată și cea experimentală atinge un minim global.

Pe baza modelului obținut se trece la rafinarea Rietveld utilizând modulul Reflex. Profilele liniilor de difracție se aproximează cu diferite funcții, cea mai utilizată fiind Pseudo-Voigt. Lărgimea la semi înălțime se rafinează cu parametrii U, V, W descriși prin ecuația lui Caglioti [15]. Parametrii profilului NA și NB au fost luați în considerare în geometria instrumentală Bragg-Brentano. Alți parametri care se rafinează sunt punctul de zero și de deplasare a probei, parametrii de asimetrie a liniilor care s-a făcut luând în considerare corecția Berar-Baldinozzi cu parametrii P1, P2, P3, P4. O funcție polinomială de un ordin mai mare decât 20 a fost utilizată pentru a aproxima fondul de difracție iar parametrii de orientare preferențială a*, b*, c* și R0 au fost luați în considerare într-o corecție March-Dollase. Concordanța între difractograma calculată și cea experimentală este caracterizată prin factorii Rwp și Rp.

Metode spectroscopice și termice

Spectrele FT-IR au fost obținute utilizând spectrometre de tip FTIR JASCO 6100 sau 6200 în domeniul spectral 4000 la 400 cm^{-1} , cu o rezoluție de 4 cm^{-1} prin utilizarea tehnicii de pelete KBr. Probele au fost dispersate în KBr anhidru și pulberea rezultată a fost măcinată într-un mojar de agat. Peleta a fost obținută prin presarea amestecului măcinat într-o matriță evacuată. Spectrele au fost colectate și analizate cu software-ul Jasco Spectra Manager v.2.

Spectrul Raman a fost înregistrat cu un spectrometru Raman JASCO NRS 3300, echipat cu un detector CCD (-69°C), o rețea de difracție de 600/mm și un obiectiv Olympus 100x. Linia laser de 785 nm a fost utilizată ca sursă de excitație, puterea sa fiind setată la 137,6 mW. Spectrul Raman rezultat este o adăugare a trei achiziții de câte 120 s fiecare. Acesta a fost înregistrat cu o rezoluție de 6,45 cm^{-1} .

Curbele DSC au fost înregistrate cu un calorimetru de scanare diferențială DSC-60 Shimadzu în vase standard din aluminiu sertizat ca suporturi de probă și alumină ca probă de referință. Probele au fost analizate în intervalul de temperatură 293-650 K sub debit de azot uscat (3,5 L/h) cu o rată de încălzire de 10 K min^{-1} . Pentru colectarea și analiza datelor, au fost utilizate software-urile Shimadzu TA-WS60 și TA60 2.1. Calorimetrul DSC a fost calibrat cu standarde de referință pentru zinc și indiu.

Măsurătorile DTA/TGA au fost efectuate cu un analizor termogravimetric și diferențial simultan Shimadzu DTG-60H. Probele au fost încălzite în intervalul 24-500° C cu o rată de încălzire de 10° C/min, folosind o celulă de probă de alumină (diametru 5,8×2,5 mm^2) sub purjare uscată de azot (70 ml/min).

Investigarea contactelor intermoleculare și a energiilor de rețea

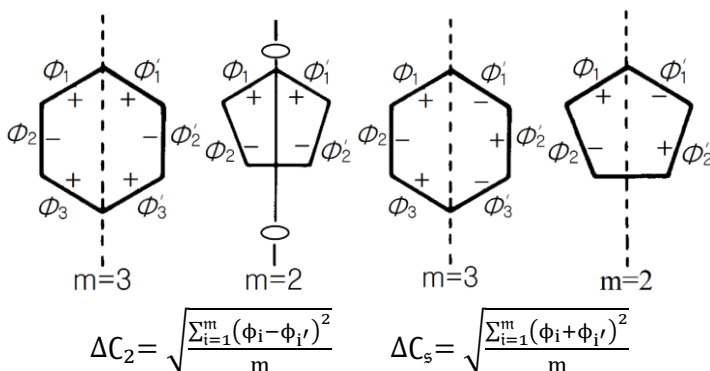
Datorită faptului că fiecare compus sau forma solidă are o vecinătate moleculară unică, aceasta va interacționa prin forțe intermoleculare specifice fiecărei structuri cristaline [16]. Evidențierea interacțiunilor intermoleculare se poate realiza prin suprafețele

Hirshfeld și prin diagramele corespunzătoare fingerprint [17]. Suprafețele Hirshfeld 3D sunt generate prin partiționarea unui cristal în regiuni și se calculează suprafața unde distribuția electronică datorită sumei electronilor proveniți de la atomii sferici a unei molecule (promoleculă) este mai mare sau egal cu suma densităților de sarcină provenită din întreg cristalul (procrystal) [18]. O suprafață moleculară Hirshfeld poate să fie înțeleasă pe baza codului de culori albastru, alb, roșu. Zonele albastre reprezintă regiunile din cristal unde distanțele intermoleculare sunt mai mari decât suma razelor van der Waals, zonele albe au distanțele aproximativ egale cu suma razelor van der Waals iar interacțiunile puternice având distanțele mai scurte decât suma razelor van der Waals sunt reprezentate cu roșu. Fiecare suprafață Hirshfeld se poate reprezenta printr-o diagramă bidimensională pe axa x fiind reprezentată distanța de la suprafața Hirshfeld la nucleul unui atom interior suprafeței (d_i) și pe axa y se reprezintă distanța de la un atom exterior suprafeței până la suprafața Hirshfeld (d_e) [19]. Punctele de pe graficul fingerprint care vor avea perechile d_i și d_e cele mai mici vor caracteriza atomii implicați în cele mai puternice interacțiuni.

Stabilitatea unei rețele cristaline se poate evalua utilizând calculul energiei de rețea în aproximația atom-atom Coulomb-London-Pauli dezvoltată de Gavezzotti și implementată în programul CLP [20]. În această aproximație energia de rețea este compusă din patru termeni și anume: energie de tip Coulomb, polarizare, dispersie și de repulsie. O energie de rețea mica implică o stabilitate mare pentru compus, care poate să fie evidențiată și prin metodele termice relativ la punctele de topire sau de tranziții de fază. Atât calculele Hirshfeld cât și CLP se efectuează pe baza pozițiilor atomilor în celula elementară care au fost determinate în prealabil prin difracție de raze X și înmagazinate într-un fișier de tip CIF.

Analiza conformatională a inelelor cu cinci și șase membri

Deoarece în cadrul tezei apar compuși care au cicluri de cinci și șase membri este util să se caracterizeze aceștia din punct de vedere al geometriei conformaționale.



Reprezentarea schematică a unor inele cu șase și cu cinci membri este dată în figura de mai sus. Aceste inele pot să aibă axă de ordinul 2 sau plan de simetrie. Are axa de ordinul

2 dacă unghiurile de torsiune sunt alternativ (+, +) și (-, -) și plan de simetrie (oglinzire) dacă unghiurile de torsiune au semne opuse alternative (+, -). În funcție de existența axei de ordin 2 sau a planului de simetrie, se definesc ΔC_s și ΔC_2 [21]. În cazul în care avem simetrie ideală, ΔC_s și ΔC_2 sunt zero, cu cât valoarea acestor parametri este mai mare, cu atât structurile vor fi mai deformate. Structurile cele mai des întâlnite au următoarele conformații: scaun (chair), jumătate de scaun (half chair), plic (envelope), barcă (boat).

2. Caracterizarea structurală a unor compuși din clasa steroizilor

Steroizii anabolici-androgeni reprezintă o clasă de compuși, sintetici sau care apar în mod natural care se leagă de receptorii androgeni [22], crescând sinteza proteinelor din oase și mușchii scheletici. Deși steroizii anabolici-androgeni posedă anumite funcții fiziologice care sunt absolut necesare la vertebrate și sunt eficiente în sport, abuzul și utilizarea acestora pe termen mediu și lung pot duce la efecte secundare, cele mai grave fiind bolile de inimă (hipertensiune arterială), hipertrofie ventriculară stângă, afectare diastolică, policitemie și tromboză [23].

Steroizii sunt adesea supuși esterificării pentru a prelungi durata de acțiune a hormonului prin injecție intramusculară sau subcutanată [24].

Pentru a îmbunătăți proprietățile steroizilor, se folosește adesea abilitatea acestora de a forma polimorfi. Steroizii care vor fi abordați în această lucrare sunt boldenona, trenbolona și drostanolona, precum și formele solide ale acestora. Pentru acești compuși vor fi evaluate interacțiunile în cadrul rețelei cristaline cu ajutorul suprafețelor Hirshfeld care evidențiază în mod ilustrativ interacțiunile intermoleculare și care dau informații grafice sugestive asupra atomilor implicați în interacțiunile intermoleculare. De asemenea, energiile rețelelor cristaline au fost evaluate cu ajutorul metodei CLP (Coulomb-London-Pauli), care evaluează energiile de rețea pe baza interacțiunilor atom-atom și furnizează informații cantitative asupra tipurilor de interacțiuni (Culombiene, polarizare, dispersie, respingere) și a energiei totale de rețea care este legată de stabilitatea structurilor cristaline.

Deoarece toți steroizii analizați au în componența lor inele de carbon formate din cinci și șase membrii, s-a făcut analiza conformațională a acestora prin evaluarea unor parametri cum ar fi parametrii de asimetrie, unghiul de pseudo-rotăție și unghiul maxim de torsiune. Atât analiza energiei intermoleculare și de rețea, cât și analiza conformațională a fost prezentată în secțiunea de teorie.

Boldenon și esteri ai boldenonului

Boldenonul (Androsta-1,4-dien-17 β -ol-3-one, Fig. 2.1) este un compus chimic care aparține clasei de steroizi anabolic-androgeni și apare în mod natural într-o anumită specie de gâdăc acvatic [25]. Boldenonul poate fi privit ca un steroid cu activitate androgenică ușoară, fiind derivat din testosteron [26, 27]. Ne-am ocupat de cristalizarea, determinarea structurilor cristaline și caracterizarea structurală a cinci compuși pe bază de boldenon [28], prezentați în Fig. 2.1. Lanțurile de esteri mai lungi vor avea timpul de înjumătățire mai

mare, astfel că boldenona bază va avea un timp de înjumătățire de câteva ore, iar durata de acțiune pentru cipionatul de boldenon de cateva săptămâni.

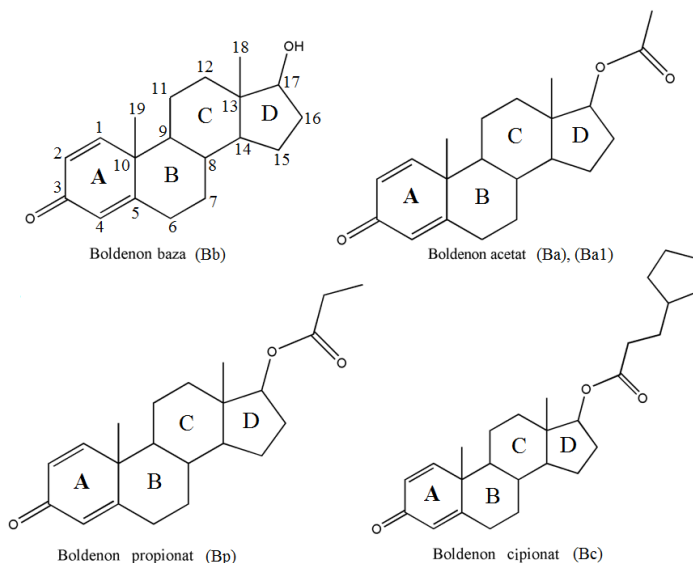


Figura 2.1: Structura chimică a compușilor pe bază de boldenon studiați

Cele mai bune monocristale ale compușilor au fost obținute folosind următorii solvenți sau amestec de solvenți: Bb în acetonitril, Ba în tetrahidrofuran, Ba1 în metil terț-butil eter, Bp în amestec metanol-apă raport 8:2 și Bc în 2-propanol.

Analiza structurilor cristaline

Au fost rezolvate structurile cristaline pentru următorii compuși chimici din clasa boldenonului: baza de boldenon, boldenon acetat, boldenon propionat și boldenon cipionat care sunt prezentați în Fig 2.2.

Boldenona bază, Bb are unitatea asimetrică formată din două molecule de boldenonă, în timp ce unitățile asimetrică pentru Ba, Ba1, Bp și Bc sunt constituite dintr-o singură moleculă (Fig. 2.2).

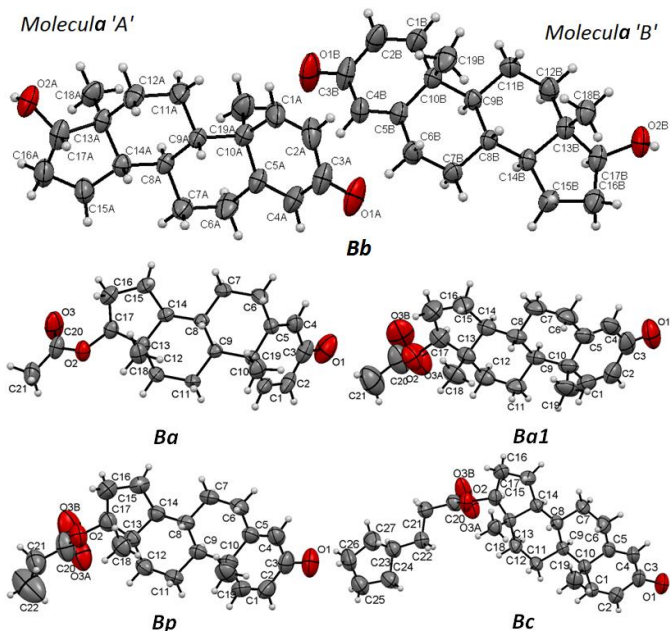


Figura 2.2: Perspectivile moleculare prezentate în stil ORTEP cu atomii desenați ca elipsoizi termici: Bb-boldenon bază; Ba-boldenon acetat; Ba1-boldenon acetat (polimorf); Bc-boldenon cipionat

Pentru toate structurile cristaline studiate, comparațiile dintre difractogramele simulate din monocristale și cele experimentale obținute prin difracție cu raze X pe pulberi arată o potrivire bună, ceea ce reprezintă un indiciu că monocristalele studiate sunt reprezentative pentru pulberile din care au fost obținute. În Fig. 2.3 exemplificăm acestea pentru una din structuri (Ba).

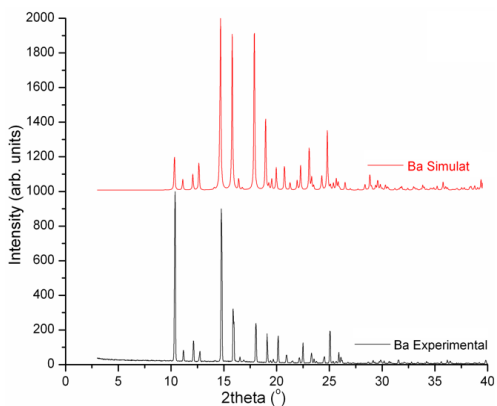


Fig 2.3: Comparație între difractograma simulată și experimentală a boldenonului acetat

Detaliile cristalografice de bază sunt prezentate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1: Detaliile cristalografice semnificative

Compus	Bb (boldenon bază)	Ba (boldenon acetat)	Bal (boldenon acetat, polimorf)
Formula empirică	$C_{38}H_{52}O_4$	$C_{21}H_{28}O_3$	$C_{21}H_{28}O_3$
Masa moleculară	572.80	328.43	328.43
Temperatura/K	293	293	293
Sistem cristalografic	monoclinic	ortorombic	ortorombic
Grup spațial	$P2_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a/Å	7.08	10.45	31.50
b/Å	18.64	12.00	8.13
c/Å	12.31	14.51	7.32
$\alpha/^\circ$	90	90	90
$\beta/^\circ$	90.15	90	90
$\gamma/^\circ$	90	90	90
Volum/Å ³	1626	1822	1876
Z	2	4	4
ρ_{calc}/cm^3	1.170	1.197	1.163

Compus	Bp (boldenon propionat)	Bc (boldenon cipionat)
Formula empirică	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	C ₂₇ H ₃₈ O ₃
Masa moleculară	342.46	410.57
Temperatura/K	293	293
Sistem cristalografic	monoclinic	ortorombic
Grup spațial	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	7.39	7.62
b/Å	8.23	15.92
c/Å	16.39	19.59
α/°	90	90
β/°	102.09	90
γ/°	90	90
Volum/Å ³	975	2380
Z	2	4

În cadrul descrierii structurilor cristaline au fost evidențiate împachetarile, ansamblurile supramoleculare și sintoanele care rezultă pe baza legăturilor intermoleculare O-H...O, C-H...H-C, C-H...C și C-H...O pentru structurile de boldenon analizate (Bb, Ba, Ba1, Bp, Bc). Ca exemplificare, prezentăm în Fig. 2.4 interacțiunile intermoleculare în acetatul de boldenon, Ba.

