

ACIDUL 4-AMINOSALICILIC ÎN CRISTALE: O INCURSIUNE STRUCTURALĂ ÎN BAZA DE DATE STRUCTURALĂ CAMBRIDGE

4-AMINOSALICYLIC ACID IN CRYSTALS: A STRUCTURAL EXPLORATION OF THE CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE

CZU: 544.142.3

<https://doi.org/10.59295/spd2025e.89>

Anastasia GOROBET

ORCID: 0000-0002-6850-1456

E-mail: anastasia.gorobet@ifa.usm.md

*Institutul de Fizică Aplicată, Universitatea de Stat din Moldova,
Chișinău, Republica Moldova*

Lilia CROITOR

ORCID: 0000-0003-0757-7358

E-mail: croitorlilia@gmail.com

*Institutul de Fizică Aplicată, Universitatea de Stat din Moldova,
Chișinău, Republica Moldova*

Summary. *p*-Aminosalicylic acid (4-ASA), a well-established antituberculosis agent, demonstrates significant chemical versatility, allowing the formation of a wide range of crystalline architectures through diverse supramolecular interactions. This study provides a comparative analysis of 105 solid-state structures containing 4-ASA, retrieved from the Cambridge Structural Database, and categorizes them into co-crystals, organic salts, and coordination compounds. The analysis focuses on key intermolecular interactions such as hydrogen bonding, $\pi\cdots\pi$ stacking, and metal-ligand interactions that govern their assembly, emphasizing the structural adaptability of 4-ASA. These insights are valuable for the rational design, development, and optimization of functional crystalline materials and optimized pharmaceutical formulations based on solid-state modifications.

Cuvinte-cheie: *acidul 4-aminosalicilic, Baza de Date Structurală Cambridge, co-cristale, compuși coordinațivi, săruri organice.*

INTRODUCERE

Acidul *p*-aminosalicilic (4-ASA) este o moleculă cu activitate biologică pronunțată, recunoscută în special pentru eficiența sa în tratamentul tuberculozei, care continuă să atragă interesul comunității științifice datorită versatilității sale chimice și farmacologice [1, 2]. Pe lângă activitatea sa antituberculoasă, 4-ASA prezintă și proprietăți anti-inflamatoare, analgezice și antibacteriene, comparabile cu cele ale sulfonamidelor [3]. În diverse lucrări au fost descrise co-cristale și săruri ale acestui compus obținute cu

molecule precum 4,4'-bipiridina, izoniazida, pirazinamida sau alți co-formeri (partenerul de co-cristalizare al unei molecule principale) farmaceutici, evidențiind potențialul acestora de a îmbunătăți solubilitatea, stabilitatea și biodisponibilitatea medicamentului [4-6]. Totodată, 4-ASA a fost utilizat ca precursor în sinteza unor derivați cu activitate antimicrobiană și antiparazitară, în realizarea unor compuși metal-organici cu proprietăți funcționale diverse, precum și în creșterea eficienței unor agenți fitosanitari [7, 8].

Molecula acidului conține trei grupe funcționale active: o grupare carboxil (-COOH) în poziția unu a nucleului aromatic, o grupare hidroxil (-OH) în poziția orto față de aceasta și o grupare amino (-NH₂) în poziția para (Figura 1a). Această combinație conferă moleculei capacitatea de a forma rețele extinse de legături de hidrogen, de a participa la interacțiuni supramoleculare diverse și de a acționa ca ligand în reacții de coordonare cu ioni metalici [9]. Din punct de vedere cristalografic, studiile structurale asupra formelor solide ale 4-ASA oferă informații esențiale privind modurile de împachetare, orientarea interacțiunilor intermoleculare și posibilitățile de modificare a proprietăților fizico-chimice prin formarea combinațiilor cristaline noi [4].

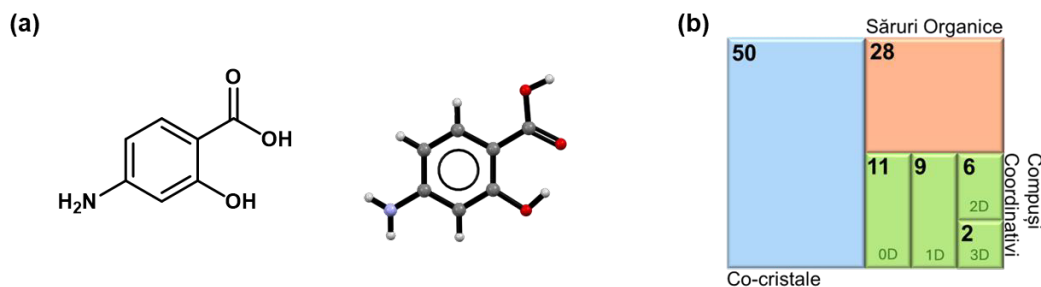


Figura 1. (a) Reprezentarea schematică și vizualizarea în MERCURY a structurii acidului 4-ASA. (b) Diagrama compușilor găsiți în BDSC ai 4-ASA

Scopul acestui articol este de a analiza formele cristaline ale 4-ASA identificate în Baza de Date Structurală Cambridge (BDSC), cu accent pe identificarea și interpretarea interacțiunilor intra- și intermoleculare care determină arhitectura și stabilitatea acestor structuri.

