

## ENGENHARIA DE CRISTAIS DE SAIS ORGÂNICOS DE AMETRINA: UMA TECNOLOGIA EFETIVA PARA REDUÇÃO DE IMPACTOS AMBIENTAIS.

Paulo S. Carvalho Jr, Caue Ribeiro

*Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA), EMBRAPA Instrumentação,  
São Carlos, SP, Brasil. paulquim@gmail.com*

**Classificação:** Tecnologia para redução de impacto ambientais.

### Resumo

Defensivos agrícolas de alta eficiência e mínimos impactos ambientais são amplamente requeridos nas práticas agrícolas. Dentre os fatores da aplicação destes compostos a solubilidade é a principal variável, pois determina a disponibilidade destes compostos para os alvos de atuação (pragas). É desejável que estes compostos pudessem ser veiculados em formas de solubilidade controlada, permitindo assim que a aplicação se desse por suspensões (e não soluções) de cristais de propriedades bem conhecidas. Neste trabalho, apresenta-se a síntese supramolecular de modificações cristalinas do herbicida Ametrina (AMT). Três sais orgânicos com ácidos fumárico e maléico foram obtidos e caracterizados via difração de raios X, análises térmicas e solubilidade. A melhoria das propriedades físico-químicas de AMT sugere a redução do ativo na formulação e aplicações agrícolas.

**Palavras-chave:** Engenharia de cristais; Ametrina; modificações cristalinas.

### ENGINEERED ORGANIC SALTS OF AMETRYN HERBICIDE: AN EFFECTIVE AGROCHEMICAL TECHNOLOGY FOR REDUCING ADVERSE IMPACTS ON THE ENVIRONMENT

Highly efficient agricultural defenses and minimal environmental impacts are widely required in agricultural practices. Among the factors of the application of these compounds, solubility is the main variable, since it determines the availability of these compounds to the targets of action (pests). It is desirable for these compounds to be conveyed in controlled solubility forms, thus allowing the application to be by suspensions (not solutions) of crystals of well-known properties. In this work, we present the supramolecular synthesis of crystal modifications for herbicide Ametryn(AMT). Three organic salts with fumaric and maleic acids were obtained and characterized by X-ray diffraction, thermal analysis and solubility. The improvement of physicochemical properties of AMT suggests the reduction of the active component in the formulation and agricultural applications.

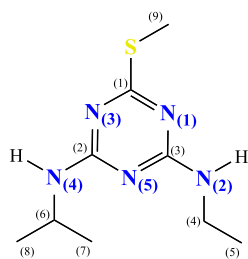
**Keywords:** Crystal engineering; Ametryn; Herbicides; solid-state;

### 1 INTRODUÇÃO

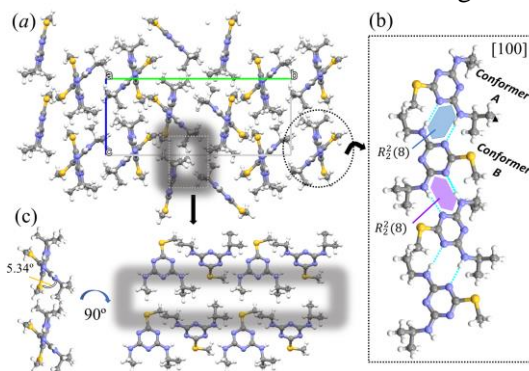
A busca por uma produção sustentável de alimentos e biocombustíveis que abasteça o crescimento da população mundial (~7 bilhões de pessoas) exige abordagens integradas e diversificadas (Delaney, Clarke et al. 2006; Powles and Yu 2010; Schleifer 2013). Reconhece-se que os produtos agroquímicos (IAQs), *i.d* pesticidas, fungicidas e herbicidas, são necessários para assegurar a produtividade. Por outro lado, a eficácia destes relaciona-se à sua capacidade de produzir impactos ambientais reduzidos (Tilman, Fargione et al. 2001; Tilman, Cassman et al. 2002; Powles and Yu 2010). Sendo manufaturados e formulados, é preciso considerar a sustentabilidade como uma característica ótima da forma sólida dos IAQ's. Através da engenharia de cristais, obtém-se uma abordagem para o desenvolvimento confiável de materiais funcionais (Bernstein 2002; Hilfiker 2006; Wouters, Quere et al. 2011). Para herbicidas, a temática assume uma importância vital, uma vez que os compostos efetivos, solúveis e estáveis são necessários para evitar a aplicação e perda de lixiviação.

Ametrina (AMT), Figura 1-(1), é um derivado de *s*-triazina usado como herbicida sistêmico seletivo de pré e pós-emergência em todo o mundo. No entanto, a AMT é uma IAQ pouco solúvel em água (~ 0,209 mg mL<sup>-1</sup>) e baixa biodisponibilidade (classe toxicológica III pela EPA). Apesar do uso

generalizado e da relevância agroquímica da AMT, sua estrutura cristalina não foi elucidada. Neste trabalho, apresenta-se a estrutura cristalina de AMT e seus adutos cristalinos com ácidos orgânicos.