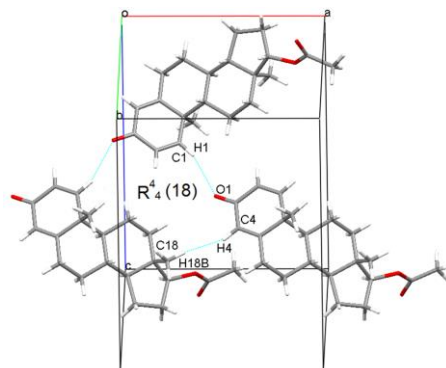


Fig. 2.4: Interacțiunile intermoleculare în acetatul de boldenon Ba, văzute după axa *ob*
Structura cristalină a acetatului de boldenon, Ba există ca un aranjament bazat pe interacțiuni C-H...O și C-H...H-C construind motive R⁴₄(18) în care sunt implicate trei molecule de acetat de boldenon (Fig. 2.4). Interacțiunile C-H...O se formează între oxigenul O1 al grupării carbonil și carbonul C1 al inelului A.

Evaluarea energiilor de rețea

Energile rețelelor cristaline au fost calculate folosind aproximarea clasică atom-atom Coulomb–London–Pauli implementată în programul CLP. Energia totală de rețea și contribuțiile partiționate sunt prezentate în tabelul 2.2. Din acest tabel se poate observa că termenul de dispersie domină în toate structurile, valoarea cea mai mare (-161 kJ/mol), fiind calculată în Bc datorită faptului că pentru moleculele mari termenul de dispersie tinde să fie semnificativ mai mare. Polimorful acetatului de boldenon are o structură cristalină ușor mai puțin stabilă din punct de vedere energetic (-144,1 kJ/mol pentru Ba1) în raport cu compusul de pornire (-147,1 kJ/mol pentru Ba). Energia coulombiană este mai mare în valoare absolută în esterii mai scurți, astfel încât Bb care nu are un ester atașat are cea mai mare valoare (-40,3 kJ/mol), datorită legăturilor clasice de hidrogen O-H...O, care sunt mai puternice decât legăturile C-H...O din celelalte structuri.

Tabelul 2.2 Energiile de rețea CLP

Structura	E_{coul} (kJ/mol)	E_{pot} (kJ/mol)	E_{disp} (kJ/mol)	E_{atr} (kJ/mol)	E_{rep} (kJ/mol)	E_{tot} (kJ/mol)
Bb	-40.3	-42.4	-123.6	-206.3	50.4	-155.9
Ba	-30.2	-48.6	-136.1	-214.9	67.8	-147.1
Ba1	-21.3	-45.7	-121.0	-188.0	43.9	-144.1
Bp	-21.3	-43.6	-124.8	-189.7	46.2	-144.1
Bc	-20.1	-54.9	-161.0	-236.0	65.2	-170.8

E_{coul} : termenul Culombian; E_{pot} : polarizare; E_{disp} : dispersie; E_{atr} : termenul de atracție (suma termenilor Culombian, polarizare, dispersie); E_{rep} : repulsie; E_{tot} : energia totală de rețea CLP

Rezultatele analizei conformaționale

În toți compușii studiați, inelul A adoptă o conformație planară, inelele B și C prezintă conformație de scaun, în timp ce inelele D există ca o conformație de plic 13β distorsionată în moleculele Bb și conformație de plic puțin distorsionat în Ba, Ba1, Bp, Bc. Abaterile inelelor de la simetria ideală sunt definite de parametrii de asimetrie (ΔC_1 , ΔC_2) care măsoară gradul de deplasare de la conformația ideală iar valoarea unghiului maxim de torsiune este de aproximativ 47° . Rezultatele pentru parametrii de asimetrie sunt sintetizate în tabelul 2.3 și 2.4.

Tabelul 2.3: Parametrii de asimetrie calculați

Structura	Inel B	Inel C	Inel D
Bb	Molecula A: $\Delta C_s(C5A-C8A)=1.82$	Molecula A: $\Delta C_s(C9A-C13A)=4.88$	Molecula A: $\Delta C_2(C13A-C14A)=9.92$ $\Delta C_s(C13A)=10$
	Molecula B: $C5B-C8B)=1.24$	Molecula B: $C9B-C13B)=3.77$	Molecula B: $\Delta C_2(C13B-C14B)=12.83$ $(C13B)=8.61$
Ba	$\Delta C_s(C5-C8)=0.709$	$\Delta C_s(C9-C13)=3.214$	$\Delta C_2(C13-C14)=21.87$ $\Delta C_s(C13)=1.96$
Ba1	$\Delta C_s(C5-C8)=3.47$	$\Delta C_s(C9-C13)=4.77$	$\Delta C_2(C13-C14)=15.69$ $\Delta C_s(C13)=6.72$
Bp	$\Delta C_s(C5-C8)=2.73$	$\Delta C_s(C9-C13)=2.25$	$\Delta C_2(C13-C14)=19.3$ $\Delta C_s(C13)=4.1$
Bc	$\Delta C_s(C5-C8)=2.86$	$\Delta C_s(C9-C13)=3.43$	$\Delta C_2(C13-C14)=14.28$ $\Delta C_s(C13)=7.26$

Tabelul 2.4: Unghiul de pseudorotație, P și unghiul maximum de torsiune τ_m (°)

Structura	Bb (Mol A)	Bb (Mol B)	Ba	Ba1	Bp	Bc
P	7.68	9.64	15.75	11.2	14.57	10.8
τ_m	47.32	47.81	49.45	48.42	49.38	47.59

Analiza fingerprint și Hirshfeld

Contribuțiile dominante ale contactelor H...H, C...H și O... H (tabelul 2.5) indică faptul că interacțiunile van der Waals și legaaturile de hidrogen guvernează împachetarea cristalelor. Au fost generate suprafețele Hirshfeld și fingerprint pentru toate structurile dar va fi exemplificat doar pentru boldenon acetat, Ba.

Tabelul 2.5: Contribuțiile a diferite interacțiuni la suprafețele Hirshfeld

Structura	O...H/H...O	C...H/H...C	H...H
Molecula A din Bb	17.9%	7.4%	74.7%
Molecula B din Bb	18.3%	7.8%	73.7%
Ba	23.2%	8.4%	68.4%
Ba1	25.6%	3.9%	69.9%
Bp	23.8%	4.6%	70.7%
Bc	17.8%	5.6%	76.6%

În Fig. 2.5 săgeata 1 indică interacțiunea C1-H1...H4-C4 iar 2 și 3 reprezintă interacțiunea C1-H1...O1, donorul și acceptorul fiind alternativ în interiorul și în afara suprafeței Hirshfeld.

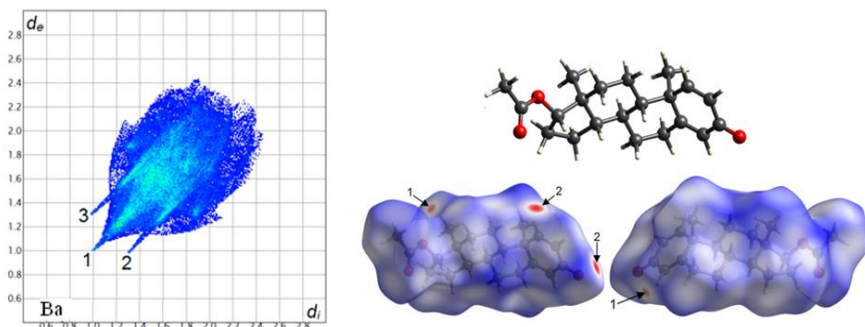


Figura 2.5: Suprafața Hirshfeld și graficul fingerprint pentru Ba indicând contactele intermoleculare notate astfel: H...H (1), O...H (2), H...O (3)

Trenbolon și esteri ai trenbolonului

Trenbolonul (Fig. 2.6) este un compus, derivat din grupa nandrolonei care diferă de nandrolonă prin adăugarea unei legături duble între C10-C9 și C11-12. Sunt disponibile mai multe forme esterificate din trenbolon, inclusiv acetat de trenbolon, trenbolon

hexahidrobenzilcarbonat (parabolan), ambele forme au avut o utilizare clinică și veterinară [22] și trenbolon enantat, care este dedicat pentru sportivi [22] și în scop științific [29]. Din cadrul compușilor pe bază de trenbolon (Fig. 2.7), s-a determinat structura cristalină a trenbolonului acetat și hexahidrobenzilcarbonat din difracție de raze X pe monocristale și structura cristalină pentru trenbolon enantat din pulberi [30]. Analiza cantitativă a interacțiunilor intermoleculare a fost făcută prin analiza Hirshfeld, iar energiile de rețea au fost evaluate în aproximarea Coulomb-London-Pauli. Toate calculele pentru trenbolon bază au fost efectuate pe fișierul CIF deus în CSD [31].

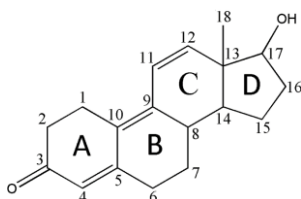


Figura 2.6: Schema structurală a trenbolonei, prezentând sistemul de notare a inelelor

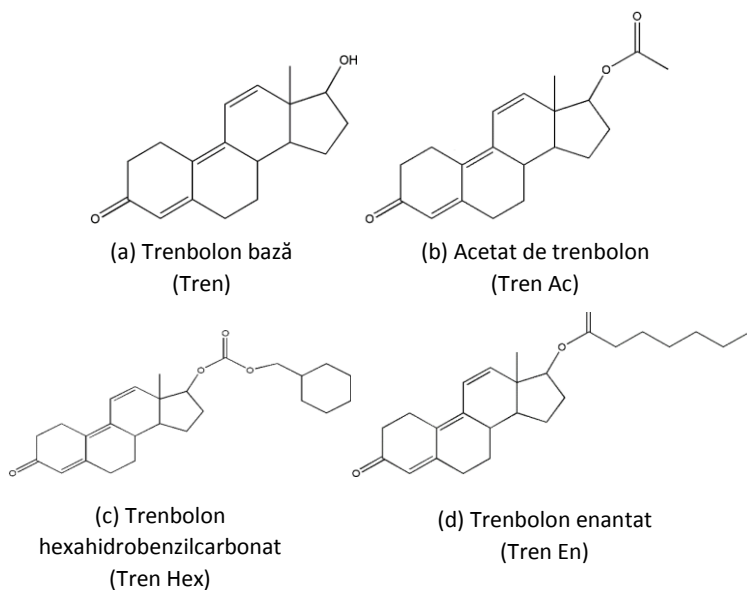


Figura 2.7: Schemele structurale a compușilor investigați pe bază de trenbolon

Comparațiile dintre graficele de difracție de raze X pe pulberi și simulate sunt prezentate în Fig. 2.8 indicând un bun acord între ele, o bună puritate și omogenitate structurală.

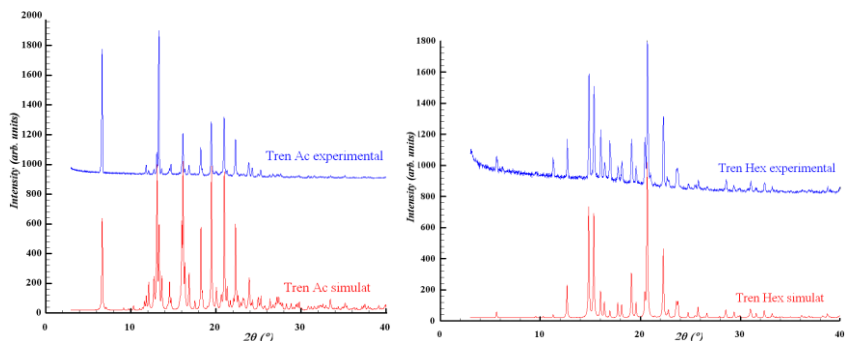


Figura 2.8: Difractograme de raze X simulate și experimentale: Tren Ac și Tren Hex

Determinarea structurii cristaline a enantului de trenbolon prin difracție de raze X pe pulberi

Deoarece nu s-a reușit să se obțină monocristale pentru trenbolonul enantat, s-a folosit metoda de rezolvare a structurii cristaline din pulberi folosind metoda descrisă la capitolul 1. Rezultatele sunt sintetizate în tabelul 2.6 iar potrivirea dintre difractograma calculată și experimentală în Fig. 2.9.

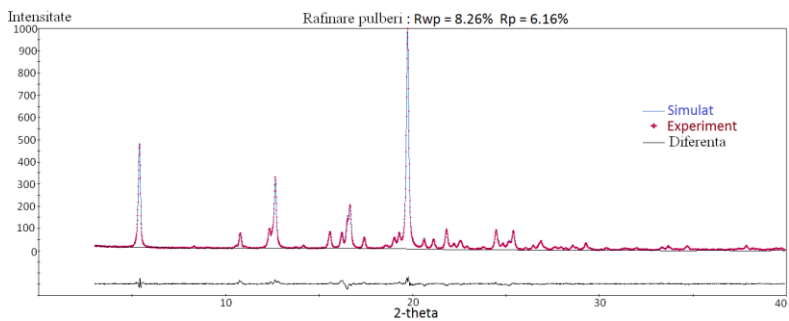


Figura 2.9: Difractograma simulată și cea experimentală în urma rafinării Rietveld

Tabelul 2.6: Parametrii enantatului de trenbolon din difracție de raze X pe pulberi

Formula chimică	C ₂₅ H ₃₄ O ₃
Masa moleculară (g/mol)	360.53
Sistemul cristalografic	monoclinic
Grupul spațial	P2 ₁ (4)
Z	2
a (Å)	9.74
b (Å)	13.97
c (Å)	16.38
β (°)	90.42
V (Å ³)	2229
R _{wp} (%)	8.26
ρ _{calc} g/cm ³	1.137

Descrierile structurilor cristaline

Informațiile cristalografice de bază a structurilor cristaline sunt prezentate în tabelul 2.7.

Tabelul 2.7: Datele cristalografice pentru monocristale (Tren Hex și Tren Ac)

Structura	Tren Hex	Tren Ac
Formula empirică	C ₂₆ H ₃₂ O ₄	C ₂₀ H ₂₄ O ₃
Masa moleculară	408.51	312.39
Temperatura/K	293	293
Sistem cristalografic	monoclinic	monoclinic
Grup spațial	P2 ₁	P2 ₁
a/Å	9.37	9.36
b/Å	7.79	13.97
c/Å	15.86	26.66
α/°	90	90
β/°	98.94	95.43
γ/°	90	90
Volum/Å ³	1145	3474
Z	2	8
ρ _{calc} g/cm ³	1.184	1.195

S-au făcut descrierile structurilor cristaline pentru patru compuși pe bază de trenbolon dar vom descrie în acest rezumat doar structura cristalină pentru trenbolon acetat.

Acetatul de trenbolon prezintă o unitate asimetrică destul de neobișnuită, care constă din patru molecule independente A, B, C, D (Fig. 2.9a) și opt în celula elementară (Fig. 2.9b). Cele opt molecule sunt legate două câte două printr-o axă de îsurubare de ordin 2, având aceeași notație. Structura cristalină este stabilizată prin legături C-H ...O și C-H ... π. Interacțiunile C-H ... O sunt următoarele: C2B-H...O1A, C16-H...O3B,

C2C-H...O1D, C16A-H...O1B, C16D-H...O1C, C1D-H...O3D, C16D-H...O1C, în timp ce interacțiunile CH ... π sunt: C2B-H...C11A și C2C-H...C11D. Prin sufixul A, B, C, D sunt specificate moleculele din care fac parte atomii respectivi (Fig. 2.9b). Suprapunând cele patru molecule din unitatea asimetrică, se observă că perechile A-D și B-C sunt foarte similare din punct de vedere geometric.

