



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JULIO DE MESQUITA FILHO**

RENAN AUGUSTO FUGITA

**ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DA CURCUMINA E DE UMA FORMA
POLIMÓRFICA**

Bauru

2011

RENAN AUGUSTO FUGITA

**ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DA CURCUMINA E DE UMA FORMA
POLIMÓRFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Licenciatura em Química da Universidade Estadual Paulista, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

Bauru

2011

Fugita, Renan Augusto.

Estudo e caracterização térmica da curcumina e de uma forma polimórfica/ Renan Augusto Futita, 2011

36 f. : il.

Orientador: Gilbert Bannach

Monografia (Graduação)-Universidade Estadual Paulista.
Faculdade de Ciências, Bauru, 2011

1. Polimorfismo. 2. Análise Térmica. 3. Curcumina I.
Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II.
Título.

RENAN AUGUSTO FUGITA

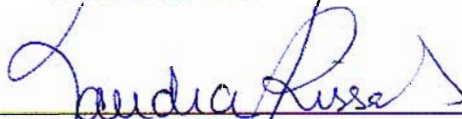
**ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DA CURCUMINA E DE UMA FORMA
POLIMÓRFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Licenciado em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Licenciatura em Química da Universidade Estadual Paulista.

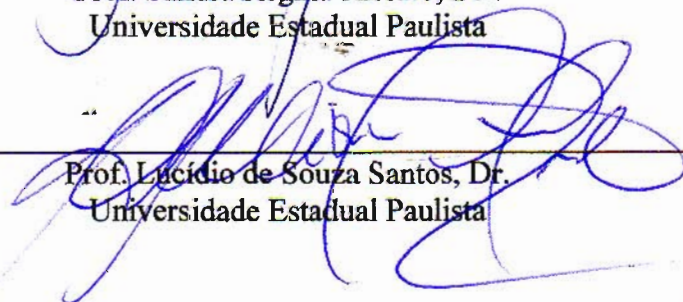
Bauru, 25 de novembro de 2011.



Professor e orientador Gilbert Bannach, Dr.
Universidade Estadual Paulista



Prof. Sandra Regina Rissato, Dr^a.
Universidade Estadual Paulista



Prof. Lucídio de Souza Santos, Dr.
Universidade Estadual Paulista

A minha família pelo apoio durante a minha
jornada.

Ao prof. Dr. Gilbert Bannach por ter
acreditado em minha capacidade.

AGRADECIMENTOS

Ao professor e orientador Dr. Gilbert Bannach, pelo incentivo, tempo e confiança em mim investidos.

Ao prof. Massao Ionashiro (IQ-Araraquara) por permitir a utilização da instrumentação de análise térmica e ajudar na interpretação dos dados.

Aos colegas de grupo Diogo Gálico, Renan Barrach e Bruno Barreto pelo apoio e descontração que acabaram tornando o trabalho menos árduo.

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muita nos aproxima. Ninguém pense que ser intelectual é demais, para admitir a existência de um criador.” (**Louis Pasteur**).

RESUMO

Neste trabalho foi preparada uma forma polimórfica da curcumina, um composto natural bioativo amplamente utilizado na medicina indiana no trato de uma série de enfermidades. A preparação do polimorfo foi mediada pelo processo de cristalização por solventes e misturas de solventes orgânicos a fim de alterar a constante dielétrica da solução para obtenção de cristais. O cristal de curcumina foi estudado e caracterizado por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, difratometria de raios X pelo método do pó e pelas técnicas termoanalíticas: termogravimetria e análise térmica diferencial (TG-DTA) e calorimetria diferencial exploratória (DSC). A curva DSC do composto puro (PF= 180,19°C) mostrou certa diferença quando comparada com a do composto cristalizado (PF=176,63°C) em mistura de solventes, indicando assim o fenômeno de polimorfismo, e a curva TG-DTA do composto cristalizado mostrou que este não era um solvatomorfo. Por fim as técnicas de difratometria de raios X pela técnica do pó e FTIR evidenciaram uma mudança estrutural no composto cristalizado, baseado no perfil dos gráficos quando comparados aos do composto puro, o que comprova que o composto cristalizado trata-se de um polimorfo.

Palavras chave: Polimorfismo, Análise Térmica, Curcumina.

ABSTRACT

This paper was prepared a polymorphic form of curcumin a natural bioactive compound widely used in Indian medicine in the treatment of a range of illnesses. The preparation was the polymorphic crystallization process and solvent mixtures of organic solvents in order to change the dielectric constant of the solution to obtain crystals. The crystal of curcumin has been studied and characterized by absorption spectroscopic in the infrared, X-ray diffraction powder method and by thermo analytical techniques: thermogravimetry and differential thermal analysis (TG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The DSC of the pure compound (MP=180,19°C) showed some differences compared the compound crystallized (MP=176.63°C) in a mixture of solvents thus indicating the phenomenon of polymorphism, and TG-DTA curve of the compound crystallized showed that this was not a solvatomorphic. Finally the techniques of X-ray diffraction technique FTIR and powder showed a structural change in the compound crystallized, profile-based graphics when compared to the pure compound, which proves that the compound crystallized it is a polymorph.

Keywords: Polymorphism, Thermal Analysis, Curcumin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Publicações onde o tema “Curcumin” foi relatado entre os anos de 2000 a 2010..	15
Figura 2 – Fórmula estrutural do composto natural curcumina [2].	16
Figura 3 - Ilustração esquemática das classes de forma cristalina, que podem ser exibidos pelos compostos bioativos (A) único componente; (B) polimorfo do único componente; (C) hidrato ou solvato; (D) polimorfo de solvato ou hidrato [6].	18
Figura 4 - Diagrama de cristalização [8].	19
Figura 5 – TG-DTA modelo SDT 2960 da TA Instruments	21
Figura 6 – Diagrama de bloco de um sistema térmico diferencial moderno [9].	22
Figura 7 - Módulo calorimétrico modelo DSC Q10 da TA Instruments.	22
Figura 8 – Difratorômetro de raios X para policristais modelo D5000 da Siemens.	23
Figura 9: Espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific	24
Figura 10 – Curvas DSC da curcumina pura sobreposta à curva DSC da curcumina cristalizada.	28
Figura 11 – Curva TG-DTA da curcumina pura (a); da curcumina cristalizada (b).	30
Figura 12 – Espectro de absorção na região de infravermelho da curcumina pura (a) e da curcumina cristalizada (metanol/acetona) (b).	31
Figura 13 – Espectro de absorção da região do infravermelho do polimorfo da curcumina sobreposto ao espectro do solvente puro.	32
Figura 14 – Difractogramas de raios X da curcumina pura e da curcumina cristalizada.	33
Figura 15 – Fotomicroscopia do composto natural curcumina pura [10X].	34
Figura 16 – Fotomicroscopia dos cristais de curcumina (metanol/acetona) [10X].	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição das categorias, somente para o ano de 2010, onde o assunto “curcumin” é publicado.....	12
Tabela 2 – Resultados obtidos em testes de solubilidade da curcumina em diferentes solventes orgânicos ($\cong 0,02\text{g}$ para 8 mL e temperatura ambiente).....	27
Tabela 3 – Dados de pureza, delta H e temperatura máxima de pico de fusão obtidos pelas curvas DSC.....	29
Tabela 4 – Dados obtidos através das curvas TG-DTA para a curcumina pura e curcumina cristalizada.....	30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	SUBSTÂNCIAS POLIMÓRFICAS.....	16
1.2	PSEUDOPOLIMORFISMO.....	17
1.3	CRISTALIZAÇÃO.....	18
1.4	– TÉCNICAS UTILIZADAS NA CARACTERIZAÇÃO.....	20
1.4.1	– Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultânea (TG-DTA) [9] ...	20
1.4.2	– Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) [9]	21
1.4.3	– Difractometria de raios X.....	22
1.4.4	– Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho [13]	24
2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	25
2.1	AVALIAÇÃO DE SOLUBILIDADE	25
2.2	OBTENÇÃO DE CRISTAIS.....	25
2.3	CARACTERIZAÇÃO DOS CRISTAIS	26
2.3.1	Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	26
2.3.2	Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial	26
2.3.3	Difractometria de raios X.....	27
2.3.4	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho.....	27
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
3.1	AVALIAÇÃO DA SOLUBILIDADE DA CURCUMINA EM SOLVENTES ORGÂNICOS.....	27
3.2	CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA	28
3.3	TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL.....	29
3.4	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO DA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	31
3.5	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X.....	32
3.6	FOTOMICROSCOPIA.....	34
4	CONCLUSÃO.....	35
5	BIBLIOGRAFIA	35

1 INTRODUÇÃO

No período de 2000-2010 são relatados em torno de 8968 artigos na literatura (SciFinder Scholar 2007) sobre o tema “Curcumin”, apesar desta quantidade expressiva de publicações, muito pouco ou quase nenhum estudo foi encontrado sobre as propriedades térmicas e diferentes formas polimórficas da Curcumina. No ano de 2010 foram publicados 1287 trabalhos sendo que 1066 são artigos, 189 são patentes, 97 são revisões entre outras categorias. Na Tabela 1 são sumarizadas as principais áreas onde o tema Curcumina é relatado no ano de 2010. Lembrando que um trabalho pode fazer parte de mais de uma área do conhecimento. Desta forma observa-se que com o passar dos anos houve uma intensificação no interesse pelos estudos relacionados ao tema curucumina (Figura 1).