(1)



(2)

**Figura 1.** (1) Estrutura molecular do herbicida Ametrina. Numeração para os átomos encontram-se em parênteses. (2) Estrutura cristalina do herbicida Ametrina (AMT).

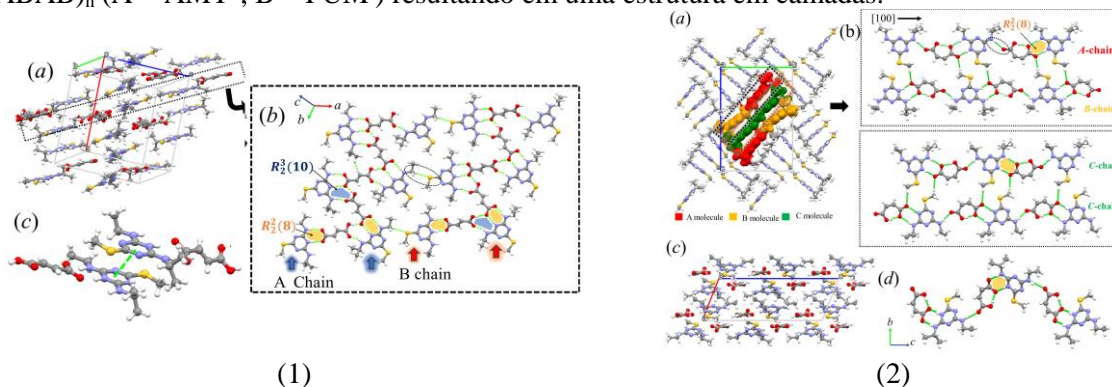
## 2 MATERIAL E MÉTODOS

**Síntese supramolecular.** Um sistema de proporção 1:1 para AMT e o ácido correspondente (ácidos maléico e fumarico) foram misturadas mecanicamente e posteriormente dissolvidos em 10mL etanol 98%. Este sistema foi agitado e aquecido a 50 °C por 1h. Após esta etapa, 4 mL de água destilada são adicionados. A técnica de evaporação lenta a 25 °C e a 10°C foi utilizada para obtenção de cristais adequados para as medidas de difração e raios-X por monocristal. Caracterização das formas sólidas obtidas incluem difração de raios-X para amostras policristalinas, Termogravimetria, Calorimetria Exploratória de Varredura e medidas de solubilidade (método da saturação de Erickson(Eirkson C 1987)).

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

AMT cristaliza em um grupo espacial  $P2_1/c$  com  $Z' = 2$ . As moléculas independentes por simetria (conformador: A e B) são acopladas por ligações  $NH\cdots N$  (Figura 1-(2)) para formar um *synthon*  $R_2^2(8)$ . Assim, as moléculas AMT formam uma cadeia 1D ao longo do eixo  $a$ , com um ângulo de 55,34° entre o plano de triazina das moléculas A e B. As cadeias AMT definem uma região de ligação de hidrogênio polar no cristal cercada por uma região hidrofóbica formada pelos grupos N-alquila (destacada como região cinza na Figura 1-(2)).

Os cristais de AMT-FUM são prismas e pertencem ao grupo espacial  $P2_1/c$ . A estrutura AMT-FUM (1: 1,  $Z' = 2$ ) é estabelecida pelos *sythons*  $R_2^2(8)$  and  $R_3^3(10)$  formando entre ácido $\cdots$ amino-triazina (Figura 2-(1)). Como esperado, no sal, o ânion FUM<sup>-</sup> atua como espaçador molecular produzindo domínios hidrofílicos. Cada par iônico AMT<sup>+</sup>FUM<sup>-</sup> arranja-se em cadeia com o padrão (ABAB)<sub>n</sub> (A = AMT<sup>+</sup>, B = FUM<sup>-</sup>) resultando em uma estrutura em camadas.



(1)

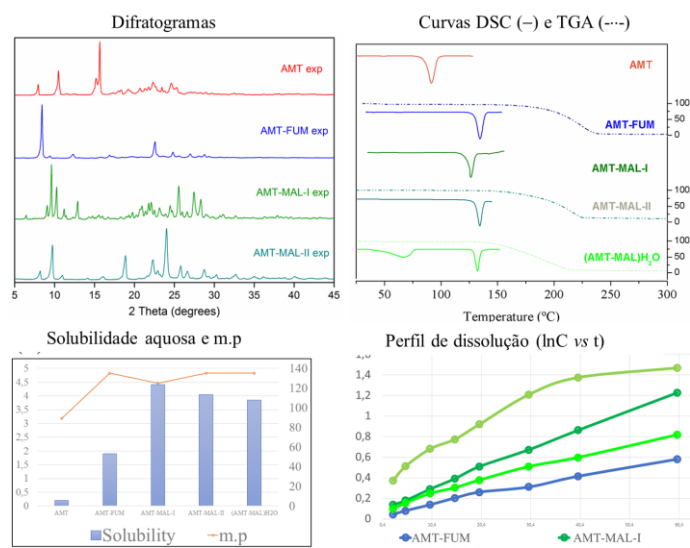
(2)

**Figura 2.** Estrutura cristalina para o sal (1) Fumarato de Ametrina (AMT-FUM) e (2) Maleato de Ametrina-Forma I (AMT-MAL-I).