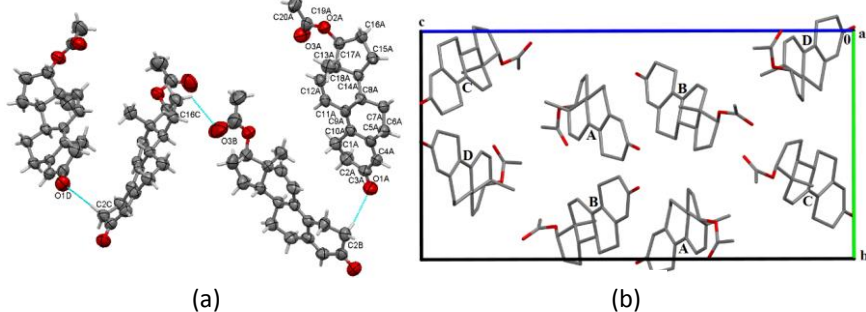


Figura 2.9: Unitatea asimetrică a acetatului de trenbolon (a); Dispunerea moleculară a acetatului de trenbolon în celula elementară (b)

Analiza suprafețelor Hirshfeld și fingerprint

Suprafețele Hirshfeld și interacțiunile intermoleculare au fost calculate pentru toți compușii studiați: trenbolon bază, trenbolon acetat (pentru cele patru molecule din unitatea asimetrica), trenbolon hexahidrobenzilcarbonat și trenbolon enantat dar sunt prezentate în cele ce urmează doar pentru trenbolon enantat (tabelul 2.8 și Fig. 2.10).

Tabelul 2.8: Contactele intermoleculare mai scurte decât suma razelor van der Waals

Molecula	Contactul	d(C-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(D-H...A) (°)
Tren En Molecula A	C2B-H2BB...O1A	0.97	2.545	3.384	144.75
	C2B-H2BA...C11A	0.97	2.856	3.722	149.23
	C11B-H11B...O3A	0.93	2.696	3.595	162.88
	C16A-H16B...O1B	0.97	2.583	3.443	147.83
Tren En Molecula B	C2B-H2BB...O1A	0.97	2.545	3.384	144.75
	C2B-H2BA...C11A	0.97	2.856	3.722	149.23
	C11B-H11B...O3A	0.93	2.696	3.595	162.88
	C16A-H16B...O1B	0.97	2.583	3.443	147.83

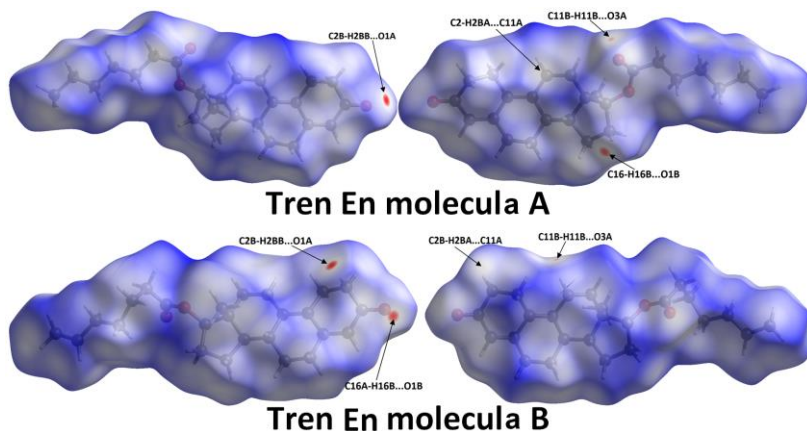


Figura 2.10: Suprafețele Hirshfeld pentru Tren En

Analiza energiilor rețelelor cristaline

Energiile de rețea totală și partiționate au fost calculate în aproximarea atom-atom, Coulomb-London-Pauli și sunt prezentate în tabelul 2.9. Se observă faptul că esterii lungi au energii de rețea mai mici, rezultând o stabilitate structurală mai mare. Componenta Coulombiană este mai importantă în Tren deoarece acest cristal prezintă comparativ cu celelalte structuri legături puternice de hidrogen. O caracteristică comună este valoarea dominantă a componenteii de dispersie.

Tabelul 2.9: Energiile de rețea CLP

Structura	E_{coul} (kJ/mol)	E_{pol} (kJ/mol)	E_{disp} (kJ/mol)	E_{atr} (kJ/mol)	E_{rep} (kJ/mol)	E_{tot} (kJ/mol)
Tren	-40.0	-38.8	-130.0	-208.8	59.8	-149.1
Tren Ac	-25.7	-44.2	-129.7	-199.6	51.4	-148.2
Tren Hex	-10.3	-48.8	-163.6	-222.7	59.9	-162.8
Tren En	-24.6	-52.9	-158.7	-236.2	55.8	-180.7

E_{coul} : Coulombian; E_{pol} : de polarizare; E_{disp} : de dispersie; E_{atr} : de atracție (suma termenilor Coulombian, polarizare, dispersie); E_{rep} : de repulsie; E_{tot} : energia totală de rețea CLP

Graficele 2D fingerprint au fost generate și analizate pentru toate structurile dar în cele ce urmează sunt prezentate doar pentru trenbolon și trenbolon hexahidrobenzilcarbonat (Fig. 2.11). Au fost evaluate graficele fingerprint, care evidențiază contactele intermoleculare și evaluează cantitativ contribuția procentuală pentru diferite tipuri de interacțiuni. Rezultatele sunt sintetizate în tabelul 2.10

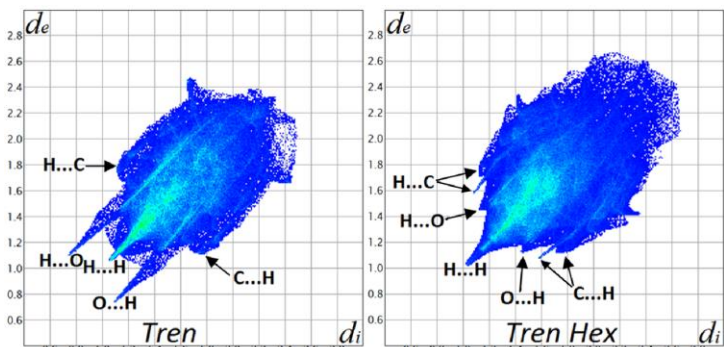


Figura 2.11: Graficele particulare fingerprint pentru trenolon și trenolon hexahidrobenzilcarbonat.

Tabelul 2.10. Contribuții (%) la suprafața Hirshfeld pentru diferite contacte

Structura	H...H	O...H/H...O	C...H/H...C	C...O/O...C	O...O	C...C
Tren	71.4	19.5	8.2	-	-	0.8
Molecula A, Tren Ac	70.1	19.7	9.4	0.3	-	0.5
Molecula B, Tren Ac	70.0	20.9	9.0	0.1	0.1	-
Molecula C, Tren Ac	68.0	23.0	8.9	0.1	-	-
Molecula D, Tren Ac	70.2	19.0	10.1	0.2	0.1	0.4
Tren Hex	66.4	19.7	13.8	0.1	-	-
Molecula A, Tren En	76.0	16.4	6.8	0.4	-	0.4
Molecula B, Tren En	78.1	13.8	8.1	-	-	-

Analiza conformațională

Pentru toate moleculele studiate, inelele D cu cinci membrii pot să fie approximate ca și conformații de plic 13β distorsionat, în timp ce geometriile pentru inele A, B, C cu șase membrii diferă de la o structură la alta. Analiza conformațională pentru inelele cu șase carboni (A, B și C) și de cinci (D) a fost făcută calculând ΔC_s , ΔC_2 , P și τ_m pentru a evidenția deformarea acestora față de configurația ideală și sunt prezentate în tabelul 2.11, notațiile atomilor fiind după Fig. 2.6. Cele mai puțin deformate inele se găsesc în Tren Hex, inelul A fiind aproape plan și într-o măsură mai mică în structura Tren.

Tabelul 2.11: Parametrii conformaționali care descriu inelele

Structura	Inel A ΔC_s (C1-C4)	Inel B ΔC_s (C7-C10)	Inel C ΔC_s (C11-C14)	Inel D		Inel D	
				ΔC_s (C13)	ΔC_2 (C16)	P	τ_m
Tren	24.66	0.36	1.57	7.57	13.69	10.58	47.78
Tren Ac-Mol A	17.21	12.31	8.04	14.48	6.07	4.28	49.60
Tren Ac-Mol B	18.63	9.81	9.93	10.05	10.21	7.76	47.14
Tren Ac-Mol C	18.45	13.19	11.90	2.28	20.55	15.75	47.39
Tren Ac-Mol D	17.27	13.26	5.47	15.59	4.36	2.95	49.39
Tren Hex	2.70	4.08	2.94	7.10	14.77	11.02	48.48
Tren En-Mol A	17.07	14.38	6.79	14.43	6.24	4.30	49.71

Conformația în inelele D, evaluat prin pseudorotație și unghiul maxim de torsiune (tabelul 2.10) arată că valorile τ_m sunt destul de apropiate de valoarea comună de 47° găsită în inelele D a unor compuși din aceeași familie [32].

Drostanolon propionat și polimorfii acestuia

Propionatul de drostanolonă (2-metil-4,5a-dihidrotosteronă 17-propionat), cunoscut cu denumirea de masteron (Fig. 2.11b), este un steroid, derivat din dihidrotosteron (Fig. 2.11a) [25, 27]. Acest agent acționează în același mod ca orice steroid anabolic, fiind un agonist al receptorului androgenic [22]. Din punct de vedere medical, a fost utilizat în tratamentul cancerului de sân [25]. În continuare vom aborda trei polimorfii ai drostanolonului propionat [33].

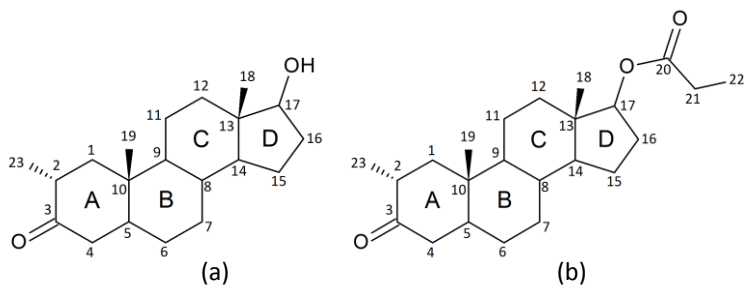


Figura 2.11: Configurația chimică a drostanolonului (a) și a propionatului de drostanolonă (b) prezentând sistemul de notație ai atomilor.

Structurile cristaline pentru drostanolon propionat și descrierea acestora

Monocristale adecvate, în formă de ace pentru experimente cu raze X au fost obținute pentru polimorful numit Drost 2 în soluție de etanol prin metoda evaporării lente și cristale asemănătoare unor plăci în soluție de acetonă pentru polimorful numit Drost 3. Nu s-au obținut monocristale bune pentru compusul inițial (polimorful Drost 1) și de aceea structura s-a determinat din pulberi.

Configurațiile chimice ale drostanolonei și ale propionatului de drostanolonă sunt prezentate în Fig. 2.11. Pentru Drost 3 există două molecule în unitatea asimetrică (notate cu molecula A și molecula B). Cele mai importante date cristalografice sunt descrise în tabelul 2.12.

Tabelul 2.12: Datele cristalografice ale monocristalelor.

Structura	Drost 2 (Etanol)	Drost 3 (Acetonă)
Formula empirică	$C_{23}H_{36}O_3$	$C_{23}H_{36}O_3$
Masa moleculară	360.52	360.52
Temperatura/K	293	293
Sistem cristalografic	monoclinic	monoclinic
Grup spațial	$P2_1$	I2
a/Å	11.23	11.87
b/Å	7.43	7.42
c/Å	12.50	48.63
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	93.64	96.66
$\gamma/^\circ$	90	90
Volum/Å ³	1042	4260
Z	2	8
$\rho_{calc}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.149	1.124

Descrierile structurilor cristaline în care s-a abordat împachetarea moleculelor în celula elementară, legăturile de hidrogen și alte contacte intermoleculare a fost făcută pentru toți polimorfii dar noi prezentăm în continuare doar polimorful Drost2.

Celula elementară a polimorfului Drost 2 conține două molecule legate printr-o axă de înșurubare de ordin doi legate de un contact C5-H ... H-C12, format între carbonul C5, care aparține inelelor A și B, cât și carbonului C12 al inelului C. Ansamblul supramolecular este extins în continuare prin translații și formează un aranjament paralel cu direcția **ob**. În același timp, de-a lungul axei **oc**, se formează un aranjament infinit de molecule, care sunt legate între oxigenul carbonil O3 și gruparea metil C19 prin legătura de hidrogen C19-H...O3, așa cum se arată în Fig. 2.12.

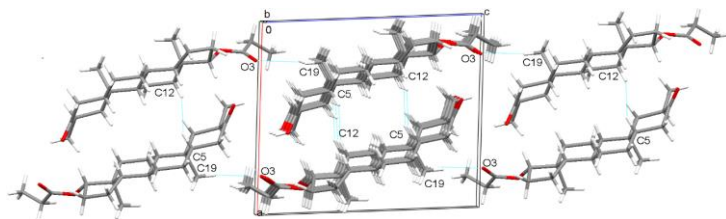


Figura 2.12: Schema de împachetare a moleculelor Drost 2

Determinarea structurii cristaline a polimerului Drost 1 din pulberi cristaline s-a realizat prin metodele descrise la capitolul 1.

Datele cristalografice și potrivirea finală între difractograma calculată și măsurată arată un acord bun, cu $R_{wp}=5,65\%$ (tabelul 2.13 și Fig. 2.13).

Tabelul 2.13: Datele cristalografice ale polimerului Drost 1

Formula chimică	$C_{23}H_{36}O_3$
Masa molară (g/mol)	360.53
Sistem cristalografic	ortorombic
Grup spațial	$P 2_1 2_1 2_1 (19)$
Z	4
a (Å)	27.25
b (Å)	12.07
c (Å)	6.41
V (Å ³)	2111
R_{wp} (%)	5.64

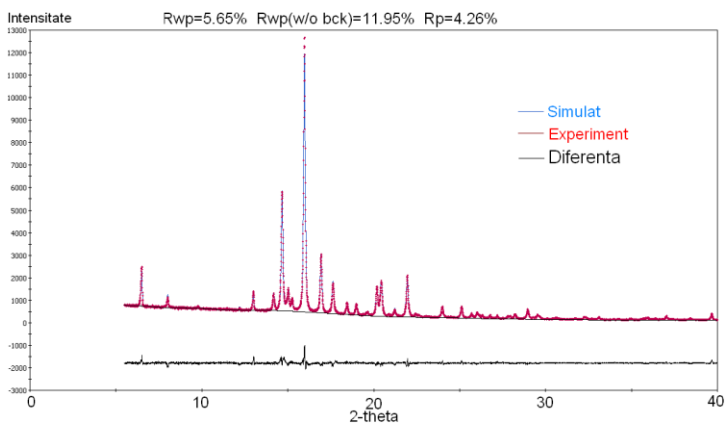


Figura 2.13: Potrivirea dintre difractograma experimentală și calculată

Analiza suprafețelor Hirshfeld și a graficelor fingerprint

Vederile frontale și cele din spate ale suprafețelor tridimensionale Hirshfeld au fost generate pentru toate structurile de proporțat de drostanolonă dar vom prezenta doar pentru polimorful Drost 2. Fig. 2.14 prezintă vederea frontală ale suprafeței Hirshfeld, respectiv, vederea din spate ale polimorfului Drost 2 și interacțiunile intermoleculare mai mici decât suma razelor van der Waals prezentate ca săgeți. Fiecare număr ilustrat pe suprafața Hirshfeld are geometria interacțiunii detaliată în tabelul 2.14.