Tabela 1: Distribuição das categorias, somente para o ano de 2010, onde o assunto “curcumin” é publicado.

General chemistry	
Organic substances	862
Inorganic substances	254
Miscellaneous substances	179
General science topics	60
Biotechnology	
Medicine	686
Substances in medicine	647
Food	162
Substances in adverse effects	136
Toxicology & forensics	122
Agriculture	83
Substances in food chemistry	46
Substances in biological uses	30
Substances in agriculture	1
Biology	
Substances in biology	651

Processes & systems	517
Anatomy	493
Animal pathology	470
Organisms	360
Immunology	243
Endocrinology	193
Substances in adverse effects	136
Genetics & protein chemistry	
Proteins & peptides	575
Miscellaneous substances	179
Nucleic acids	153
Genetics	140
Protein & peptide topics	58
Technology	
Materials & products	305
Metallurgy	229
Processes & apparatus	185
Substances in technology	104
Ceramics	15
Construction	14
Power & fuel topics	12
Imaging & recording	11
Formed, removed, & other substances	5
Physical chemistry	
Miscellaneous substances	179
Substances in property studies	158
Atomic & molecular phenomena	138
Gas, liquid, & solid phenomena	116
Particle phenomena	83
Mechanics	63
Spectra & spectroscopy	59

Thermodynamics	54
Surface phenomena	40
Substances in processes	36
Electric & magnetic phenomena	25
Quantum mechanics	12
Subatomics	12
	Polymer chemistry
Miscellaneous substances	179
Processes & apparatus	173
Polymers	158
Modifiers & additives	34
Applications & phenomena	33
	Synthetic chemistry
Reactions	178
Prepared substances	87
Reactants & reagents	68
Purified substances	32
Bio-prepared substances	11
Manufactured substances	4
	Analytical chemistry
Analysis	152
Analytes & matrixes	64
Reagents & other substances	22
	Environmental chemistry
Environment	40
Geology & soil chemistry	22
Formed, removed, & other substances	5
Pollutants	2
	Catalysis
Catalysts	6
Catalysis	5

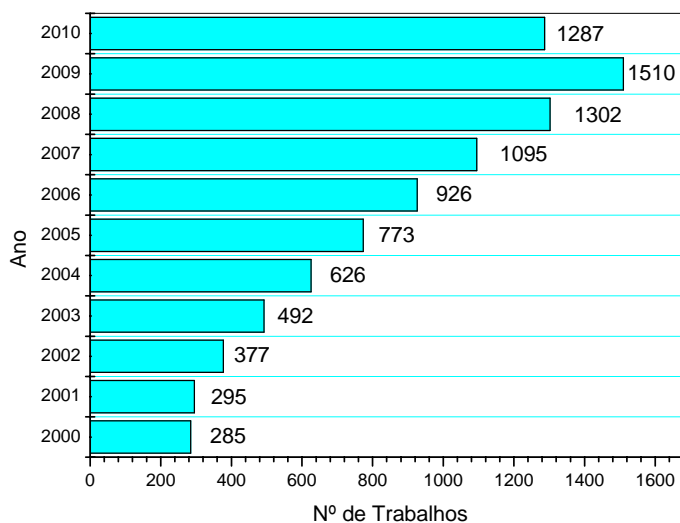


Figura 1 – Publicações onde o tema “Curcumin” foi relatado entre os anos de 2000 a 2010.

A curcuma (*Curcuma longa L.*) é uma planta perene pertencente à família do gengibre e é cultivada no sul e sudeste da Ásia tropical. O rizoma dessa planta também é conhecido como a “Raíz” e é a parte mais útil da planta para fins culinários e medicinais. O mais ativo dos componentes da curcuma, é a curcumina presente num teor de 2-5% nas especiarias. A característica amarelada é devido aos curcuminóides presentes.

A curcumina é um pó cristalino amarelo-alaranjado praticamente insolúvel em água. A estrutura da curcumina ($C_{21}H_{20}O_6$) foi descrita primeiramente em 1913 por Lampe e Milobedeska e chamada de diferoilmetano (Figura 2).

A curcuma é usada como tempero, corante em alimentos e têxteis, e utilizado para o tratamento de uma variedade de doenças. É amplamente utilizada na medicina indiana tradicional para a cura de desordens biliares, anorexia, tosse, feridas, diabetes, doenças hepáticas, reumatismo e sinusite. Durante séculos, a curcumina foi consumida como tempero em doses de até 100mg / dia [1].

A extensa investigação nas últimas cinco décadas indicou que a curcumina reduz o colesterol no sangue, impede a oxidação do LDL, inibe a agregação plaquetária, suprime a trombose e infarto do miocárdio, suprime sintomas associados com o diabetes do tipo II, artrite e reumatóide, esclerose múltipla, Alzheimer, inibe a replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV), aumenta o poder de cicatrização de feridas, protege contra lesões hepáticas, aumenta a secreção biliar, protege contra a formação de catarata e contra a toxicidade pulmonar e fibrose, é um antileishmaniasis e um antiaterosclerótico. Além disso, há uma extensa literatura que sugere que a curcumina tem o potencial na prevenção e tratamento de uma série de outras doenças [1].

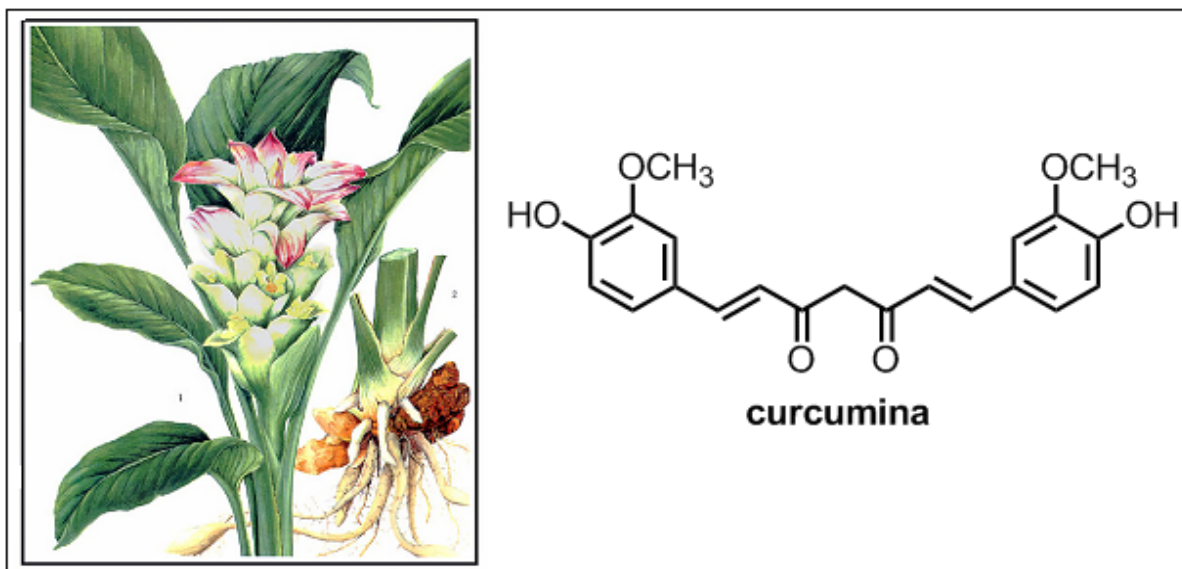


Figura 2 – Fórmula estrutural do composto natural curcumina [2].