Maleato de ametrina leva à formação de diferentes fases polimórficas, denominadas AMT-MAL-I e AMT-MAL-II. A 270 K, a cristalização do sal resulta em cristais prismáticos e sua estrutura (AMT-MAL-I, 1: 1,  $P2_1/c$  e  $Z' = 3$ ) é caracterizada pela presença de três conformeros (A, B e C) exibindo diferentes estados protonados. No sal AMT-MAL-I, cada cátion  $AMT^+$  cristalograficamente independente associa-se a um ânion via um synthon  $R_2^2(8)$  (Figura 2-(2)). Assim, cada conformador se estende em uma cadeia 1D ao longo do eixo  $a$ .

Como esperado da multiplicidade conformacional e de estados ionizados de AMT, uma fase polimórfica, AMT-MAL-II, foi obtida. Esta fase ocorre como grandes blocos prismáticos. Os cristais de AMT-MAL-II pertencem ao grupo espacial  $P2_1/c$  ( $Z' = 1$ ). Em AMT-MAL-II, o par iônico é estabilizado através do mesmo synthon  $R_2^2(8)$  observado na Forma I, no entanto, com orientação diferente entre cátion e ânion. Assim, pares iônicos são arranjados em uma cadeia curvada orientada ao longo da direção  $a$  (Figura 2-(2b)). Além do polimorfo, a cristalização do sal usando apenas água resulta em um sal de hemidrato (P-1,  $Z' = 1$ ), o (AMT-MAL)  $H_2O$ . A estrutura de cristal contém um par iônico  $AMT^+MAL$  e duas moléculas de água adicionais.

Os padrões de DRX e as curvas DSC/TGA dos sais de AMT são apresentados na Figura 3. Uma fase única é obtida para todos os sais. Estes são termicamente mais estáveis do que AMT pura. De fato, a inclusão de um coformador polar aumenta o número de ligações gerando uma estrutura coesa e termicamente estável. Por outro lado, também impacta na solubilidade e dissolução. A solubilidade aquosa de AMT-FUM ( $1,89 \text{ mg.mL}^{-1}$ ), AMT-MAL-I ( $4,67 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) e AMT-MAL-II ( $4,04 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) é notavelmente maior do que o AMT ( $0,209 \text{ mg.mL}^{-1}$ ).



**Figura 3.** Propriedades físico-química para os sais de Ametrina apresentados neste estudo.

Dado o propósito do aprimoramento na solubilidade e estabilidade térmica da AMT, as taxas de dissolução intrínseca (IDR) para os sais AMT foram realizadas em meio aquoso por 60 minutos a 22 °C. Os sais apresentam maior IDR do que AMT pura. A ordem de IDR é AMT-MAL-II >> AMT-MAL-I > (AMT-MAL) $H_2O$  > AMT-FUM >> AMT (Figura 3). Entre AMT-MAL-I e AMT-MAL-II, que possuem a mesma composição, a fase que possui um  $m.p$  menor tem maior solubilidade.

#### 4 CONCLUSÃO

Pela engenharia de cristais, três modificações cristalinas foram obtidas para AMT. Estas novas formas sólidas exibem solubilidade e estabilidade térmicas aprimoradas com relação à forma pura. Estes resultados caracterizam uma tecnologia que permite repensar a diminuição de doses.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2016/09198-6)

**REFERÊNCIAS**

- BERNSTEIN, J. (2002). Polymorphism in Molecular Crystals, Clarendon Press.
- DELANEY, J., E. CLARKE, ET AL. (2006). "Modern agrochemical research: a missed opportunity for drug discovery?" *Drug Discovery Today* **11**(17–18): 839-845.
- EIRKSON C, H. M., OSBOURNE CM, SAYRE PG, ZEEMAN M (1987). Water solubility. Environmental assessment technical assistance handbook. U. S. F. a. D. Administration. Washington DC. **31**: 1-11.
- HILFIKER, R. (2006). Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry, Wiley.
- Powles, S. B. and Q. Yu (2010). "Evolution in Action: Plants Resistant to Herbicides." *Annual Review of Plant Biology* **61**(1): 317-347.
- SCHLEIFER, K. (2013). "Challenges in agrochemicals design." *Journal of Cheminformatics* **5**(Suppl 1): O17.
- TILMAN, D., K. G. CASSMAN, ET AL. (2002). "Agricultural sustainability and intensive production practices." *Nature* **418**(6898): 671-677.
- TILMAN, D., J. FARGIONE, ET AL. (2001). "Forecasting Agriculturally Driven Global Environmental Change." *Science* **292**(5515): 281-284.
- WOUTERS, J., L. QUERE, Et al. (2011). *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, Royal Society of Chemistry.