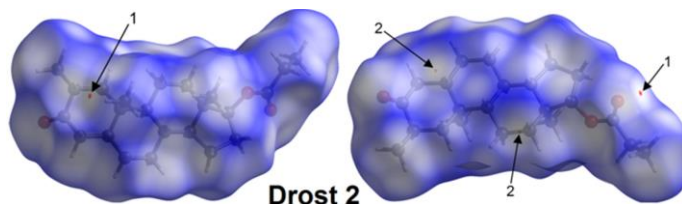


Figura 2.14: Suprafețele Hirshfeld pentru Drost 2 care prezintă interacțiunile mai scurte decât razele van der Waals cu contactele menționate în tabelul 3.

Tabelul 2.14: Contactele intermoleculare mai scurte decât suma razelor van der Waals (Å).

Structura	Contactul	d(C-H)	d(H...A)	d(D...A)
Drost 2	C19-H19B...O3	0.96	2.687	3.622
	C12-H12A...H5-C5	0.97/ 0.98	2.341	4.047

Descompunerea graficelor fingerprint arată că în toate cele trei cristale, interacțiunile H...H au o participare mai mare în raport cu celelalte contacte, interacțiunile O...H/H...O reprezintă locul doi ca participare iar contactele C...H/H...C devin mult mai puțin semnificative. Contribuțiile procentuale la suprafețele Hirshfeld pentru cristalele studiate sunt reprezentate în tabelul 2.14.

Tabelul 2.14: Contribuția la suprafața Hirshfeld pentru diferite interacțiuni.

Structura	H...H	O...H/H...O	C...H/H...C	C...O/O...C	O...O	C...C
Drost 1	83.2%	16.0%	0.5%	0.3%	-	-
Drost 2	83.3%	14.6%	0.9%	0.5%	0.8%	-
Drost 3 Mol. A	83.4%	14.3%	1.1%	0.6%	0.6%	-
Drost 3 Mol. B	82.0%	16.7%	0.5%	0.5%	0.2%	0.1%

Procentul mare de inter-contacte H...H, O...H și C...H indică faptul că structurile se bazează pe interacțiuni slabe van der Walls, care asigură împachetarea cristalelor [34].

Evaluarea energiilor de rețea prin metoda Coulomb-London-Pauli

Prin metoda CLP, care se bazează pe potențialele atom-atom, s-a arătat că formarea a doi polimorfi de propionat de drostanolon a dus la structuri care prezintă energii similare fiind prezentate în tabelul 2.15a (-156,3 kJ/mol în Drost 1; -159,2 kJ/mol în Drost 2 și -151,6 kJ/mol în Drost 3, respectiv). De asemenea, tabelul 2.14a arată ponderea diferitelor energii din componența energiei de rețea.

Tabelul 2.15a. Energiile CLP (kJ/mol): (E_{coul} -Culombiană, E_{pol} -polarizare, E_{disp} -dispersie, E_{att} -atracție (suma termenilor Culombian, polarizare de dispersie), E_{rep} -repulsie) și E_{latt} -energia totală)

Structura	E_{coul}	E_{pol}	E_{disp}	E_{att}	E_{rep}	E_{latt}
Drost 1	-16.0	-54.1	-130.4	-200.5	44.2	-156.3
Drost 2	-10.3	-56.5	-139.4	-206.2	48.7	-159.2
Drost 3	-13.0	-55.2	-134.7	-202.9	51.4	-151.6

Valorile energiei CLP de dispersie și totale au fost comparate cu rezultatele obținute pe baza metodei DFT (tabelul 2.15b) și se constată o concordanță rezonabilă (a se vedea comparația între tabelul 2.15a și 2.15b pentru E_{disp} și E_{latt})

Tabelul 2.15b: Energiile DFT de rețea și de dispersie (kJ/mol)

Structura	$E_{\text{disp}}(N^{\infty})$	$E_{\text{latt}}(N^{\infty})$
Drost 1	-125.9	-142.6
Drost 2	-138.3	-151.7
Drost 3	-119.7	-137.7

Ambele metode sugerează că principalele forțe atractive, care mențin structurile cristaline împreună sunt efectele de dispersie.

Analiza conformațională

Inelele A, B și C ale scheletelor de steroizi s-au găsit că adoptă conformație de scaun, în timp ce inelele D adoptă o conformație de plic C13 în toate cele trei structuri. Deformările inelelor a fost descrisă de parametrul de asimetrie ΔC_s [21]. Valorile calculate arată că geometria inelelor A, B și C pentru toți polimorfii sunt apropiate de configurația ideală de scaun (tabelul 2.16). Parametrul de torsiune maximă, τ_m (tabelul 2.17), s-a dovedit a fi relativ constant și aproape de 47° , ceea ce este o valoare comună găsită în toate inelele D pentru astfel de compuși [35].

Tablul 2.16: Valorile parametrilor de asimetrie în polimorfii studiați.

	Planele de oglindire	Drost 1	Drost 2	Drost 3-Mol A	Drost 3-Mol B
Inel A	ΔC_s (C3-C10)	1.22	2.72	0.69	2.43
	ΔC_s (C4-C1)	1.12	0.90	2.93	2.51
	ΔC_s (C5-C2)	1.27	1.85	3.41	4.49
	Media ΔC_s	1.20	1.82	2.34	3.14
Inel B	ΔC_s (C5-C8)	1.46	2.67	3.43	2.28
	ΔC_s (C6-C9)	4.50	3.37	0.30	4.33
	ΔC_s (C7-C10)	3.73	0.75	3.14	6.13
	Media ΔC_s	3.23	2.27	2.29	4.24
Inel C	ΔC_s (C9-C13)	3.49	2.00	2.26	2.35
	ΔC_s (C8-C12)	4.21	8.62	6.94	3.49
	ΔC_s (C14-C11)	0.84	6.86	8.79	5.62
	Media ΔC_s	2.85	5.83	5.99	3.82

Tabelul 2.17: Unghiurile de pseudorotație și de torsiune maximă în inelele D (°)

Structura	Drost 1	Drost 2	Drost 3	
			Mol. A	Mol. B
P	7.23	11.19	10.7	6.95
τ_m	46.26	46.94	46.72	46.86

3. Analiza structurală a ostarinei și andarinei, compuși din clasa modulatorilor selectivi ai receptorilor androgeni (SARMs)

Aril-propionamidele precum ostarina și andarina (Fig. 3.1) sunt compuși chimici sintetizați relativ recent și aparțin clasei modulatorilor selectivi ai receptorilor androgeni (SARMs). Aceștia acționează în organism prin mecanisme similare cu cele ale steroizilor anabolic-androgeni, și anume: au capacitatea de a se atașa la receptorii androgeni, inițiind astfel anabolismul proteinelor în țesutul muscular și osos [36, 37]. SARMs au fost, de asemenea, produși în efortul de a trata diferite boli care duc la pierderea de țesut muscular din cauza catabolismului cauzat de afecțiuni precum cancerul. Compușii au fost caracterizați prin metode cristalografice (difracție pe monocristale și difracție de raze X pe pulberi), analiză termică (DTA, TGA), metode spectroscopice (FT-IR), analiză de suprafață Hirshfeld și calculul energiei în rețea prin CLP [38].

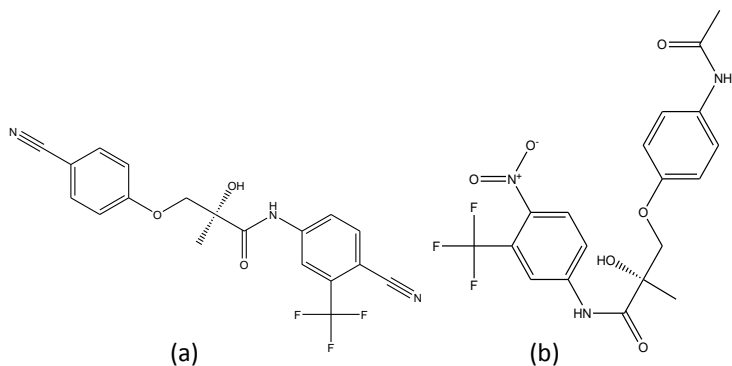


Figura. 3.1: Schemele structurale ale compușilor studiați: (a) ostarina, (b) andarina

Prepararea polimorfului de ostarină Os-P1

Pentru ostarină (Os) și andarină (AND), structura cristalină a fost rezolvată din difracție de raze X pe monocristale iar polimorful ostarinei Os-P1 din difracție de raze X pe pulberi. Informații suplimentare au fost obținute prin analiza FT-IR și măsuratori termice. Polimorful a fost obținut prin două metode: (a) prin recristalizare în amestec etanol:apă (1:5), încălzit la 40° C timp de 24 de ore urmat de răcire lentă la temperatura camerei; (b) prin încălzirea pulberii de ostarină la temperatura de 125° C urmată de răcire lentă la temperatura camerei. Ambele metode au dat același polimorf.

Analize spectroscopice (FT-IR) și termice (DTA/TGA)

Configurațiile unităților asimetrice rezultate prin difracția de raze X pentru Os, AND și Os-P1 sunt prezentate în Fig. 3.2 unde se observă grupările funcționale specifice și au fost puse în evidență prin FTIR.

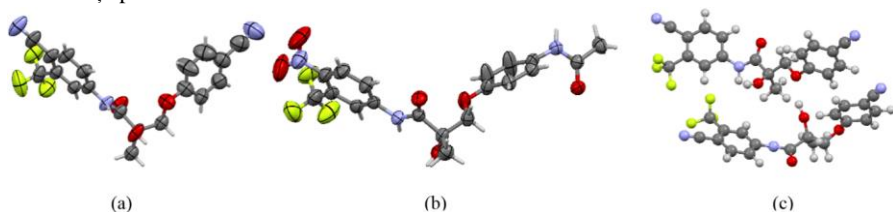


Figura 3.2: Vedere moleculară pentru ostarină (a), andarină (b), Os-P1 (c) prezentând cele două molecule care formează unitatea asimetrică.

Spectrele vibraționale (Fig. 3.3) pentru polimorfii ostarinei Os și Os-P1 fiind foarte similare ne conduc la concluzia că Os-P1 este un polimorf și nu o altă formă solidă deoarece nu apar benzi suplimentare ci doar se constată o ușoară deplasare a acestora.

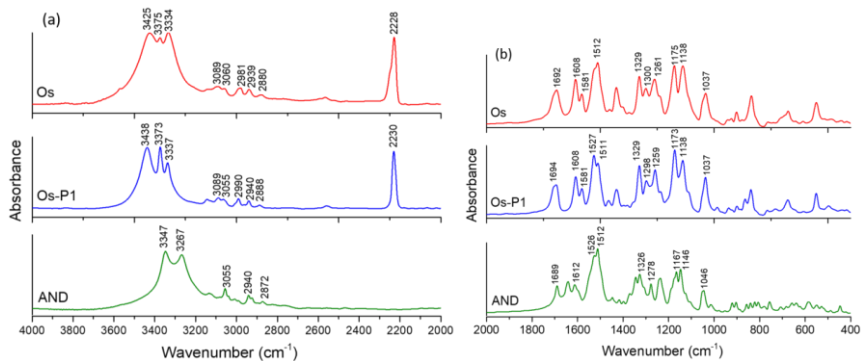


Figura 3.3: Spectrele FT-IR ale Os, Os-P1 și AND

Polimorul Os-P1 care a fost obținut prin încălzire până la 120° C arată o similaritate a curbelor DTA/TGA (Fig. 3.3) cu cele ale compusului de pornire (Os), cu excepția faptului că nu are loc schimbarea fazei la 95.2° C.

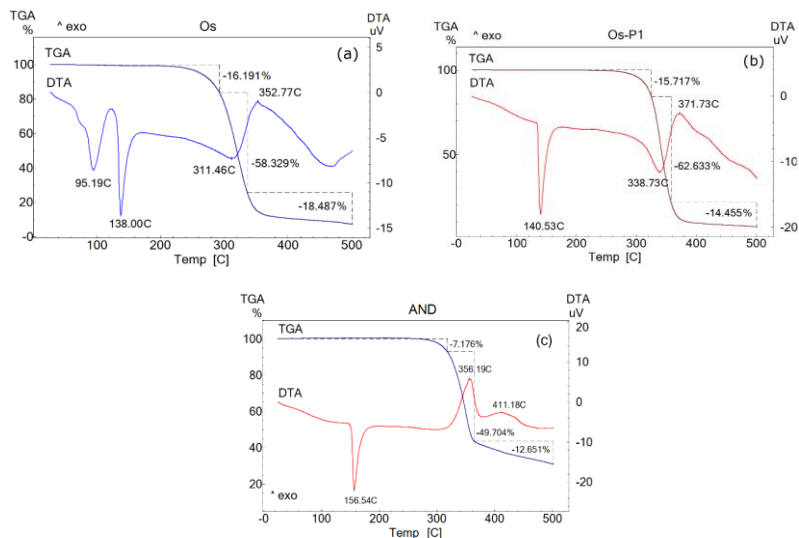


Figura 3.3: Curbele DTA/TGA pentru: (a) Os, (b) Os-P1, (c) AND

Punctul de topire este 140,53° C și descompunerea este în jur de 371° C. Pentru andarină (AND) nu sunt raportate transformări de fază, semnalul endotermic care are loc

în jurul valorii de 156° C reprezintă punctul de topire al compusului și are o valoare mai mare decât a Ostarinei. Descompunerea și degradarea au loc în două etape în jurul valorilor 356° C și respectiv 411° C.

Analiza structurilor cristaline Os și AND rezolvate din monocristale

Datele cristalografice de bază sunt date în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Datele cristalografice de bază ale monocristalelor

Structura	Os (ostarina)	AND (andarina)
Formula empirică	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃	C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₆
Masa moleculară	389.33	441.36
Sistem cristalografic/Grup spațial	Monoclinic, <i>P</i> ₂ ₁	Tetragonal, <i>P</i> ₄ ₂ ₁ ₂
Temperatura/K	293	293
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	12.01, 5.40, 16.13	19.03, 19.03, 10.95
<i>α</i> , <i>β</i> , <i>γ</i> (°)	90, 98.47, 90	90, 90, 90
<i>V</i> (Å ³)	1036	3970
<i>Z</i>	2	8

Stabilitatea moleculară de auto-asamblare a ostarinei (Os) este asigurată de cele două legături de hidrogen O2-H...N3 unde O2 este atomul donator și N3 este acceptor, respectiv N2-H...O3 unde N2 este atomul donator și O3 acceptorul (Fig. 3.4 și tabelul 3.2). Moleculele de ostarină sunt legate prin legături de hidrogen atât de-a lungul direcției axei *oa*, cât și a axelor *ob*, formând o rețea bidimensională în planul *aob* (Fig. 3.4).

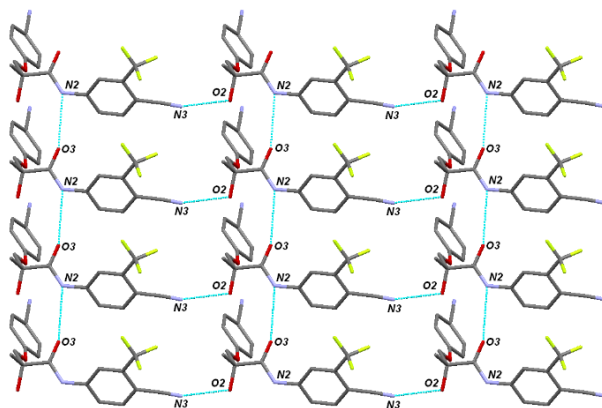


Figura 3.4: Evidențierea legăturilor de hidrogen pentru ostarină în planul *aob*

Tabelul 3.2: Geometria legăturilor de hidrogen pentru ostarină (Å, °)

D-H...A	D-H	H...A	D...A	<(D-H...A)
O2-H...N3	0.820	1.999	2.8169	174.9
N2-H...O3	0.860	2.4301	3.1686	144.31

În cazul structurii de andarină, există două legături de hidrogen, și anume: N1-H...O4, care cuplează perechi de două molecule între ele, aceste perechi sunt la rândul lor legate de alte perechi prin legăturile de hidrogen O3-H...O1. Această conexiune continuă mai departe și în acest fel moleculele sunt interconectate printr-o rețea infinită (Fig. 3.5b și tabelul 3.3). Unitatea structurală supramoleculară pentru andarină este formată din două molecule care se conectează între ele prin legătura de hidrogen N1-H...O4 formând un heterosinton de tip R^2_2 (22) (Fig. 3.5a). Aceste sintoane se conectează între ei prin legături bifurcate O3-H...O1, formând o rețea tridimensională, patru astfel de sintoane interconectate vizualizate de-a lungul direcției *oc* sunt prezentate în Fig. 3.5b.