1.1 SUBSTÂNCIAS POLIMÓRFICAS

Diversas substâncias orgânicas e inorgânicas podem existir sob diferentes formas cristalinas e também podem apresentar-se no estado amorfo, não possuindo forma definida, sendo, por conseguinte irregular em suas três dimensões [3].

Quando no estado sólido uma substância tiver a capacidade de se apresentar em formas distintas, dá a este fenômeno a denominação de polimorfismo, porém quando a diferenciação da estrutura do sólido ocorrer através da incorporação de moléculas de água ou solventes a estes se atribui a denominação pseudopolimorfismo [3].

Mesmo existindo em mais de uma forma cristalina apenas uma delas é termodinamicamente estável a uma dada temperatura e pressão, ocorrendo com as demais formas, a conversão espontânea na forma mais estável.

Para exemplificar, pode - se citar o vidro que não sofre cristalização devido à energia envolvida para tal, pois a energia de ativação necessária para o processo é consumida no rompimento das ligações antes mesmo dos átomos se arranjamem.

Embora na formação das novas ligações ocorra uma liberação de energia superior a energia de ativação, esta está disponível na fase final do processo, onde fica justificado o estado amorfo do vidro ao menos que ele receba de uma fonte externa energia de alta intensidade na forma de calor ou radiações. [4].

De maneira geral, o polimorfismo atribui ao composto maiores pontos de fusão, diminuição da solubilidade preservando a máxima estabilidade química, e são suscetíveis a interconversões de fase mediadas por efeito de solvente ou então através de calor.

Em geral, as diferentes formas cristalinas não possuem o mesmo fator de empacotamento atômico, ocasionando em variações de volume e densidade. A diferença de empacotamento molecular, formas cristalinas de um material polimorfo, causam diferenças nas propriedades físicas que acabam distinguindo uma forma cristalina de outra. Abaixo serão relatadas as propriedades físicas que mostram as diferenças entre várias estruturas polimórficas:

- 1- Propriedades de empacotamento: volume de densidade molar; índice de refração; condutividade elétrica, térmica e higroscopicidade.
- 2- Propriedades termodinâmicas: temperatura de fusão e sublimação; energia interna (energia estrutural); entalpia; entropia; energia livre; solubilidade e capacidade calorífica.
- 3- Propriedades espectroscópicas: transições eletrônicas, vibracionais (Raman), rotacionais e transição de spin nuclear.
- 4- Propriedades cinéticas: taxa de dissolução; taxas de reações no estado sólido e estabilidade oxidativa.
- 5- Propriedades de superfícies: energia livre de superfície; tensão interfacial e morfologia cristalina.
- 6- Propriedades mecânicas: endurecimento; força de tensão; compatibilidade; manuseio; fluxo; manipulação e mistura [3].

1.2 PSEUDOPOLIMORFISMO

Os pseudopolimorfos ou solvatomorfos são soluções sólidas em que o solvente pode estar presente de um modo intersticial ou substitucional. [5].

Pseudopolimorfos podem ser classificados quanto à proporção presente na formulação do composto, ou seja, apresentam-se como estequiométricos (relação composto e solvente

mantém uma proporção) ou então não-estequiométrico (onde a proporção de solvente pode variar).

Alguns compostos são conhecidos por se apresentarem como solvatomorfos como, por exemplo: água, solventes orgânicos e compostos inorgânicos. Embora a presença da maioria destes solventes em substâncias terapêuticas apresente uma preocupação pelo aumento no nível de toxicidade, existem alguns fatores pelos quais se torna interessante o estudo destes.

Na indústria farmacêutica tem-se uma grande atenção nos solvatomorfos formados pela água, pois é extremamente complicado se manter o estado de hidratação dos fármacos cristalinos e dos excipientes em todo o processo de desenvolvimento.

Sem dúvidas, a água é o solvente que forma o maior número de sólidos solvatomórficos devido ao seu tamanho que permite que ocupe vazios estruturais e por causa da sua capacidade de formar interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio.

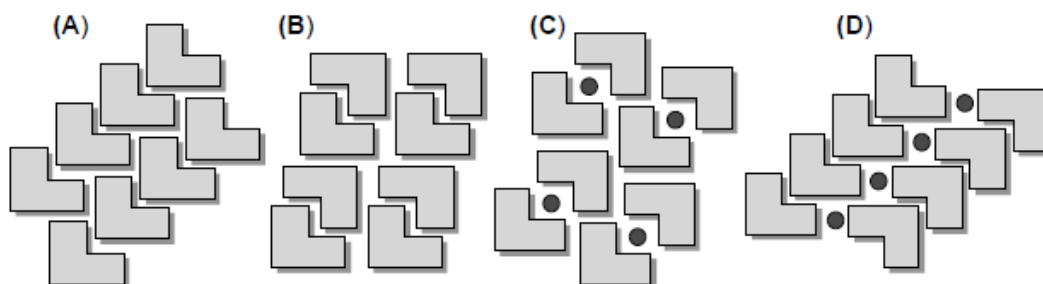


Figura 3 - Ilustração esquemática das classes de forma cristalina, que podem ser exibidos pelos compostos bioativos (A) único componente; (B) polimorfo do único componente; (C) hidrato ou solvato; (D) polimorfo de solvato ou hidrato [6].

Alguns compostos hidratados podem converter-se para uma forma amorfa mediante a desidratação, e outros podem tornar-se quimicamente instáveis. Ainda podem ter o seu grau de hidratação aumentado e gerar formas com menor solubilidade [5].

1.3 CRISTALIZAÇÃO

O processo de cristalização é amplamente utilizado para a fabricação de compostos bioativos e substâncias medicamentosas no estágio intermediário de purificação e separação,

onde é possível a detecção de variações cristalinas que podem trazer conseqüências como a bio-inequivalência e assim como problemas na formulação dos compostos [7]

A fim de obter fase sólida, os cristalizadores industriais utilizam métodos ou para a geração de supersaturação de resfriamento e / ou evaporação. A precipitação é muitas vezes aplicada aos sistemas de cristalização e geralmente faz-se com a adição de um terceiro componente que induz uma reação química para produzir soluto ou diminuir a sua solubilidade [8].

Uma característica comum desses sistemas é a rápida formação de fase sólida. Como geralmente o modo de cristalização se dá por supersaturação em níveis muito mais elevados do que pelo resfriamento ou evaporação simples, é aplicado o termo “cristalização rápida” [8].

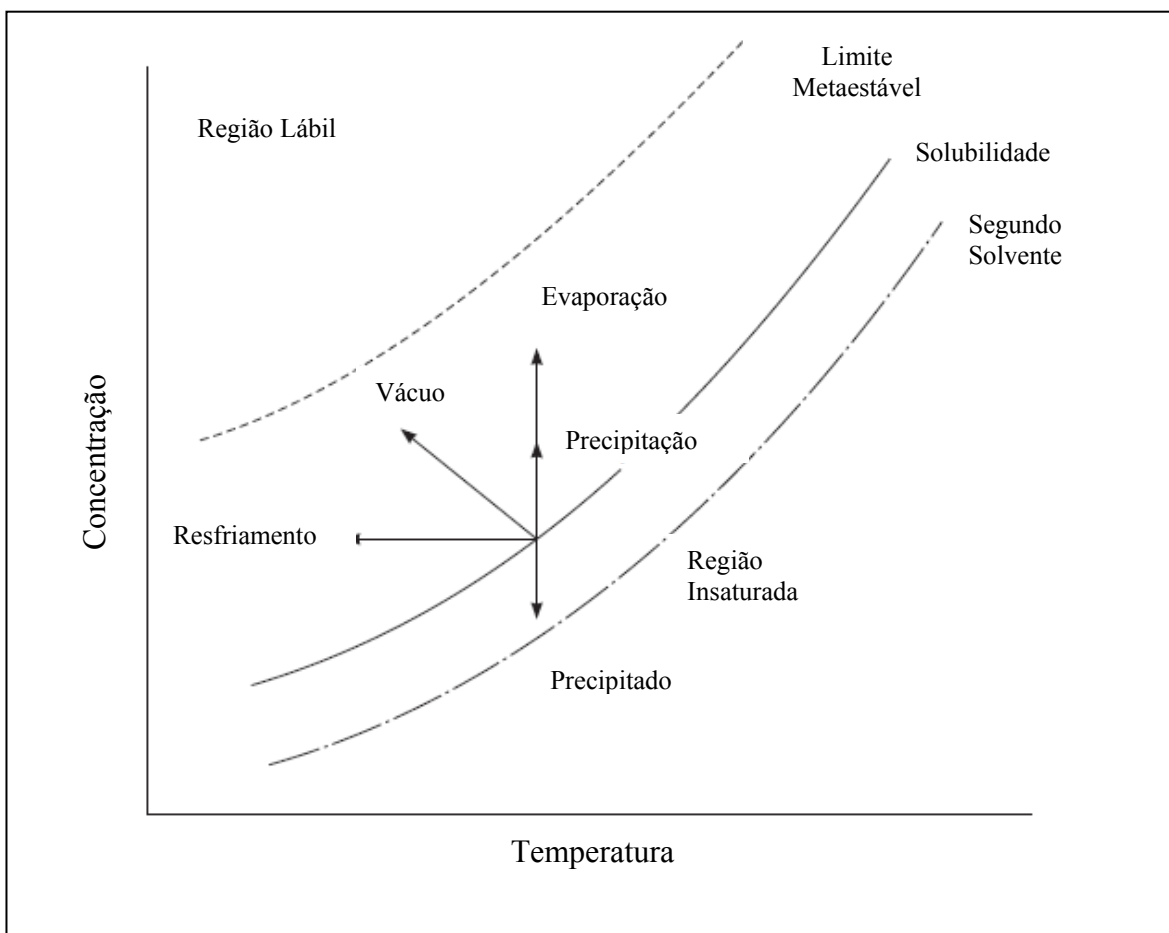


Figura 4 - Diagrama de cristalização [8].

A forma da linha de equilíbrio ou curva de solubilidade é importante para determinar o modo de cristalização a ser empregado, a fim de cristalizar uma determinada substância. Se a

curva é íngreme a substância apresenta uma forte dependência da temperatura e em seguida o resfriamento seria a possibilidade mais adequada. Se, por outro lado, a linha de equilíbrio for relativamente plana, em seguida, um processo evaporativo pode ser necessário. Quando o rendimento de qualquer processo for baixo, então um segundo solvente pode ser adicionado para reduzir a eficácia do primeiro e diminuir as concentrações residuais das soluções. Se o soluto ocorre como consequência da reação química ou adição de um íon comum, e é relativamente insolúvel, em seguida, a precipitação ou "cristalização rápida" ocorre [8].

1.4 – TÉCNICAS UTILIZADAS NA CARACTERIZAÇÃO

1.4.1 – Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultânea (TG-DTA) [9]

As termobalanças (Figura 5) são instrumentos que permitem a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, ou seja, à medida que ela é aquecida ou resfriada. As curvas de variação de massa (em geral perda, mais raramente ganho de massa) em função da temperatura permitem tirar conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra, sobre a composição e estabilidade dos intermediários e sobre a composição do resíduo.

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica térmica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material referência termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos ou resfriados em um forno. Essas medições de temperatura são diferenciais, pois se registra a diferença entre a temperatura da referência T_r , e a da amostra T_a , ou seja ($T_r - T_a = DT$), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear ($dT/dt = Cte$).

Através das curvas DTA, pode-se acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, tais como transições de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, mudanças de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, de dissociação, de decomposição, de óxido-redução, etc. capazes de causar variações de calor.



Figura 5 – TG-DTA modelo SDT 2960 da TA Instruments

1.4.2 – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) [9]

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e um material de referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura.

Através dessa técnica, pode-se acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, tais como transições de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, inversões de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, de dissociação, de decomposição, de óxido-redução, etc. capazes de causar variações de calor. Em geral transições de fase, desidratações, reduções e certas reações de decomposição produzem efeitos endotérmicos, enquanto que cristalizações, oxidações, algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos.

Essa técnica permite também, estudar transições que envolvem variações de entropia (transições de segunda ordem), das quais, as mais comuns são transições vítreas que certos polímeros podem sofrer.

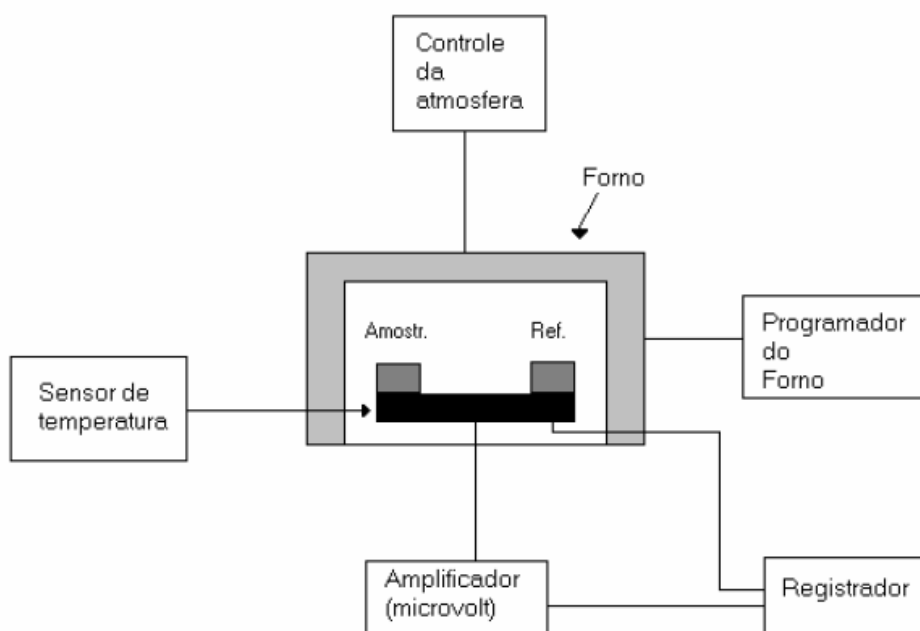


Figura 6 – Diagrama de bloco de um sistema térmico diferencial moderno [9].



Figura 7 - Módulo calorimétrico modelo DSC Q10 da TA Instruments.

1.4.3 – Difractometria de raios X

Quando a excitação de um átomo conduz à remoção de um elétron de uma camada interna, o átomo volta ao estado fundamental por transferência de um elétron das camadas externas para a interna havendo, conseqüentemente, emissão de energia sob a forma de raios

X. Cada átomo de um cristal difrata em todas as direções um feixe de raios X incidente. A condição para que se observe a difração de um feixe de raios X pelo cristal é dada pela lei de Bragg: [10,11]

$$n \lambda = 2d \sin \theta$$

onde n é um número inteiro, d é a distância entre planos paralelos, λ é o comprimento de onda do raio X e θ é o ângulo de incidência.

A posição dos feixes difratados por um cristal depende apenas das dimensões e forma da unidade repetitiva deste cristal e do comprimento de onda do feixe incidente. As intensidades dos feixes difratados dependem igualmente, do tipo de átomos presentes no cristal e de sua localização na unidade fundamental repetitiva, ou seja, a célula unitária. Não há, portanto, duas substâncias que tenham exatamente o mesmo modelo de difração, considerando-se tanto a direção quanto a intensidade de todos os feixes difratados.

A difratometria de raios X é um método rápido e eficiente de avaliar se uma amostra se encontra no estado amorfo ou cristalino. Permite identificar as fases cristalinas presentes numa amostra e às vezes é o único meio de determinar, entre possíveis polimorfos de uma substância, a forma predominante, como é o caso do grafite e do diamante, por exemplo. A comprovação da formação de solvatos também é uma possibilidade do método [11,12].

O intervalo de comprimentos de onda dos raios X vai de cerca de 10^{-5} Å até 100 Å; a difratometria de raios X convencional utiliza raios X na região de 0,1 Å até 25 Å ($1 \text{ Å} = 0,1 \text{ nm} = 10^{-10} \text{ m}$).



Figura 8 – Difratômetro de raios X para policristais modelo D5000 da Siemens.