Tabelul 3.3: Geometria legăturilor de hidrogen pentru andarină (Å, °)

D-H...A	D-H	H...A	D...A	<(D-H...A)
O3-H...O1	0.820	2.091	2.908	174.159
N1-H...O4	0.860	2.115	2.922	156.09

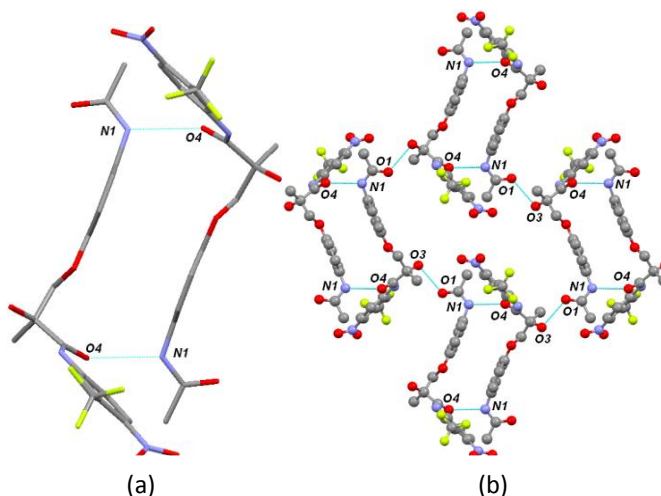


Figura 3.5: Evidențierea heterosintonului R^2_2 (22) pentru andarină (a); Vedere supramoleculară de-a lungul direcției *oc* (b)

Difractogramele pe pulberi și cele simulate din monocristale sunt foarte asemănătoare, ceea ce arată ca monocristalele sunt reprezentative pentru pulberile din care s-au obținut. Împachetarea pe un domeniu extins a ostarinei, care arată un număr mai mare de molecule din cristal, evidențiază faptul că structura cristalină prezintă goluri sub forma unui paralelogram cu unghiul de $98,47^\circ$ (Fig. 3.6).

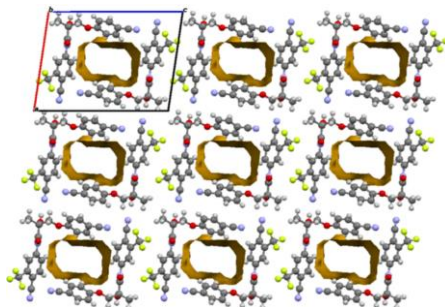


Figura 3.6: Evidențierea golurilor din cristal de-a lungul axei ob în Os

Deoarece nu a fost posibil să se crească cristale adecvate din polimorul ostarinei, Os-P1 pentru experimentul de difracție de raze X pe monocristale, s-a abordat rezolvarea structurii cristaline prin difracția pe pulberi, rezultatele obținute fiind date în tabelul 3.4 iar comparația între difractograma experimentală și calculată în Fig. 3.7.

Tabelul 3.4: Datele cristalografice din pulberi pentru Os-P1

Formula	$C_{23}H_{36}O_3$
Masa molară (g/mol)	389.33
Sistem cristalografic	Monoclinic
Grup spațial	$P2_1$
Z	2
a (Å)	20.23
b (Å)	12.29
c (Å)	7.55Å
β	92.23
R_{wp} (%)	6.93

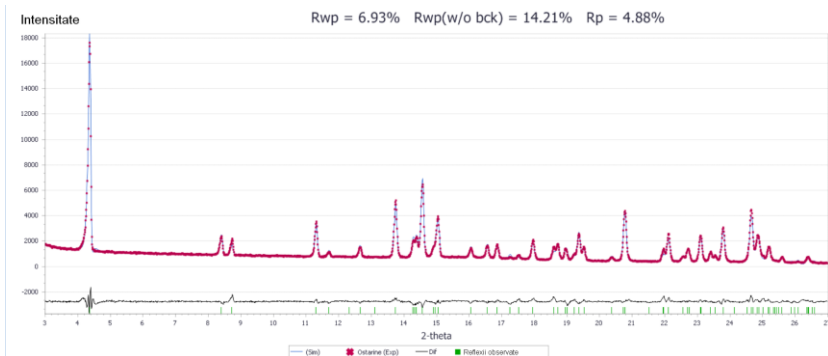


Figura 3.7: Comparația difractogramei experimentale cu cea calculată

Calculul energiei de rețea CLP

Energiile de rețea pentru ostarină, andarină și polimorul ostarinei Os-P1 au fost prezentate în tabelul 3.5. Formarea polimorfului datorită încălzirii a dus la o structură cristalină mai puțin stabilă energetic decât ostarina de pornire, având o energie de rețea de -128.4 kJ/mol în comparație cu proba de pornire (-149.4 kJ/mol).

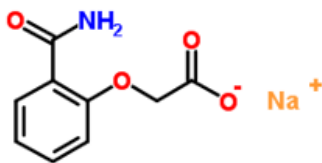
Tabelul 3.5: Energiile CLP (kJ/mol)

Structura	E_{coul}	E_{pol}	E_{disp}	E_{att}	E_{rep}	E_{latt}
Os	-60.7	-48.9	-144.5	-251.1	106.3	-149.4
Os-P1	-13.0	-56.8	-180.1	-249.9	121.6	-128.4
AND	-76.9	-75.0	-206.8	-357.7	109.1	-249.7

E_{coul} : Coulombian; E_{pol} : de polarizare; E_{disp} : de dispersie; E_{att} : de atracție (suma termenilor Coulombic, polarizare, dispersie); E_{rep} : de respingere; E_{latt} : energia de rețea

4. Studii structurale, spectroscopice și teoretice a sării (2-carbamoil fenoxi) acetat de sodiu

Sarea (2-carbamoilfenoxi) acetat de sodiu, cu formula chimică $C_9H_8NNaO_4$ (Schema 4.1), produsă sub denumirea de algamon [39], este sarea substanței active a acidului o-carbamoil-fenoxiacetic, utilizat pentru activitatea sa analgezică [40].



Schema 4.1: Schema moleculară a compusului algamon.

A fost determinată structura cristalină a compusului prin difracție de raze X (tabelul 4.1) pe monocristale și au fost investigate caracteristicile supramoleculare ale acestuia [41].

Tabelul 4.1: Datele cristalografice de bază pentru algamon

Compus	algamon
Formula empirică	$C_{36}H_{34}N_4Na_4O_{17}$
Masa moleculară	886.63
Temperatura/K	293
Sistem cristalografic	triclinic
Grup spațial	P-1
a/Å	10.85
b/Å	13.62
c/Å	13.85
$\alpha/^\circ$	103.77
$\beta/^\circ$	103.72
$\gamma/^\circ$	100.06
Volum/Å ³	1873
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.571

Deoarece există patru cationi de Na și patru molecule de acid o-carbamoil-fenoxiacetic (CBA) în celula elementară, acestea au fost suprapuse pentru a se evidenția diferențele dintre ele (Fig. 4.1). Se poate observa că trei dintre cele patru molecule prezintă o configurație similară, una dintre ele fiind ușor diferită.

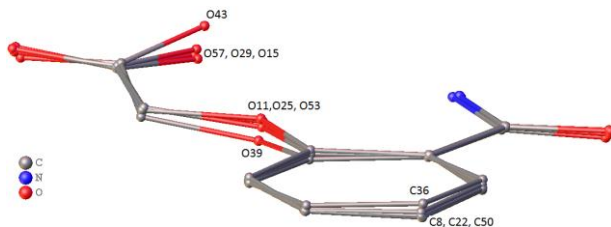


Figura 4.1: Suprapunerea celor patru molecule care formează unitatea asimetrică

Cationii de sodiu sunt coordinați cu atomii de oxigen, trei atomi de Na au coordonarea șase iar un atom de Na are cinci. Prin omiterea cationilor de sodiu din structură se observă că structura cristalină poate fi redusă la trei sintoane de tip $R_2^2(18)$, conectate de legăturile de hidrogen N-H...O și O-H...O între anionii (2-carbamoilfenoxi) acetat (Fig. 4.2).

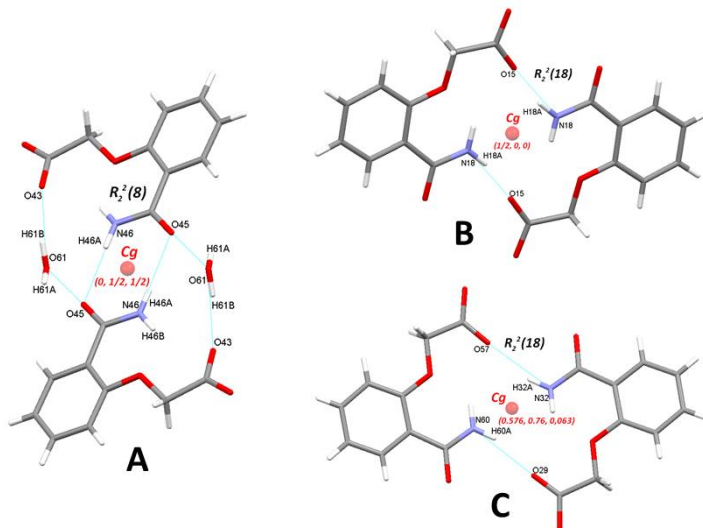


Figura 4.2: Diferite sintoane supramoleculare și pozițiile centroizilor (Cg) în celulă

Analiza Hirshfeld pentru toate cele patru molecule CBA și apă a relevat că cele mai puternice interacțiuni sunt legăturile de hidrogen, care contribuie la formarea sintoanelor supramoleculare și a interacțiunilor dintre atomii de oxigen și cationii Na.

Fiind sarea unei substanțe active din grupul derivaților acidului salicilic, și anume acidul o-carbamoil-fenoxiacetic, este interesant de investigat influența acidului clorhidric asupra structurii sării de sodiu.

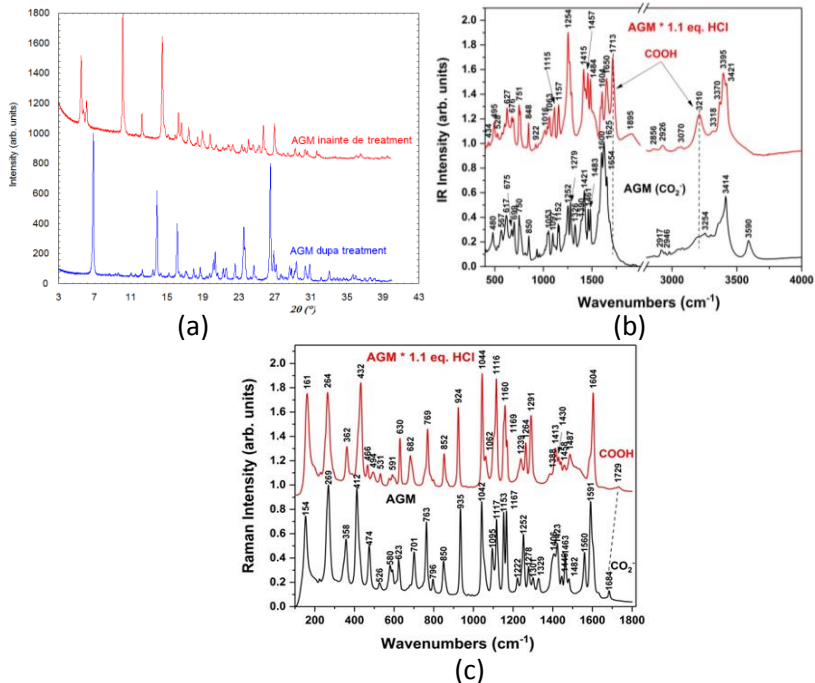


Figura 4.3: Difracția de raze X (a), FT-IR (b); spectrele Raman (c) pentru algamon înainte și după tratamentul cu 1,1 echivalenți de acid clorhidric 0,2 M

Din Fig. 4.3a, se poate observa că după tratamentul cu acid clorhidric s-a obținut o nouă structură și nu există deloc urme ale materialului de pornire. Datele vibraționale (atât FT-IR, cât și Raman) indică transformarea sării de sodiu în acidul corespunzător: apariția de noi benzi în spectrele IR, la 1713 și 3210 cm^{-1} , atribuite C=O și OH care provin din vibrațiile grupului -COOH (Fig. 4.3b) și deplasarea vibrației de întindere asimetrică a CO₂ la o frecvență mai mare după formarea COOH (de la 1684 la 1729 cm^{-1}) [42].

5. Forme solide a compusului diuretic: Acid 4-clor salicilic-5-sulfonamidă

Solidele farmaceutice sunt utilizate ca polimorfi, săruri, solvați hidrați și cocristale [43]. Fiecare formă cristalină pentru un anumit compus farmaceutic are proprietăți unice cum ar fi biodisponibilitatea și solubilitatea [44]. Un cocrystal molecular este format din cel puțin doi compuși solizi diferiți, care formează o structură cristalină [45].

Acidul 4-clor salicilic-5-sulfonamidă (CSAS) este utilizat în sinteza xipamidei, utilizată ca diuretic [46, 47]. S-a arătat că acidul 4-clor salicilic-5-sulfonamidă și derivații săi sunt compuși care prezintă proprietăți diuretice [48, 49]. Studiul actual se concentrează pe capacitatea acidului 4-clor salicilic-5-sulfonamidă de a forma cristale multicomponente, cum ar fi hidrații, cocristalele și polimorfi.

Au fost determinate prin difracție de raze X pe monocristale structurile cristaline a doi hidrați diferiți (2-hidrat și 3-hidrat în Fig. 5.1b), un cocrystal cu acid benzoic, (4-cocrystal în Fig. 5.1c), o structură multicomponentă cocrystal-solvat cu 4,4' bipiridină și 1,4 dioxan (5-multicomp din Fig. 5.1d) și patru polimorfi (Polimorf 1, 2, 3, 4 în Fig. 5.1a) [50, 51]. Materialele nou formate au fost de asemenea caracterizate prin difracție de raze X pe pulberi, spectroscopie FTIR și analizate energiile de rețea. Cei patru polimorfi au fost investigați și prin analiza termică DSC și caracterizați din punct de vedere a interacțiunilor intermoleculare prin suprațete Hirshfeld.

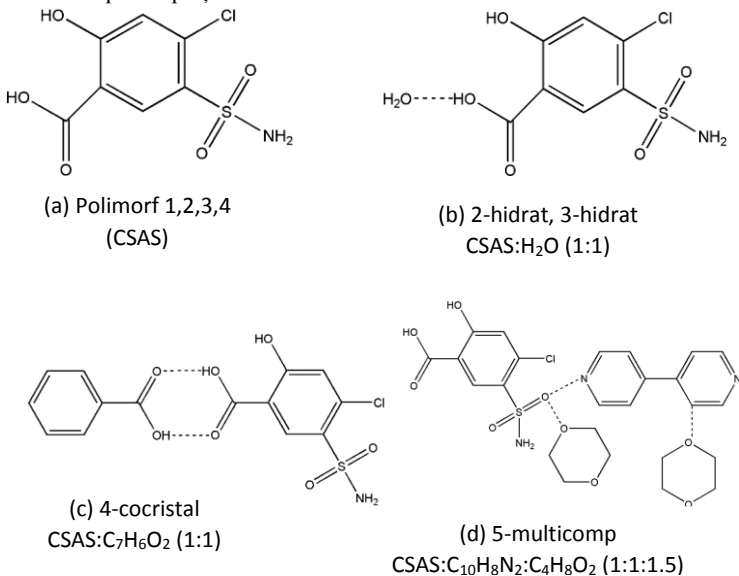


Figura 5.1: Schemele chimice ale formelor solide investigate

Obținerea formelor solide mai sus menționate s-a realizat prin mai multe procedee de cristalizare: cristalizare paralelă cu diferite regimuri de temperatură și amestecuri de solvenți, măcinare urmată de recristalizare prin evaporare lentă. Hidrații au fost obținuți într-o soluție de metanol (2-hidrat) și soluție de acetonă (3-hidrat). În cazul cocristalelor, compusul inițial a fost amestecat cu acid benzoic și 4,4' bipiridină într-un raport stoichiometric 1:1. Solventul utilizat a fost metanol pentru 4-cocristal și 1,4 dioxan pentru 5-multicomp. De asemenea, forma 4-cocristal a fost obținută cu succes prin mecanochimie, prin tehnica de măcinare cu bile, folosind câteva picături de metanol ca agent de activare, la o frecvență de 27 Hz timp de 60 de minute. Monocristale adecvate din polimorf 1, care este compusul inițial, au fost obținute în metanol, polimorf 2 în acetat de etil, polimorf 3 în 2-butanonă și polimorf 4 în 5-metil-2-hexanonă.