1.4.4 – Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

No espectro eletromagnético, a região do infravermelho está localizada entre as regiões do visível e de microondas 0,78 a 1000 μm , o que equivale aos números de onda de 12900 – 10 cm^{-1} . A faixa de maior uso está situada entre 4000 – 400 cm^{-1} , correspondente ao infravermelho médio. Apesar disso, é verificado um grande interesse nas regiões do infravermelho próximo (14290 – 4000 cm^{-1}) e do infravermelho distante (700 – 200 cm^{-1}).

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma das técnicas mais utilizadas na identificação das funções químicas orgânicas. Através dos diferentes modos vibracionais gerados por grupos funcionais ao absorverem radiação na região do infravermelho em comprimentos de onda característicos é possível determinar o grupo funcional existente.

Na química de coordenação esta técnica tem sido de grande importância, pois através dela é possível identificar as vibrações características do ligante e/ou ânions que geralmente ocorrem na região de média frequência (4000 – 600 cm^{-1}) e as vibrações características do metal – ligante que aparecem na região de baixa frequência (abaixo de 600 cm^{-1}) [13].



Figura 9: Espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific

2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os reagentes acetona, acetonitrila, clorofórmio, curcumina, éter etileno glicol, hexano, isooctano, isopropanol, metanol, tetracloreto de carbono e tolueno tem como procedência J.T. BAKER com exceção da curcumina que foi obtida pela Sigma Aldrich.

2.1 AVALIAÇÃO DE SOLUBILIDADE

A solubilidade da curcumina foi determinada colocando-a em contato com solventes orgânicos, agitação manual e observação. Por não apresentar solubilidade conhecida, os solventes foram escolhidos empiricamente.

Para os testes de solubilidade foi usada uma massa de aproximadamente 0,02 g de amostra para um volume de 8 ml de solvente, sendo possível fazer observações quanto aos solventes que melhor solubilizavam a amostra de curcumina.

2.2 OBTENÇÃO DE CRISTAIS

O cristal obtido será apresentado neste trabalho com a denominação de “curcumina cristalizada”. A fim de testar a reprodutibilidade dos dados, a curcumina cristalizada foi sintetizada em triplicata.

Solubilizou aproximadamente 0,1 g do composto natural curcumina em uma mistura de solventes: metanol e acetona na proporção de 1:1 (v/v), deixando a solução em condições ambientes e com ausência de luz, até a sua cristalização.

2.3 CARACTERIZAÇÃO DOS CRISTAIS

A fim de caracterizar as substâncias polimórficas, foram utilizadas as técnicas termogravimétricas (TG-DTA e DSC), difratometria de raios X pelo método do pó e espectroscopia de absorção na região do infravermelho.

Neste trabalho foram enfatizadas as técnicas termoanalíticas, mas complementarmente serão apresentados os gráficos de outras técnicas auxiliares foram utilizados na determinação do polimorfo.

2.3.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

As curvas DSC para a caracterização do polimorfo da curcumina foram obtidas num módulo calorimétrico DSC - Q10 da TA Instruments, capaz de operar da temperatura ambiente até 750°C.

Utilizou-se como suporte de amostra, cadinho de alumínio com tampa prensada e perfurada, e como referência um cadinho similar, vazio. A razão de aquecimento foi de 20°C min⁻¹, massa de amostra da ordem de 3 mg, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min⁻¹.

2.3.2 Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial

A caracterização dos compostos preparados, no presente estudo, foi realizada através da termogravimetria - análise térmica diferencial simultânea (TG-DTA). As curvas TG-DTA foram obtidas utilizando o equipamento SDT 2960 simultaneous TGDTA da TA Instruments. Esse Equipamento SDT 2960 da TA instruments é capaz de operar desde a temperatura ambiente até a temperatura de 1500°C. Os termopares para a amostra e referência são de Pt / Pt-Rh 13% (m/m) com sensibilidade da balança 0,1 µg e exatidão de mais ou menos 1%. O sistema foi calibrado, seguindo as especificações fornecidas pelo fabricante. As curvas foram obtidas em cadinho de α -Al₂O₃ (40 µL), com massa de amostra de aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de 20°C min⁻¹, atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL min⁻¹ e intervalo de temperatura de 30-800°C.

2.3.3 Difractometria de raios X pelo método do pó

A fim de caracterizar o composto quanto ao grau de cristalinidade, realizou-se a técnica de difratometria pelo método do pó, onde utilizou-se um difratômetro Siemens D 5000, utilizando-se tubo de cobre, submetido a 20 kV, corrente de 20 mA, Cu K α , $\lambda = 1.5406$ Å. A amostra foi colocada em suporte de vidro, próprio do equipamento e exposta à radiação $5^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$.

2.3.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific, usando o acessório ATR com cristal de Ge, na região compreendida entre 4000-600 cm^{-1} .

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 AVALIAÇÃO DA SOLUBILIDADE DA CURCUMINA EM SOLVENTES ORGÂNICOS

A Tabela 2 apresenta a solubilidade da curcumina em diversos solventes orgânicos:

Tabela 2 – Resultados obtidos em testes de solubilidade da curcumina em diferentes solventes orgânicos ($\cong 0,02\text{g}$ para 8 mL e temperatura ambiente).

<u>Solvente</u>	<u>Solubilidade</u>
Acetona	Solúvel
Acetonitrila	Parcialmente Solúvel
Água	Insolúvel
Clorofórmio	Parcialmente Solúvel
Etanol	Solúvel
Éter Etilico	Parcialmente Solúvel
Etileno Glicol	Parcialmente Solúvel
Hexano	Insolúvel
Isoctano	Insolúvel
Isopropanol	Parcialmente Solúvel

Metanol
Tetracloroeto de Carbono
Tolueno

Solúvel
Insolúvel
Parcialmente Solúvel

3.2 CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA

A Figura 8 apresenta as curvas DSC para a curcumina pura e para a curcumina cristalizada em mistura de solventes (metanol/acetona).

Em cada curva DSC apresentada, observa-se um pico endotérmico relacionado à fusão do composto. Informação confirmada através das curvas TG-DTA e teste qualitativo com aquecimento em um tubo de ensaio.

Comparando os dois picos, nota-se que as temperaturas de fusão para a curcumina pura (180,19°C) e da curcumina cristalizada (176,63°C) estão discrepantes por cerca de 3,5°C. O que sugere o fenômeno de polimorfismo na cristalização em mistura de solventes.

Vale ressaltar que a técnica de calorimetria diferencial exploratória (DSC) fornece dados para indicar um possível polimorfo, sendo necessárias outras técnicas para a confirmação do fenômeno.

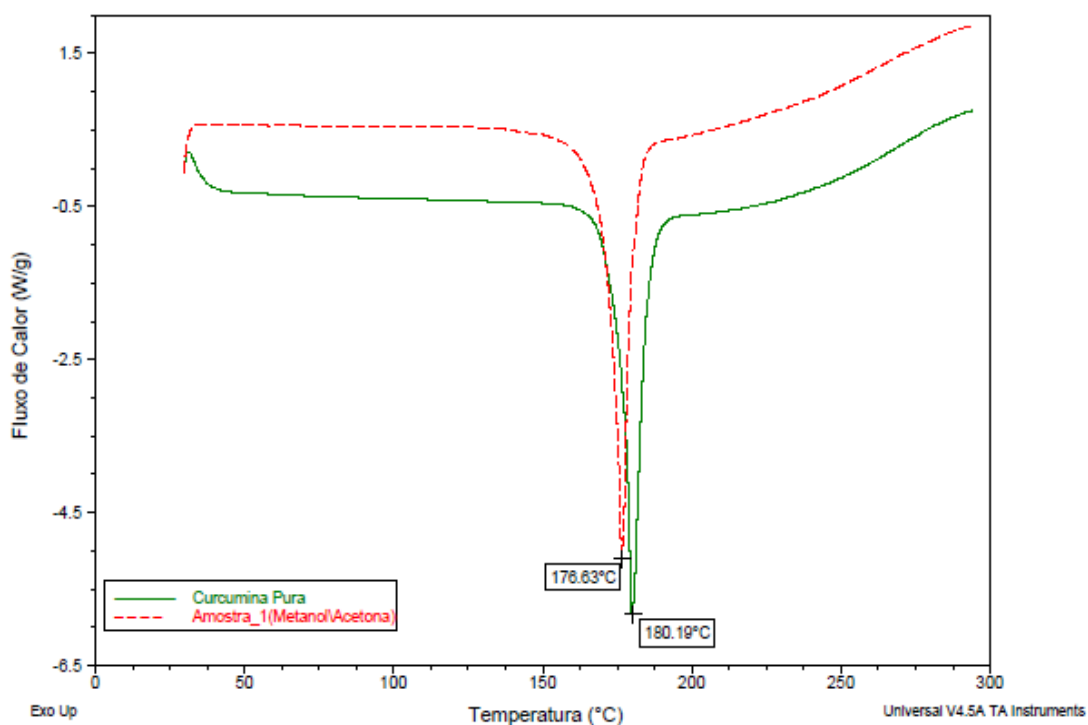


Figura 10 – Curvas DSC da curcumina pura sobreposta à curva DSC da curcumina cristalizada.

A Tabela 3 apresenta outros dados relevantes obtidos através das curvas DSC dos compostos.

Tabela 3 – Dados de pureza, delta H e temperatura máxima de pico de fusão obtidos pelas curvas DSC.

<u>Amostra</u>	<u>Pureza(%)</u>	<u>Delta H (kJ.mol⁻¹)</u>	<u>Temperatura Máx. Pico</u>
Curcumina	98,85	47,27	180,19° C
Curcumina Cristalizada	92,26	52,53	176,63°C

3.3 TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL

As curvas TG-DTA da curcumina pura (a) e curcumina cristalizada em mistura de solvente (b) (Figura 9), mostram perdas de massa em duas etapas em correspondência com os eventos exotérmicos entre as temperaturas de 250 e 600°C.

A decomposição térmica da curcumina pura (a) ocorre em duas etapas consecutivas, entre 205 e 441°C e de 441 a 630°C associados à exoterma compreendida entre 204-437°C e ao pico exotérmico a 545°C, com perdas de massa correspondente a 47,34 % e 50,89 %, respectivamente e resíduo de 1,77%. Para o polimorfo a decomposição também ocorreu em duas etapas consecutivas entre 190 - 438°C e 438 - 630°C associadas aos picos exotérmicos em 391,4°C e 560°C, com perdas de massa de 46,3% e 53,2% respectivamente e 0,5 de porcentagem residual (Tabela 4).

Os valores de 1,77% e 0,5% são referentes aos teores de cinza da curcumina pura e curcumina cristalizada. A diminuição do teor indica que após a cristalização, houve a remoção de substâncias inorgânicas.

Na curva DTA foi observado um pico endotérmico relacionado à fusão em 180,20°C para a curcumina pura (a) e 176,60°C para o polimorfo (b), o que vem a corroborar com a informação obtida através das curvas DSC.

Através da curva TG foi possível evidenciar uma diferença na estabilidade térmica dos compostos sendo a curcumina pura (205°C) mais estável que seu polimorfo (190°C).

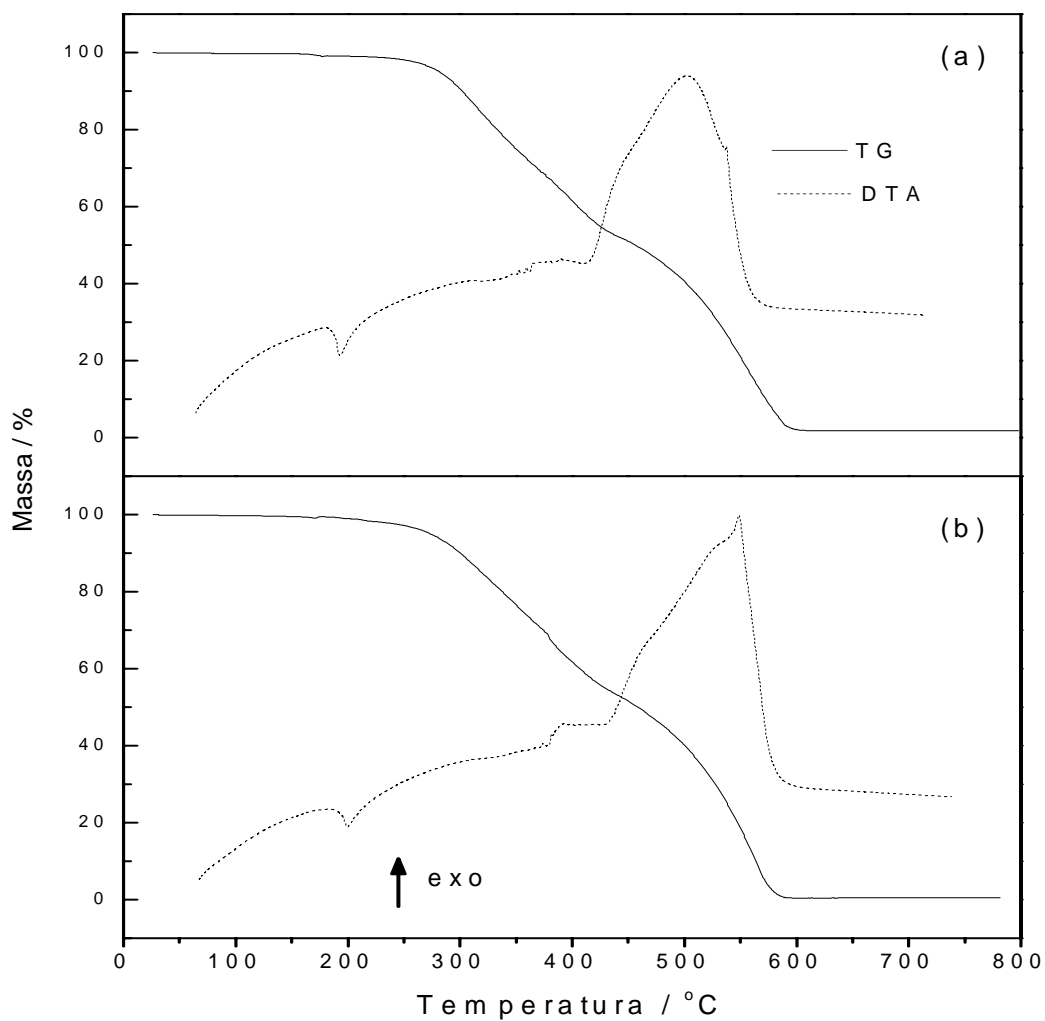


Figura 11 – Curva TG-DTA da curcumina pura (a); da curcumina cristalizada (b).

Tabela 4 – Dados obtidos através das curvas TG-DTA para a curcumina pura e curcumina cristalizada.

	Curcumina Pura		Polimorfo	
	1ªPerda	2ªPerda	1ªPerda	2ªPerda
$\theta^{\circ}\text{C}$	205-441	441-630	190-438	438-630
Perda / %	47,34	50,89	46,3	53,2
Pico/ $^{\circ}\text{C}$	205-437	546	391,4	560
Estabilidade	205 $^{\circ}\text{C}$		190 $^{\circ}\text{C}$	

3.4 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO DA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Através da análise dos espectros de absorção na região do infravermelho observou-se que os picos apresentam deslocamento ou então surgimento quando avaliados em toda a extensão do gráfico, o que sugere que houve interação entre grupos funcionais de moléculas adjacentes ou então interação dos grupos funcionais da molécula de curcumina com a mistura de solventes utilizada na cristalização causando assim diferentes tipos de estiramentos.

As principais diferenças ocorrem no intervalo entre $3000 - 3480 \text{ cm}^{-1}$, 1600 cm^{-1} e no intervalo de $1100 - 1250 \text{ cm}^{-1}$, que estão relacionados e estiramentos do grupo $-\text{OH}$ de alcoóis primários.