Analiza structurilor cristaline

Rezultatele cele mai importante obținute în urma determinării structurilor cristaline pentru cele opt forme solide sunt prezentate în tabelul 5.1.

Tabelul 5.1: Datele de bază a structurilor pentru cele opt forme solide studiate.

Compus	Polimorf 1	Polimorf 2	Polimorf 3	Polimorf 4
Formula	C ₇ H ₆ ClNO ₅ S	C ₇ H ₆ ClNO ₅ S	C ₇ H ₆ ClNO ₅ S	C ₇ H ₆ ClNO ₅ S
Masa	251.64	251.64	251.64	251.64
Temperatura/K	293	293	293	293
Sistem	monoclinic	tetragonal	monoclinic	monoclinic
Grup spațial	P2 ₁ /c	P4/n	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
a/Å	9.53	19.87	5.48	9.27
b/Å	6.08	19.87	9.68	7.47
c/Å	16.11	5.33	17.75	17.38
α/°	90	90	90	90
β/°	95.43	90	94.90	130.49
γ/°	90	90	90	90
Volum/Å ³	929	2108	939	916
Z	4	8	4	4
ρ _{calc} /cm ³	1.797	1.586	1.780	1.824

Compus	2-hidrat	3-hidrat	4-cocristal	5-multicomp
Formula	$C_7H_8ClNO_6S$	$C_7H_8ClNO_6S$	$C_{14}H_{12}ClNO_7S$	$C_{21}H_{22}ClN_3O_7S$
Masa	269.65	269.65	373.76	495.92
Temperatura/K	293	293	293	105
Sistem	monoclinic	ortorombic	monoclinic	monoclinic
Grup spațial	$P2_1/c$	$Pbca$	$P2_1/n$	$P2_1/n$
$a/\text{Å}$	9.23	11.81	6.74	9.71
$b/\text{Å}$	8.07	6.83	31.43	17.40
$c/\text{Å}$	14.91	25.68	7.47	12.77
$\alpha/^\circ$	90	90	90	90
$\beta/^\circ$	107.45	90	91.11	93.41
$\gamma/^\circ$	90	90	90	90
Volum/ Å^3	1061	2074	1582	2157
Z	4	8	4	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.688	1.727	1.568	1.527

Puritatea formelor solide obținute și faptul că structurile cristaline determinate din monocristale sunt aceleași cu structurile cristaline ale pulberilor din care au provenit s-a făcut prin compararea difractogramelor experimentale cu cele simulate pe baza fișierelor CIF din monocristale. Prezentăm (Fig. 5.2) această comparație doar pentru polimorf 1 și cocristalul cu acid benzoic (4-cocristal).

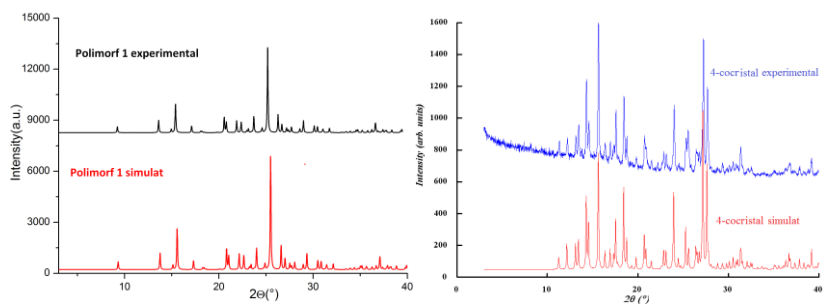


Figura 5.2: Comparație între difractogramele experimentale și simulate: polimorf 1 și 4-cocristal

Toți acești polimorfi formează ansambluri supramoleculare prin legăturile de hidrogen N-H...O și O-H...O. Polimorfii 2,3 și 4 formează sintoane de tipul R^2_2 (8) prin legături mutuale O-H...O carboxil-carboxil. Centroidii acestor sintoane sunt așezați în poziții speciale cum ar fi pe fețe (0, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$), centrul celulei ($\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$), pe muchii (0, 0, $\frac{1}{2}$) și pe colțuri (0 0 0). Exemplificăm descrierea structurii cristaline pentru polimorful 3.

Structura cristalină a polimorfului 3 poate fi descrisă printr-o unitate structurală formată din două molecule conectate prin legături de hidrogen reciproce (carboxil-carboxil) O1-H1...O2 care formează un motiv inelar R^2_2 (8). Cele două molecule constitutive ale unității sunt legate prin operația de inversie, având centroidul în (0 0 0). În celula elementară există două astfel de blocuri legate prin operația de simetrie $2_1/c$. O unitate are centroidul localizat în (0, 0, 0) și al doilea în (0, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$) (Fig. 5.3). Cele două ansambluri supramoleculare sunt conectate prin legătura de hidrogen N1-H1A...O3 între azotul N1 al amidei și hidroxilul inelului fenilic.

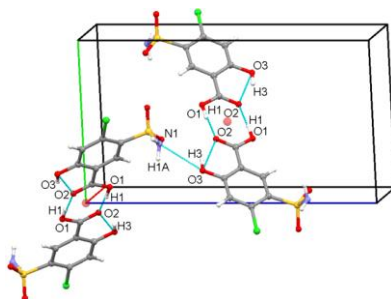


Figura 5.3: Motivele inelare R^2_2 (8) așezate în poziții speciale în polimorful 3

Este interesant de observat că polimorfii 1, 2 și 4 sunt enantiomeri de același tip, în timp ce pentru polimorful 3, gruparea amidă reprezintă imaginea în oglindă a polimorfilor 1, 2 și 4. Astfel, prin recristalizare în 2-butanonă (polimorf 3), un singur enantiomer a fost separat de moleculele racemice (Fig. 5.4).

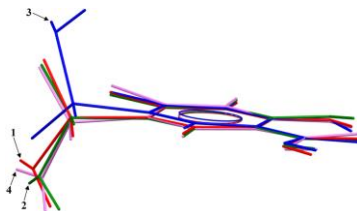


Figura 5.4: Suprapunerea moleculară: polimorf 1-roșu, polimorf 2-verde, polimorf 3-albastru, polimorf 4-violet

În cristalele multi-component se obțin ansambluri supramoleculare formate prin intermediul legăturilor de hidrogen O-H...O și N-H...O. Centrozii acestor unități structurale se plasează în poziții speciale. De exemplu forma solidă 2-hidrat are pozițiile $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ și $(\frac{1}{2}, 0, 0)$, forma solidă 3-hidrat $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$, cocristalul cu acid benzoic în $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0)$ și $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ iar cocristal-solvatul în pozițiile $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$, pe fața *bc* $(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$, și pe axa *oa* $(\frac{1}{2}, 0, 0)$. Exemplificăm descrierea structurii cristaline pentru compusul 4-cocristal.

Compusul 4-cocristal are un raport stoichiometric 1:1 CSAS:acid benzoic. Unitatea structurală de bază constă dintr-o moleculă CSAS și una de acid benzoic legată prin legături de hidrogen reciproce carboxil-carboxil O1-H1...O6 și O7-H7A...O2. Această unitate structurală care constă din CSAS și acid benzoic este aproximativ plană, cu excepția oxigenului O5 și a azotului N1 din gruparea sulfonamidă, având abaterea RMSD=0,06. Această unitate structurală prezintă interacțiuni de stacare π ... π cu o altă unitate identică și paralelă cu prima, distanța dintre cele două fiind de 3,50 Å și care formează un ansamblu supramolecular centrat în poziția specială $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ a grupului spațial $P2_1/n$ (Fig. 5.5). Ansamblurile supramoleculare vecine sunt centrate în pozițiile $(1, 0, \frac{1}{2})$ și $(0, 1, \frac{1}{2})$, fiind conectate între ele prin legături de hidrogen N1-H1A...O4.

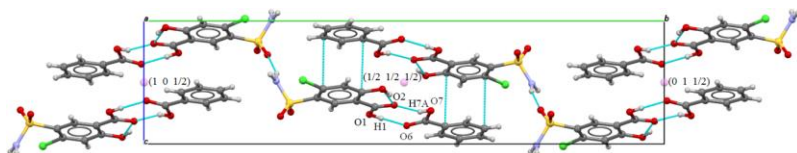


Figura 5.5: Schema de împachetare în celula elementară a compusului 4-cocristal

O caracteristică remarcabilă este că, compușii 2-hidrat și 5-multicomp sunt enantiomeri de același tip, în timp ce, 3-hidrat și 4-cocristal sunt enantiomeri de diferite tipuri (Fig. 5.6). Compușii 3-hidrat și 4-cocristal reprezintă imaginea în oglindă a compușilor 2-hidrat și 5-multicomp. Prin procesul de recristalizare este posibilă separarea celor două tipuri de enantiomeri de moleculele racemice.

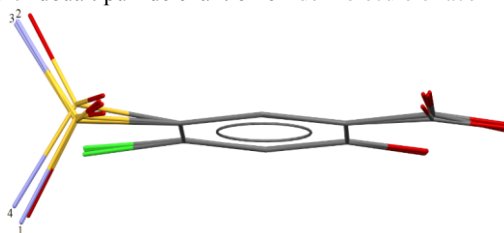


Figura 5.6: Suprapunerea moleculară a moleculelor CSAS, alte componente structurale fiind omise

Calculul energiilor de rețea

Energiile de rețea partiționate detaliate în tabelul 5.2 arată că energiile de dispersie sunt componentele dominante în toate structurile cristaline. Materialul de pornire (polimorf 1) și de altfel și ceilalți polimorfi prezintă energii de rețea totale și partiționate considerabil mai mari (în valoare absolută) în comparație cu structurile multi-component.

Tabelul 5.2: Energiile de rețea calculate prin metoda Coulomb-London-Pauli

E_{coul} : Coulombic; E_{pol} : de polarizare; E_{disp} : de dispersie; E_{att} : de atracție (suma termenilor Coulombic, polarizare, dispersie); E_{rep} : de respingere; E_{latt} : energie de rețelei cristaline

Structura	E_{coul} (kJ/mol)	E_{pol} (kJ/mol)	E_{disp} (kJ/mol)	E_{att} (kJ/mol)	E_{rep} (kJ/mol)	E_{latt} (kJ/mol)
Polimorf 1	-19.9	-74.8	-137.1	-231.8	79.9	-151.9
Polimorf 2	-24.0	-69.4	-122.5	-215.9	69.6	-146.3
Polimorf 3	-26.5	-73.7	-132.1	-232.3	63.3	-169.0
Polimorf 4	-22.2	-76.3	-138.6	-237.1	71.2	-166.0
(2-hidrat)	-19.5	-47.0	-78.5	-145.0	51.8	-93.3
(3-hidrat)	-19.0	-46.7	-79.9	-145.6	47.5	-98.2
(4-cocrystal)	-18.8	-43.8	-103.0	-165.6	53.7	-111.9
(5-multicomp)	-15.0	-12.2	-51.1	-78.3	23.0	-55.3

Analiza DSC și IR

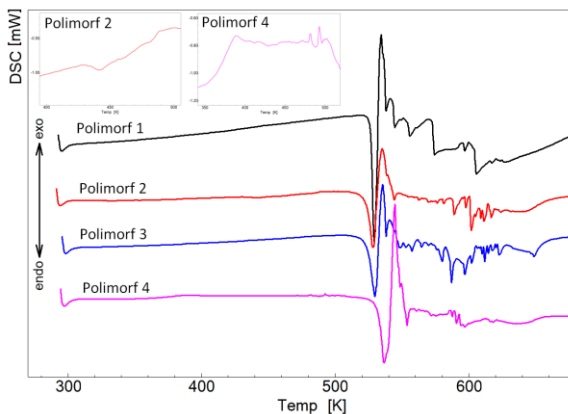


Figura 5.7: Curbele DSC ale polimorfilor 1, 2, 3 și 4

În urma analizei calorimetrice DSC a celor patru polimorfi se observă că polimorfii 1 și 3 sunt puri, nu se poate observa existența de solvent rezidual, prezintă un singur semnal de topire endotermic, urmat de descompunere (Fig. 5.7). În cazul polimorfului 2 s-a observat o tranziție de fază solid-solid, după care polimorful 2 devine polimorful 1. Curba DSC a polimorfului 4 dezvăluie trei semnale exoterme de intensitate mică între 360-500 K, posibile datorită eliminării reziduale a solventului (punctul de fierbere al 5-metil-2-hexanonei este de 417 K).

Prin analiză IR s-au atribuit benzile specifice grupărilor funcționale și în același timp s-a evidențiat formarea de noi forme solide dovedite și prin difracție de raze X.

În urma analizei Hirshfeld și fingerprint reiese că legăturile de hidrogen O-H...O au rolul cel mai important în stabilizarea cristalină a polimorfilor, fapt care reiese din procentele mari ale contactelor O...H/H...O. Pe de alta parte, polimorful 2 are distanțele d_i și d_e extinse la valori mult mai mari decât pentru restul polimorfilor (aceste valori depășesc 2.8 Å), de unde reiese o eficiența de împachetare mai scăzută, rezultat obținut de asemenea și în urma evaluării energiilor de rețea CLP.

6. Complecși ai cuprului cu sulfonamide

Cererea continuă de noi medicamente anti-cancer stimulează cercetările chimioterapeutice pe baza utilizării de compuși metalici mai puțin toxici și cu activitate antiproliferativă mai bună împotriva tumorilor [52], astfel un număr mare de substanțe chimice sunt cunoscute ca având activitatea bio-catalitică in vitro, stimulând diferite procese enzimatic. Printre aceste substanțe chimice, compușii coordinați cu cupru prezintă activitate de dismutază sau activitate de nuclează în funcție de tipul de ligand prezent. Deși au fost făcute multe studii, medicamentele care conțin metale sunt rare.

Ne-am ocupat de următorii complecși ai cuprului cu sulfonamide:

L1: N-(5-(4-metilfenil)-[1, 3, 4]-tiadiazole-2-il)-toluensulfonamide (C₁₆ H₁₅ N₃ O₂ S₂)

C1: Cu (II) [Cu(L)2(Py)2(H₂O)] (HL = N-(5-(4-metilfenil)-[1,3,4]-tiadiazole-2-yl)toluensulfonamidă) (C₄₂ H₄₁ Cu N₈ O₅ S₄)

C2: [Cu (N- (5- (4-metoxifenil) - [1,3,4] -tiadiazol-2-yl) toluensulfonamidate)₂(py)₂] (C₄₂ H₃₈ Cu N₈ O₆ S₄)

C3: [Cu (N- (5- (4-metilfenil) - [1,3,4] tiadiazol-2-il) benzensulfonamidă)₂(py)₂(H₂O)] (C₄₀ H₃₅ Cu N₈ O₅ S₄)

C4: bis(5-(4-metoxifenil) -2-((2-naftilthilsulfonil)imino)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-bis(piridina) -copper(II) (C₄₈ H₃₈ Cu N₈ O₆ S₄)

C5: (5-(4-metoxifenil)-2-((2-naftilsulfonil)imino)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-bis (1,10-fenantroline)-Cu(ii) 5-(4-metoxifenil)-2-((naftalen-2-yl)sulfonil] imino) -2H-1,3,4-tiadiazol-3-ide metanol solvat (C₄₃ H₃₀ Cu N₇ O₃ S₂⁺, C₁₉ H₁₄ N₃ O₃ S₂⁻, 1.25(C₄ H₄ O)

C6: Cu(N-(5-(4-metilfenil)-[1,3,4]-tiadiazole-2-yl)- toluenesulfonamidate)₄ ((CH₃)₂NH₂)₂ (C₆₈H₇₂CuN₁₄O₈S₈)

Structurile cristaline pentru L1 și cei șase complecși au fost determinate prin difracție de raze X pe monocristale iar cele mai importante rezultate sunt prezentate în tabelul 6.1.