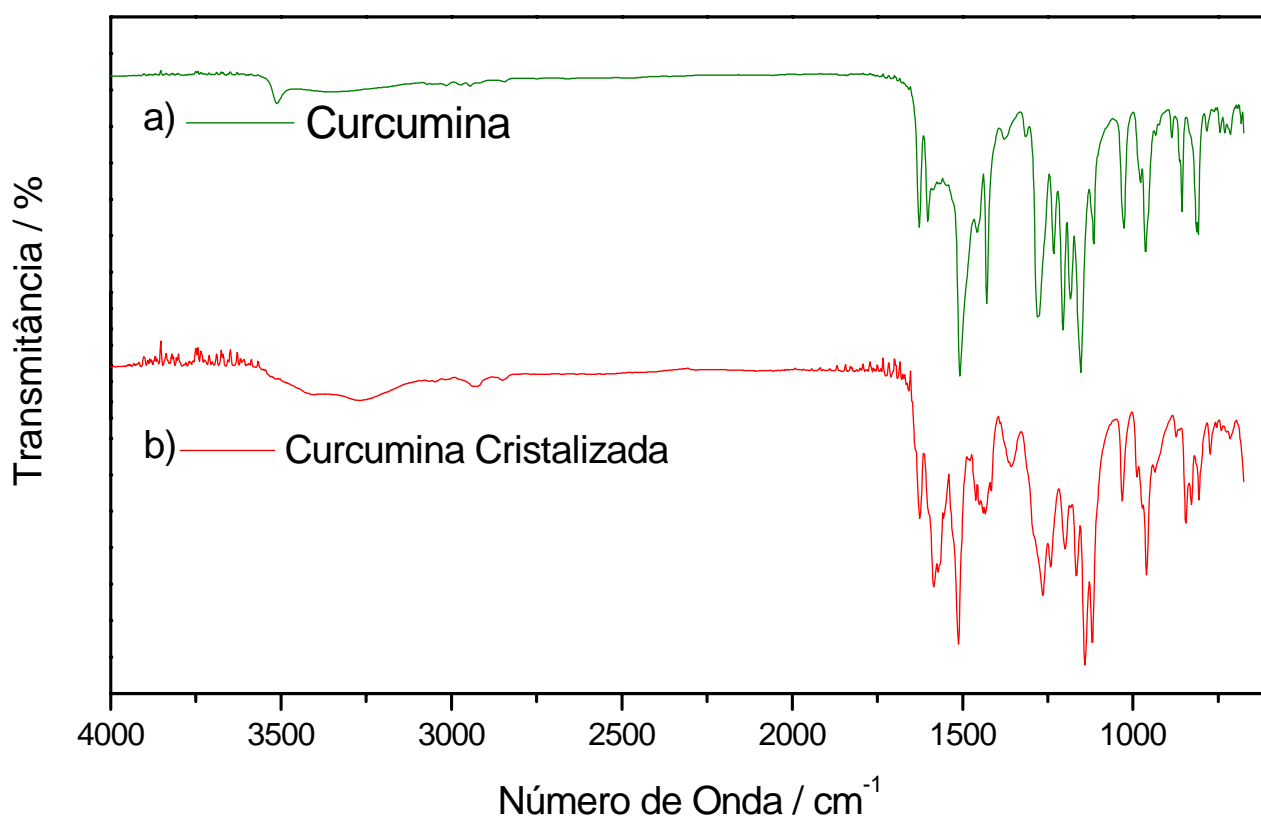


Figura 12 – Espectro de absorção na região de infravermelho da curcumina pura (a) e da curcumina cristalizada (metanol/acetona) (b).

Para um melhor entendimento das mudanças observadas, a Figura 11 apresenta a sobreposição da curcumina cristalizada (metanol / acetona) e do solvente metanol puro, onde os picos em torno de 3340, 2940, 2830, 1460, 1120, 1030 e 915 cm^{-1} mostraram-se similares, apenas com mudanças na intensidade.

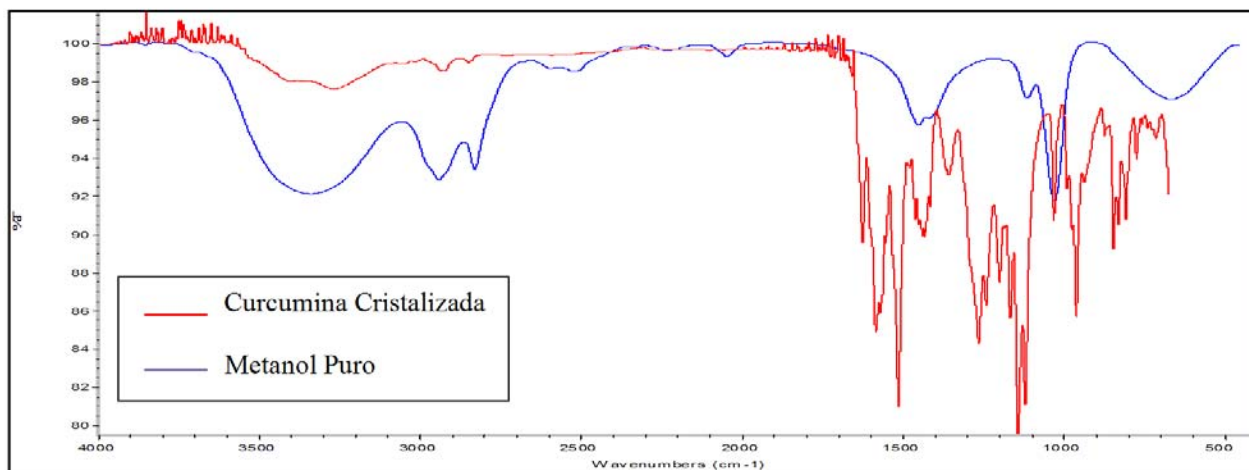


Figura 13 – Espectro de absorção da região do infravermelho do polimorfo da curcumina sobreposto ao espectro do solvente puro.

Com os dados obtidos através da técnica de infravermelho, foi possível concluir que a mudança observada entre os espectros da curcumina pura e da curcumina cristalizada, pode estar ocorrendo por interação das carbonilas e dos grupos fenólicos presentes em sua estrutura com o solvente utilizado para a cristalização (metanol), ou incorporação de solvente no cristal de curcumina.

A diferença nos estiramentos fornece dados importantes quando conciliados aos dados das técnicas térmicas de DSC (ponto de fusão e transições cristalinas) e TG-DTA (estabilidade térmica e perfil de decomposição), pois permitem que seja confirmado o fenômeno de polimorfismo.

3.5 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X

Uma comparação qualitativa entre perfis do difratograma de raios X foi realizada com base nos picos mais intensos. Sendo assim, tanto no caso da curcumina pura quanto para a

curcumina cristalizada, foram considerados os picos de maior intensidade e os seus respectivos valores de 2θ .

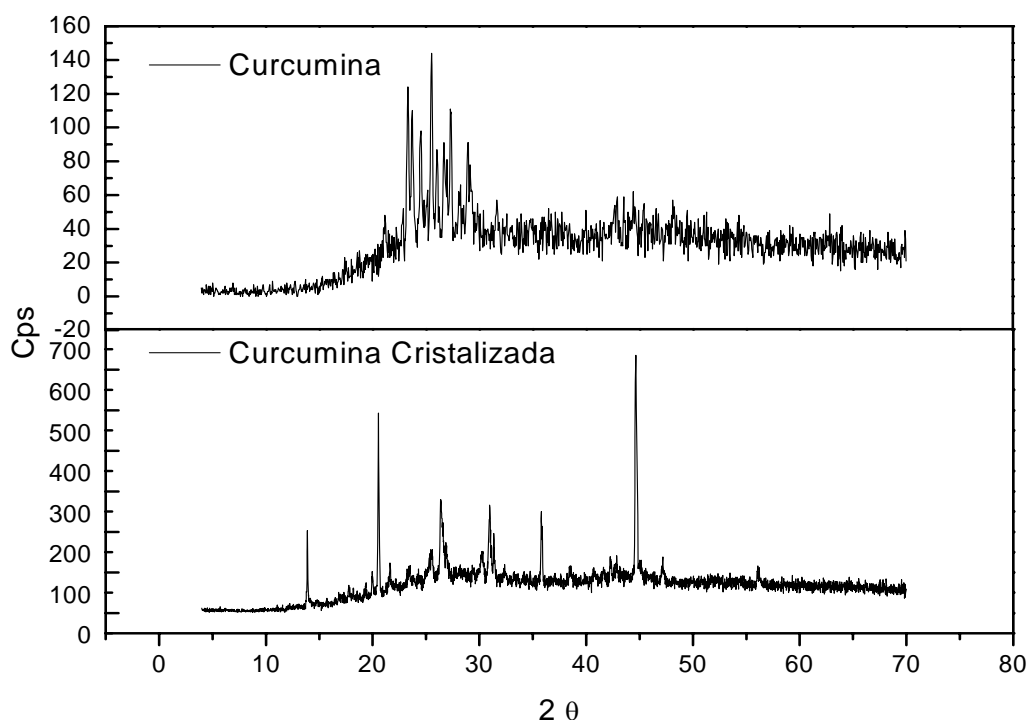


Figura 14 – Difratomogramas de raios X da curcumina pura e da curcumina cristalizada.

Os perfis dos difratogramas mostram duas substâncias cristalinas, com picos bem definidos, sendo que a curcumina pura possui picos mais intensos em 23,35°, 25,55°, 27,35° e 28,95°; enquanto que a curcumina cristalizada apresenta pico com intensidade em 13,88°, 20,44°, 26,34°, 31,03°, 35,70° e 44,61°.

A diferença significativa dos perfis dos difratogramas sugere que ao realizar a cristalização da curcumina pura, houve de fato uma mudança estrutural que acaba por evidenciar a ocorrência de polimorfismo, o qual foi constatado previamente pelas técnicas de DSC, TG-DTA e infravermelho.

3.6 FOTOMICROSCOPIA

As Figura 15 e 16 apresentam as imagens da curcumina pura e do seu cristal, obtidos através da cristalização da curcumina mediada por misturas de solvente (metanol/acetona), respectivamente.

A curcumina pura mostra-se como um pó vermelho-alaranjado finamente dividido. Enquanto que a curcumina cristalizada apresenta-se na forma de drusas e seus cristais dispõem-se na forma de prismas regulares, bem definidos.

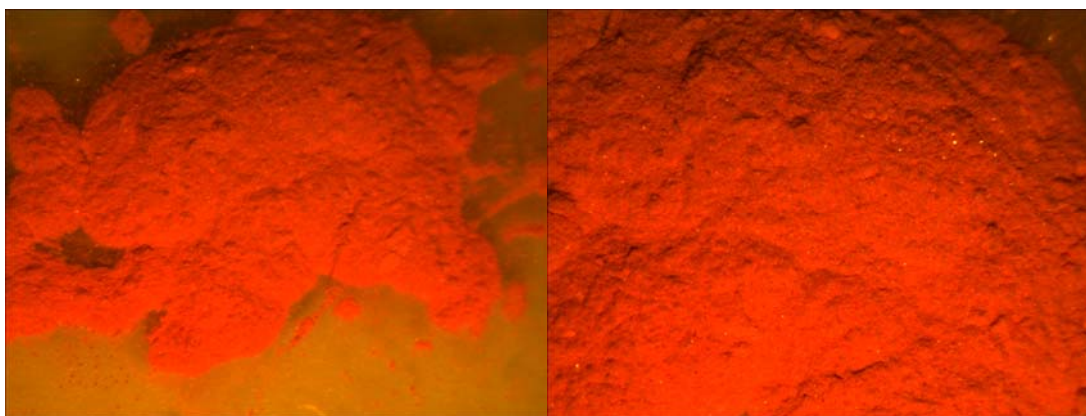


Figura 15 – Fotomicroscopia do composto natural curcumina pura [10X].

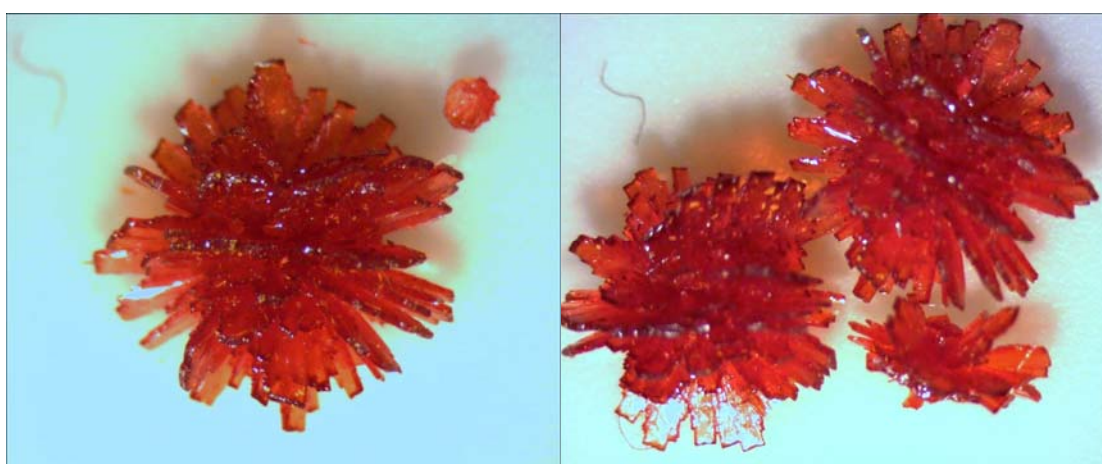


Figura 16 – Fotomicroscopia dos cristais de curcumina (metanol/acetona) [10X].

4 CONCLUSÃO

O procedimento proposto neste trabalho permitiu a obtenção do polimorfo do composto natural curcumina como comprovado por um conjunto de técnicas de caracterização.

O polimorfo obtido apresentou ponto de fusão menor que o composto natural conforme observado na técnica de calorimetria diferencial exploratória, menor estabilidade térmica evidenciada pela técnica de termogravimetria e análise térmica diferencial e diferenças significativas quanto ao grau de cristalinidade e estiramento de grupos funcionais demonstrados através das técnicas de difratometria de raios x pelo método do pó e espectroscopia de absorção na região do infravermelho respectivamente.

As informações geradas pelos resultados inerentes a cada técnica utilizada mostraram que, torna-se necessário a utilização de um conjunto de técnicas para assegurar a ocorrência de espécies polimórficas. Entretanto, a calorimetria diferencial exploratória, a termogravimetria e a análise térmica diferencial se sobressaíram como técnicas de caracterização pois geraram dados de energia que permitiram reconhecer a existência de eventos responsáveis pela formação de solvatos bem como pela formação de uma substância no estado amorfo ou com estrutura cristalina. Tais técnicas, mesmo utilizadas isoladamente, geram um conjunto de dados com mais informações quando complementados pelas demais técnicas apresentadas.

5 BIBLIOGRAFIA

- [1] RAVINDRAN, P.N.; BABU, K.N.; SIVARAMAN, K. Tumeric: The genus Curcuma. USA: CRC Taylor, 2007; v.14; cap.10.
- [2] AS, G.; DAS, T.; BARNERJEE, S.; CHAKRABORTY, J. Al Ame en J Med Sci, v.3, n.1, 2010.
- [3] GRANT, D.J.W. Theory and Origin of Polymorphism. In: BRITTAIN, H.G. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York. Marcel Dekker, Inc. 1999. v.95: cap.1, p.1-33.

- [4] VLACK , V.H.L. Arranjos Atômicos. In:Princípios de Ciência dos Materiais. São Paulo, Ed. Edgard Blucher Ltda,1970. Cap.10, p.269-290.
- [5] BRITTAIN, H.G.; MORRIS, K.R.; BOERRIGTER, S.X.M. Structural Aspects of Solvatomorphic Systems. In: Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York. Marcel Dekker, Inc.1999.v.95:cap.7,p.233-373.
- [6] ARORA, K.K.; ZAWOROTKO, M.J. Pharmaceutical Co-crystals: A New Opportunity in Pharmaceutical Science for a Long-Known but Little-Studied Class of Compounds. In: Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York. Marcel Dekker, Inc.1999.v.95:cap.7,p.282-317.
- [7] SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery. Journal of Crystal Growth 211 (2000) 122-136
- [8] MULLIN, J. W.; In: Crystallization. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 2001.
- [9] IONASHIRO, M. Giolito: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: Giz, 2005.
- [10] VLACK , V.H.L. Arranjos Atômicos. In:Princípios de Ciência dos Materiais. São Paulo, Ed. Edgard Blucher Ltda,1970. Cap.3, p.45-75.
- [11] BLEICHER, L.; SASAKI, J. M. Introdução à difração de raios-x em cristais; Universidade Federal do Ceará,p.1-20, 2000.
- [12] B,D, CULLITY. Elements of x-ray diffraction. Addison-Wesley publishing Co. England,1959, Cap. 14, pg. 379-387.
- [13] SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. Identificação espectroscópica de compostos orgânicos. 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000.