Tabelul 6.1. Datele cristalografice importante pentru ligandul L1 și complecșii C1-C6

Cod de identificare	L1	C1	C2	C3
Formula empirică	$C_{16}H_{15}N_3O_2S_2$	$C_{42}H_{41}CuN_8O_5S_4$	$C_{22}H_{20}Cu_{0.5}N_2O_4S_2$	$C_{40}H_{35}CuN_8O_5S_4$
Masa moleculară	345.44	929.63	472.29	899.32
Temperatura/K	293	293	293	293
Sistemul cristalografic	Triclinic	Monoclinic	triclinic	Monoclinic
Grupul spațial	P-1	Cc	P-1	Cc
a/Å	6.56	15.09	7.91	15.09
b/Å	10.65	21.79	12.25	21.79
c/Å	13.53	13.13	12.77	13.13
$\alpha/^\circ$	67.59	90	112.06	90
$\beta/^\circ$	88.55	103.37	94.61	103.37
$\gamma/^\circ$	72.13	90	108.82	90
Volum/Å ³	828	4205	1058	4205
Z	2	4	2	4
$\rho_{calc} mg/mm^3$	1.432	1.468	1.482	1.468

Cod de identificare	C4	C5	C6
Formula empirică	$C_{24}H_{19}CuO_5N_4O_3S_2$	$C_{43}H_{30}CuN_7O_3S_2 + C_{19}H_{14}N_3O_3S_2 \cdot 1.25(CH_4O)$	$C_{22}H_{20}Cu_{0.5}N_2O_4S_2$
Masa moleculară	507.33	1256.47	472.29
Temperatura/K	293	293	293
Sistemul cristalografic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic
Grupul spațial	P2 ₁ /n	P-1	P-1
a/Å	12.72	14.44	7.91
b/Å	7.98	14.58	12.25
c/Å	22.11	15.30	12.77
$\alpha/^\circ$	90	94.04	112.06
$\beta/^\circ$	96.64	106.46	94.61
$\gamma/^\circ$	90	109.38	108.82
Volum/Å ³	2231	2867	1058
Z	4	2	2
$\rho_{calc} g/cm^3$	1.513	1.486	1.482

Ligandul L1 și complexul C1

Diagramele Ortep pentru ligandul L1 și complexul său, C1 sunt prezentate în Fig. 6.1.

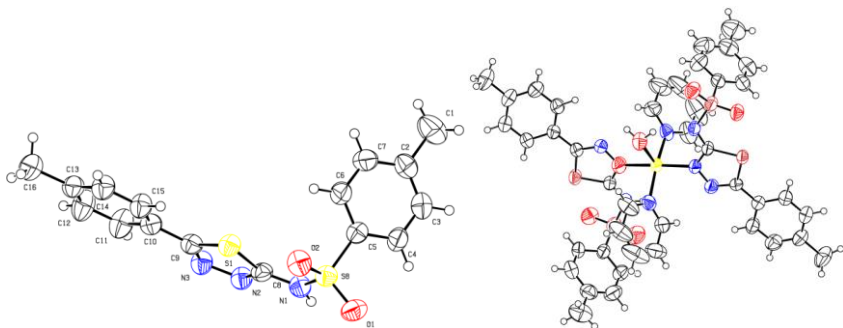


Figura 6.1: Diagrama Ortep a compusului L1 (a) și a complexului C1 (b) având atomii non-hidrogenoizi reprezentați ca elipsoizi termici

În C1, ionul Cu_2^+ este cinci coordonat, formând un cromofor CuN_4O . Ligandul acționează ca monodentat, coordinând ionul metalic printr-un singur atom de N tiadiazol. Moleculele din mediul de reacție (piridina și apă) sunt, de asemenea, implicate în coordinarea ionului Cu_2^+ . Complexul I are o geometrie piramidal pătrată ușor distorsionată [53].

Complexul C2 și C3

Structurile moleculare și numerotarea atomilor pentru complexii C2 și C3 sunt prezentate în Fig. 6.2

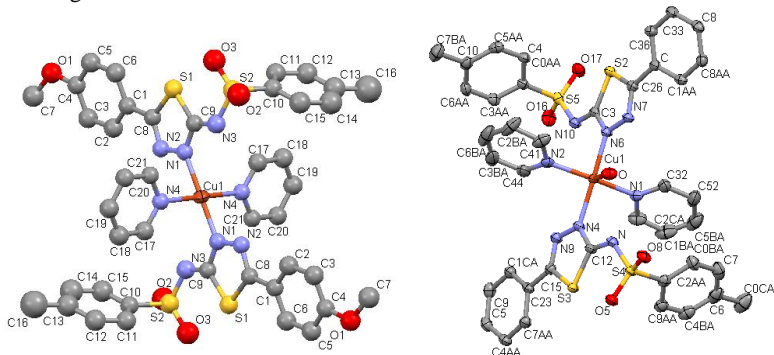


Figura 6.2: Structura moleculară pentru complexul C2 (a) și C3 (b)

Structura cristalină pentru complexul C2 arată că ionul Cu (II) este coordinat de patru ori și tipul cromoforului este CuN₄. Ionul Cu (II) este legat centrosimetric de doi liganzi deprotonați și de două molecule de piridină într-o geometrie plan pătrată. Fiecare ligand coordinează ionul metalic printr-un atom de N al tiadiazolei, cu distanțe medii de legături Cu1-N1 1.961Å. Structura cristalină a complexului C2 constă în unități monomere legate prin interacțiuni de stacare între inelele aromatice ale moleculelor de piridină (distanța medie între inele este de 3.731Å) [54].

În complexul C3, geometria de coordinare a ionului de metal este ușor deformată de la geometria pătrat piramidală. Interacțiunile intermoleculare $\pi - \pi$ între piridină și inelul benzenic în aceeași moleculă și moleculele de piridină și inelul de toluen în molecule adiacente contribuie la stabilizarea complexului C3. Complexul C3 este stabilizat prin legături de hidrogen puternice și slabe implicând hidrogenii moleculei de apă și N_{sulfonamida}, N_{tiadiazol} și atomii de hidrogen ai inelului de benzen cu atomii corespunzători grupării sulfonamide.

Complexul C4 și C5

Structurile moleculare și schemele de numerotare cristalografică sunt ilustrate în Fig. 6.3a pentru complexul C4 respectiv Fig. 6.3b pentru complexul C5.

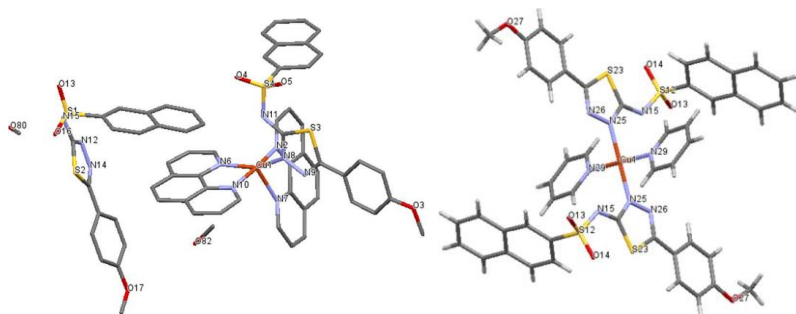


Figura 6.3: Structura moleculară a complexului C4 (a) și complexul C5 (b)

Structura cristalină a complexului C4 arată că atomul de cupru este de patru ori coordinat și tipul de cromofor este CuN₄. Atomul de Cupru este legat centrosimetric de doi liganzi L deprotonați, plus doi liganzi piridinici într-o formă plan pătrată. Fiecare ligand L se coordonează la metal prin atomul N de la tiadiazol, cu distanțele Cu1-N1 de 1,977 Å [55].

Complexul C5 este cinci coordinat de tip cromofor CuN₅. Geometria de coordinare a centrului metalic este sub forma de piramidă pătrată ușor distorsionată.

Legăturile ecuatoriale sunt mai scurte, variind de la 2.009 Å la 2.065 Å. Planul ecuatorial N_4 este format dintr-un atom de azot din sulfonamida deprotonată (tiadiazol N) și doi atomi de azot din grupul 1,10-fenantrolină (N_{fen}).

Complexul C6

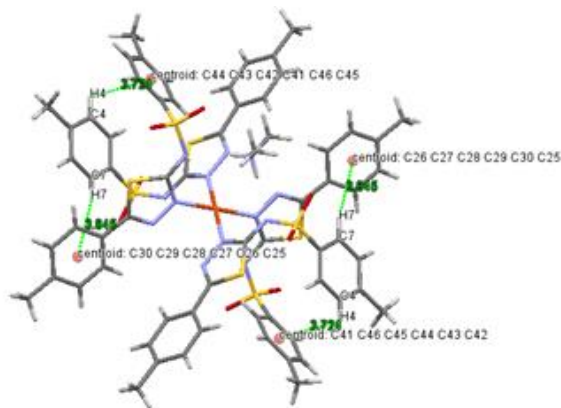


Figura 6.4: Structura moleculară a complexului C6

Structura moleculară și schema de numerotare cristalografică a complexului C6 este ilustrată în Fig. 6.4. Structura cristalină a complexului conține o entitate CuN_4 într-o geometrie plan pătrată. În acest complex, Ionul Cu (II) este coordonat de patru molecule de ligand. Fiecare ligand acționând ca monodentat și coordinează ionul metalului printr-un atom de $N_{tiadiazol}$ al inelelor tiadiazolice [56].

Concluzii generale

1. S-au obținut prin recristalizare în soluții monocristale la cinci compuși pe bază de boldenon la care a fost determinată structura cristalină: boldenon bază, doi polimorfi ai boldenonului acetat, boldenon propionat și boldenon cipionat. Boldenon bază și boldenon propionat cristalizează în sistemul monoclinic, grupul spațial $P2_1$ în timp ce polimorfii boldenonului acetat și boldenon cipionat cristalizează în sistemului ortorombic având grupul spațial $P2_12_12_1$. Rețeaua supramoleculară a boldenonei bază este caracterizată prin lanțuri infinite de legături de hidrogen O-H...O de-a lungul axei *oc* și interacțiuni C-H...O și C-H...H-C între lanțuri, în timp ce rețelele de Ba, Ba1, Bp, Bc sunt agregate de o combinație de interacțiuni C-H...O și C-H...H-C. Aceste contacte intermoleculare au fost vizualizate prin intermediul suprafețelor Hirshfeld iar din calculul energiilor de rețea rezultă că predomină interacțiunile dispersive. S-a stabilit conformația moleculară a fiecărui compus pentru inelele de cinci și șase membrii.

2. Au fost obținute monocristale pentru doi esteri ai trenbolonului, și s-a rezolvat structura cristalină a acestora prin difracție pe monocristale: trenbolon acetat și hexahidrobenzilcarbonat cristalizează în sistemul cristalografic monoclinic, grup spațial $P2_1$. Acetatul de trenbolon prezintă o structură rar întâlnită în sensul că are patru molecule în unitatea asimetrică în schimb trenbolon hexahidrobenzilcarbonat conține doar o singură moleculă în unitatea asimetrică. Cea de a treia structură și anume trenbolon enantat deoarece nu s-au putut obține monocristale adecvate a fost rezolvat prin difracție pe pulberi și aparține grupului spațial $P2_1$ cu două molecule în unitatea asimetrică. Structura cristalină a formei de trenbolon nesterificată este caracterizată de legături puternice de hidrogen O-H...O, dispuse în lanțuri de-a lungul axei oz , în timp ce aranjamentele supramoleculare în formele esterificate, Tren Ac, Tren Hex, Tren En sunt stabilizate prin interacțiuni C-H...O și C-H... π . Pe baza parametrilor de simetrie, se arată că inelele scheletelor de steroizi se găsesc în diverse conformații de plic, dar puternic distorsionate cu excepția Tren Hex. Analiza suprafețelor Hirshfeld, a diagramelor fingerprint și a energiilor de rețea CLP arată că stabilitatea rețelei se bazează pe interacțiuni de dispersie.

3. S-au crescut prin recristalizare doi polimorfi ai drostanolonului propionat iar structurile cristaline ale acestora au fost determinate prin difracție pe monocristale, ambii aparțin sistemului monoclinic. Cel care a fost obținut din soluție de etanol are grupul spațial $P2_1$ iar cel din acetonă grupul spațial rar întâlnit $I2$. Deoarece nu s-au putut crește monocristale pentru compusul de pornire, structura cristalină a acestuia a fost determinată din pulberi rezultând grupul spațial ortorombic $P2_12_12_1$. Din diagramele fingerprint, Hirshfeld și analiza energiilor de rețea rezultă că cele mai importante contribuții la energiile de rețea o au contactele H...H, O...H/H...O. Inelele de șase membrii adoptă conformație de scaun în timp ce inelele cu cinci au conformație de plic.

4. Au fost crescute monocristale ale compușilor ostarină și andarină iar structura cristalină a acestora s-a determinat prin difracție pe monocristale rezultând că ostarina are sistemul cristalografic monoclinic, grup spațial $P2_1$ iar andarina este tetragonal, grupul spațial $P4_22_12$ destul de rar întâlnit. Un polimorf a ostarinei a fost obținut prin încălzirea compusului de pornire la 125°C . Această transformare de fază a fost evidențiată prin analiză termică DTA. Formarea acestui polimorf a fost confirmată prin difracție de raze X pe pulberi și de asemenea a fost determinată structura cristalină a acestui polimorf, stabilindu-se grupul spațial ca fiind $P2_1$. Prin analiza IR a rezultat că acest compus este polimorf și nu altă formă solidă (hidrat, solvat). Ansamblurile supramoleculare în structurile cristaline sunt formate de legăturile de hidrogen N-H...O și O-H...O. O caracteristică structurală interesantă pentru ostarină este că acesta prezintă goluri cu dimensiuni semnificative sub formă de tunel. Prin analiză CLP rezultă că polimorful nou format este mai puțin stabil.

5. Sarea acetat de sodiu (2-carbamoilfenoxi) aparține grupului spațial P-1 al sistemului triclinic, $Z=2$. Partea asimetrică a celei unitare este formată din patru molecule

(2-carbamoilfenoxi) acetat. Trei ioni Na^+ sunt înconjurați de șase atomi de O și un ion Na^+ este înconjurat de cinci atomi de O. Distanța medie $\text{Na}1^+ \dots \text{O}$ și $\text{Na}2^+ \dots \text{O}$ este de 2,47 Å, în timp ce $\text{Na}3^+ \dots \text{O}$ este de 2,43 Å și $\text{Na}4^+ \dots \text{O}$ este de 2,49 Å. Împachetarea supramoleculară a celor patru molecule (2-carbamoilfenoxi) acetat se realizează prin legături de hidrogen și o varietate de interacțiuni intermoleculare formând sintoane de tip $\text{R}^2_2(18)$ și $\text{R}^2_2(8)$. S-a stabilit prin spectroscopie IR, Raman și difracție de raze X că în urma tratamentului cu acid clorhidric, sodiul parăsește structura cristalină și rezultă un nou compus.

6. Opt forme solide ale compusului diuretic Acid 4-clor salicilic-5-sulfonamidă, dintre care patru structuri multicomponent: doi hidrați, un cocristal cu acid benzoic și un cocristal-solvat de 4,4 'bipiridină cu 1,4 dioxan și patru polimorfi au fost obținute prin recristalizare paralelă. Structurile cristaline au fost determinate prin tehnica de difracție de raze X pe monocristale și în plus, caracterizarea structurală a fost realizată prin difracție de raze X pe pulberi cristaline și FT-IR. Energia totală a rețelei cristaline, a fost calculată, observandu-se că structurile multicomponent sunt mai puțin stabile comparativ cu polimorfii. Pentru cei doi hidrați, ansamblurile moleculare sunt conectate prin legături de hidrogen N-H...O și O-H...O. Cocristalul cu acid benzoic are molecula legată de acidul benzoic într-o manieră stoichiometrică de 1:1 prin legături de hidrogen carboxil-carboxil O-H...O, formând un homosinton $\text{R}^2_2(8)$. Sistemul multicomponent cocristal-solvat este stabilizat printr-o combinație de legături de hidrogen C-H...O și N-H...O între solvent, 4,4 'bipiridină și compusul de pornire.

În cazul polimorfilor, comportamentul termic au fost investigat suplimentar prin analiza DSC. Ansamblurile supramoleculare în cazul polimorfilor sunt stabilizate de o combinație de legături de hidrogen O-H...O, C-H...O și N-H...O. Prin intermediul legăturilor puternice de hidrogen de tipul O-H...O carboxil-carboxil, trei dintre polimorfi formează dimeri centrosimetrice care conțin motive $\text{R}^2_2(8)$. Analiza suprafețelor Hirshfeld a fost utilizată pentru a evidenția detaliile suplimentare cu privire la interacțiunile intermoleculare în polimorfi.

7. Au fost sintetizați și recristalizați un ligand și șase complecși ai cuprului cu sulfonamide, aceștia având activitate antiproliferativă împotriva cancerului. Structurile cristaline ale acestora au fost determinate prin difracție de raze X pe monocristale. Ligandul cristalizează în sistemul triclinic, grupul spațial P-1 cu o moleculă în unitatea asimetrică. Patru dintre complecși aparțin de asemenea sistemului triclinic, grupul spațial P-1 cu câte două molecule în celula elementară; doi dintre complecși cristalizează în sistemul monoclinic, grup spațial Cc cu patru molecule în celula elementară iar unul dintre complecși aparține grupului spațial $\text{P}2_1/n$ având tot patru molecule în celula unitară. La trei dintre complecși ionul de cupru Cu^{2+} are coordonarea patru iar pentru alții trei complecși coordonarea cuprului este cinci.

În total s-au determinat structurile cristaline pentru 30 compuși/forme solide biologic activi și au fost caracterizați prin metode difractometrice, spectroscopice, termice și computaționale

Listă publicații în reviste cotate ISI

Pe subiectul tezei: 12 lucrări, dintre care la 8 sunt prim autor sau autor de corespondență:

1. A. C. Hangan, **A. Turza**, R. L. Stan, R. Stefan, L. S. Oprean, Synthesis, crystal structure, properties, and nuclease activity of a new Cu(II) complex [Cu(L)(2)(Py)(2)(H₂O)] (HL = N-(5-(4-methylphenyl)-[1,3,4]-thiadiazole-2-yl)toluenesulfonamide), Russ. J. Coord. Chem. 41, 2015, 395-404.
2. A.C. Hangan, **A. Turza**, R.L. Stan, B. Sevastre; E. Pall, S. Cetean, L.S. Oprean. Synthesis, crystal structure and characterization of new biologically active Cu(II) complexes with ligand derived from N-substituted sulfonamide, J. Chem. Sci. 128, 2016, 815-824.
3. A.C. Hangan, R. L. Stan, **A. Turza**, L. S. Oprean, E. Pall, S. Gheorghe-Cetean, B. Sevastre, Synthesis, crystal structures, characterization and antitumor activities of two copper(II) complexes of a sulfonamide ligand, Transit. Met. Chem. 42, 2017, 153-164.
4. A.C. Hangan; **A. Turza**, R.L. Stan, L.S. Oprean. Synthesis, Crystal Structures and Characterization of a New Antitumor Cu(II) Complex with N-sulfonamide Ligand, Rev. Chim. 69, 2019, 1407-1410.
5. G. Borodi, **A. Turza**, A. Bende Exploring the Polymorphism of Drostanolone Propionate, MOLECULES, 26, 2020, 1436.
6. **A. Turza**, A. Aurel, M. Muresan-Pop, L. Zarbo, G. Borodi Crystal and molecular structure of ostarine and andarine J. Mol. Struct. 1199, 2020, 126973.
7. **A. Turza**, M.O. Miclaus, A. Pop, G. Borodi, Crystal and molecular structures of boldenone and four boldenone steroid esters, Z. Kristallogr. Cryst. Mater. 234, 2019, 671-683.
8. G. Borodi, **A. Turza**, P. A. Camarasan, A. Ulici Structural studies of Trenbolone, Trenbolone Acetate, Hexahydrobenzylcarbonate and Enanthate esters, J. Mol. Struct. 1212, 2020, 128127,
9. **A. Turza**, G. Borodi, M.O. Miclaus, I. Kacso, Structural studies of the diuretic compound 4-Chloro Salicylic Acid-5-Sulfonamide, J. Mol. Struct. 1212, 2020, 128154.
10. **A. Turza**, A. M. R. Gherman, V. Chis, C. B. Grosan, G. Borodi, Structural, spectroscopic and theoretical studies of sodium (2-carbamoylphenoxy) acetate salt, J. Mol. Struct. 1200, 2020, 127016.
11. G. Borodi, **A. Turza**, O. Onija, A. Bende, Succinic, fumaric, adipic and oxalic acid cocrystals of promethazine hydrochloride, Acta Cryst. C75, 2019.
12. **Turza Alexandru**, Miclaus O. Maria, Zarbo Liviu, David Maria, Kacso Irina, Borodi Gheorghe, New solid forms of the diuretic compound 4-Chloro Salicylic Acid-5-Sulfonamide, J. Mol. Struct, accepted.

Alte articole cotate ISI:

1. M. Coros, F. Pogacean, **A. Turza**, M. Dan, C. Berghian-Grosan, I. O. Pana, S. Pruneanu Green synthesis, characterization and potential application of reduced graphene oxide, *Physica E Low Dimens. Syst. Nanostruct.* 119, 2020, 113971.
2. M. Coros, C. Socaci, S. Pruneanu, F. Pogacean, M. C. Rosu, **A. Turza**, L. Magerusan, Thermally reduced graphene oxide as green and easily available adsorbent for Sunset yellow decontamination, *Environ. Res.* 182, 2020, 109047.
3. C.M. Muntean, N. E. Dima, M. Coros, N. Tosa, **A. Turza**, M. Dan, Graphene/silver nanoparticles-based surface-enhanced Raman spectroscopy detection platforms: Application in the study of DNA molecules at low pH, *J. Raman Spectrosc.* 50, 2019, 1849-1860.
4. L. Magerusan, C. Socaci, F. Pogacean, M. C. Rosu, A. R. Biris, M. Coros, **A. Turza**, V. Floare-Avram, G. Katona, S. Pruneanu, Enhancement of peroxidase-like activity of N-doped graphene assembled with iron-tetrapyrridylporphyrin, *RSC Adv.* 6, 2016, 79497-79506.
5. M. C. Rosu, M. Coros, F. Pogacean, L. Magerusan, C. Socaci, **A. Turza**, S. Pruneanu, Azo dyes degradation using TiO₂-Pt/graphene oxide and TiO₂-Pt/reduced graphene oxide photocatalysts under UV and natural sunlight irradiation, *Solid State Sci.* 70, 2017, 13-20.
6. F. Pogacean, M. Coros, L. Magerusan, V. Mirel, **A. Turza**, G. Katona, R. I. Stefan-van Staden, S. Pruneanu, Exfoliation of graphite rods via pulses of current for graphene synthesis: Sensitive detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, *Talanta*, 196, 2019, 182-190.
7. F. Pogacean, M. Stefan, D. Toloman, A. Popa, C. Leostean, **A. Turza**, M. Coros, O. Pana, S. Pruneanu, Photocatalytic and Electrochemical Properties of NGr-ZnO Hybrid Materials, *Nanomaterials*, 10, 2020, 1473.
8. L. Chirila, D. V. Cosma, A. Urda, A. S. Porav, **A. Turza**, D. Timpu, A. O. Mateescu, UV light-shielding properties of TiO₂-based materials coated flax samples, *JOAM*, 22, 2020, 62-66.
9. M. C. Rosu, E. Pall, C. Socaci, L. Magerusan, F. Pogacean, M. Coros, **A. Turza**, S. Pruneanu, Cytotoxicity of methylcellulose-based films containing graphenes and curcumin on human lung fibroblasts, *Process Biochem.* 52, 2020, 243-249.
10. B. Stoean, D. Rugina, M. Focsan, A.M. Craciun, M. Nistor, T. Lovasz, **A. Turza**, I.D. Porumb, E. Gal, C. Cristea, L.S. Dumitrescu, S. Astilean, L.I. Gaina, Novel (Phenothiazinyl)Vinyl-Pyridinium Dyes and Their Potential Applications as Cellular Staining Agents, *IJMS*, 22, 2021.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] CrysAlis PRO 1.171.38.46, Rigaku Oxford Diffraction, 2015.
- [2] O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 42, 2009, 339-341.
- [3] G.M. Sheldrick, (1997) SHELXS97 and SHELXL97. Program for Crystal Structure Solution and Refinement. University of Göttingen, Göttingen.

- [4] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* A64, 2008, 112-122.
- [5] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* A71, 2015, 3-8.
- [6] L.J. Bourhis, O.V. Dolomanov, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, *Acta Cryst.* A71, 2015, 59-75.
- [7] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* C71, 2015, 3-8
- [8] A. Meden, *Croat. Chem. Acta* 71, 1998, 615–633.
- [9] Dassault Systèmes BIOVIA, (2014). [Materials Studio], [v8.0.0.843], San Diego: Dassault Systèmes.
- [10] P-E. Werner, L. Eriksson, M. Westdahl, *J Appl. Cryst.* 18, 1985, 367–370.
- [11] A. Boultif, D. Louer, *J. Appl. Cryst.* 37, 2004 724-731.
- [12] M.A. Neumann, *J. Appl. Cryst.* 36, 2003, 356-365.
- [13] V. Favre-Nicolin, R. Černý, FOX, *J. Appl. Crystallogr.* 35, 2002, 734–743.
- [14] G.E. Engel, S. Wilke, O. König, K.D.M. Harris, F.J.J Leusen, *J. Appl. Crystallogr.* 32, 1999, 1169–1179.
- [15] G. Caglioti, A. Paoletti, F.P. Ricci, *Nucl. Instrum.* 3, 1958, 223-228.
- [16] Mark A. Spackman, Patrick G. Byrom, *Chemical Physics Letters*, 267, 1997, 215-220.
- [17] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Acta Cryst.* B60, 2004, 627-668.
- [18] Joshua J. McKinnon, Mark A. Spackman, Anthony S. Mitchell, *Acta Cryst.* B60, 2004, 627-668.
- [19] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *Chem. Commun.* 37, 2007, 3814-3816.
- [20] A. Gavezzotti, *New J. Chem.* 35, 2011, 1360–1368.
- [21] J.F. Griffin, W.L. Duax, C.M. Weeks, *Atlas of Steroid Structure*, 2nd ed, IFI/PLENUM, New York-Washington-London, 1984.
- [22] A.T. Kicman, *Br. J. Pharmacol.* 154, 2008, 502–521.
- [23] P.C.A Kam, M. Yarrow, *Anaesthesia.* 60, 2005, 685–92.
- [24] A. Vermeulen, *Acta Clin. Belg.* 30, 1975, 48–55.
- [25] Elks, J.; Ganellin, C.R. *The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data, Structures and Bibliographies*, first ed.; Springer: Easton, ME, US, 1990, p. 652.
- [26] *Index Nominum 2000*, International Drug Directory Amer Pharmacists Assn, 17th ed., Swiss Pharmaceutical Society, 2000.
- [27] W. Llewellyn, *Anabolics*, 10th ed., Molecular Nutrition Llc., Jupiter, 2011.
- [28] **A. Turza**, M. O. Miclaus, A. Pop, G. Borodi, *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* 234, 2019, 671-683.

- [29] V.J. Dalbo, M.D. Roberts, C.B. Mobley, C. Ballmann, W.C. Kephart, C.D. Fox, V.A. Santucci, C.F. Conover, L.A. Beggs, A. Balaez, F.J. Hoerr, J.F. Yarrow, S.E. Borst, D.T. Beck, *Andrologia*, 49, 2016, 1-11.
- [30] G. Borodi, **A. Turza**, P.A. Camarasan, A. Ulici, *J. Mol. Struct.*, 1212, 2020.
- [31] C.R. Groom, I.J. Bruno, M.P. Lightfoot, S.C. Ward, *Acta Cryst. B*72, 2016, 171-179.
- [32] P. Grochulski, Z. Wawrzak, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* 19, 1989, 577-587.
- [33] G. Borodi, **A. Turza**, A. Bende, *Molecules*, 25, (2020).
- [34] V.R. Hathwar, M. Sist, M.R.V. Jørgensen, A.H. Mamakhel, X. Wang, C.M. Hoffmann, K. Sugimoto, J. Overgaard, B.B. Iversen, *IUCrJ.* 2, 2015, 563-574.
- [35] C. Altona, H.J. Geise, C. Romers, *Tetrahedron*, 24, 1968, 13-32.
- [36] L. Mohler, C.E. Bohl, A. Jones, C.C. Coss, R. Narayanan, Y. He, D.J. Hwang, J.T. Dalton, D.D. Miller. *J. Med. Chem.* 52, 2009, 3597-3617.
- [37] R. Elancheran, V. L. Maruthanila, M. Ramanathan, S. Kabilan, R. Devi, A. Kunnumakara, J. Kotoky. *Med. Chem. Comm.* 6, 2015, 746-768.
- [38] **A. Turza**, A. Pop, M. M. Pop, L.Zarbo, G. Borodi, *J. Mol. Struct.* 1199, 2020, 126973.
- [39] MICROSIN products webpage, <http://microsin.ro/products.php> (accessed 02 August 2019)
- [40] B. Meurer-Witt, J. Biehl, Rapidly acting analgesic for treating acute, severe pain, comprises intravenously administered aqueous solution of o-carbamoyl-phenoxyacetic acid, DE Patent DE10032224A1, 2000
- [41] **A. Turza**, A. M. R. Gherman, V. Chis, C. B. Grosan, G. Borodi, *J. Mol. Struct.*, 1200, 2020, 127016.
- [42] G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, third ed., Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, 2001
- [43] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, 2002.
- [44] S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, J.G. Stowell. *Solid-state chemistry of drugs*. Indiana: SSCI Inc 1999:10-15.
- [45] C.B. Aakeroy, D.J. Salmon. *Cryst. Eng. Comm.* 7, 2005, 439-448.
- [46] V. Alagarsamy, *Textbook of medicinal chemistry*, Volume 1, first ed., Elsevier India, 2009, pp 576.
- [47] FRG Pat. No. 1281428, 1969, Ref. Zh. Khim., No. 17N350P (1970).
- [48] W. Liebenow, F. Leuschner, *Arzneim.-Forsch.* 25, 1975, 240-244.
- [49] A.A. Lebedev, M.Yu. Bazhmina, V.A. Smirnov, *Pharm. Chem. J.*, 21, 1987, 641-645.
- [50] **A. Turza**, G. Borodi, M. O. Miclaus, I. Kacso, *J. Mol. Struct.*, 1212, 2020, 128154.

- [51] **A. Turza**, M. O. Miclaus, L. Zarbo, M. David, I. Kacso, G. Borodi, New solid forms of the diuretic compound 4-Chloro Salicylic Acid-5-Sulfonamide, *J. Mol. Struct.*, accepted (2021)
- [52] J.L. Garcia-Giménez, M. González-Álvarez, M.J. Liu-González, *Inorg. Biochem.* 2009, 103, 923.
- [53] A.C. Hangan, **A. Turza**, R.L. Stan, R. Stefan, L.S. Oprean, *Russ. J. Coord. Chem.* 41, 2015, 395-404.
- [54] A.C. Hangan, **A. Turza**, R.L. Stan, B. Sevastre, E. Pall, S. Cetean, L.S. Oprean, *J. Chem. Sci.* 128, 2016, 815-824.
- [55] A.C. Hangan, R.L. Stan, **A. Turza**, L.S. Oprean, E. Pall, S. Gheorghe-Cetean, B. Sevastre, *Transit. Met. Chem.* 42, 2017, 153-164.
- [56] A.C. Hangan, **A. Turza**, R.L. Stan, L.S. Oprean. *Rev. Chim.* 69, 2019, 1407-1410.