MATERIALE ȘI METODE

BDSC [10] oferă o evidență completă a structurilor cristaline ale moleculelor mici organice și metal-organice publicate ale căror structuri au fost determinate cu ajutorul metodei difracției de raze X pe monocristal. Activă de peste 50 de ani, BDSC reprezintă principala platformă de partajare a datelor și cunoștințelor în domeniul chimiei structurale, cu aplicații interdisciplinare, conținutul fiind îmbogățit în continuare prin includerea datelor noi sau suplimentare.

BDSC reprezintă un instrument esențial pentru comunitatea științifică, oferind atât o arhivă standardizată a structurilor cristaline, cât și un mijloc eficient de parta-

jare a datelor. Pentru determinarea numărului de compuși care conțin 4-ASA, a fost utilizat programul ConQuest, versiunea 2025.1.1, cu acces la BDSC v.5.45(noiembrie 2023+actualizări 2024).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele căutării BDSC listează diferite structuri cristaline (105 exemple în total) în care 4-ASA apare fie ca moleculă izolată (AMSALA, AMSALA01 și AMSALA02), în calitate de sisteme co-cristaline multicomponent (50 de exemple cu solvenți și/sau co-formeri, etc.), săruri organice (28 exemple), cât și compuși coordinați cu diverse metale (27 exemple) (Figura 1b).

Sisteme co-cristaline ale acidului 4-aminosalicilic. Pentru identificarea numărului total de co-cristale în BDSC, s-au folosit parametrii: 4-ASA a fost desenată în forma neutră 2D, iar ca filtru suplimentar au fost excluși compușii care conțin metale. Studiul structurilor cristaline care includ 4-ASA în calitate de moleculă neutră indică o capacitate notabilă de asociere cu diverși co-formeri, în special compuși heterociclici și molecule cu relevanță farmaceutică. Cele mai frecvente combinații prezintă un raport molar 1:1, însă se observă și proporții atipice, precum 1:2, 2:1 sau chiar 1:0.5 și 1:1.5. De asemenea, au fost identificate sisteme multicomponent în care 4-ASA interacționează simultan cu alți acizi sau liganzi (Tabelul 1). Majoritatea co-formerilor reprezintă molecule biologice active, precum: pirazină, 4,4'-bipiridină, izonicotinamidă, carbamazepină etc., ce au ca scop îmbunătățirea proprietăților fizico-chimice, stabilității și biodisponibilității compușilor.

Tabelul 1. Sisteme co-cristaline a 4-ASA prezenți în BDSC

Co-formeri	Raport molar	Solvenți	Refcodul din BDSC
1,4-dioxan	1:1	-	CUKVEK
Pirazină	1:1	-	LACSUG
Pirimidină	1:1	-	LACTAN
2-aminopirimidină	1:1	-	MOYZUX
Piridazină	1:2 / 1:1	-	LACTER; LACWIY
Pirazinamidă	1:1	H ₂ O	URUGIY
Fenazină	1:2	-	LACTIV
4,4'-bipiridină	1:0.5 / 1:1.5	-	PEXPIT; PEXPEP
4,4'-dipiridildisulfid	1:1	-	LACTOB
1,2-bis(4-piridil)etan	1:2	-	VATXOF ^b
1,2-bis(4-piridil)etilenă	1:2	-	PEXNAJ
1,3-di(4-piridil)propan	1:1 / 1:1:1 ^a	-	LACTUH; LACVAP
Izonicotinamidă	2:1	-	OBOVAF
Nicotinamidă	1:1 / 1:1	- / H ₂ O	OFUYIZ; XICRAE
Izoniazidă	1:1	-	URUDER ^c

Izonicotinonitrilă	1:1	-	LACWEU
Nitazoxanidă	1:1	-	MABMUA
Nitazoxanidă și acidul p-aminobenzoic	0.33:1:0.67 / 0.25:1:0.75	-	MABMEK; MABMIO
Acidul 3,5-dinitrobenzoic	1:1	H ₂ O	COLKUL
Acidul 3,5-dinitrobenzoic și 4,4'-bipiridină	1:2:1	-	BEYZAI
Cofeină	1:1 /1:1	MeOH / -	ICEBOK; ZEQCEG
Carbamazepină	1:1 /1:2 /1:2	- / H ₂ O / MeOH	FAYXOV; FAYXUB; FAYYAI
Sulfadimidină	1:1	-	VUGMOZ
Teofilină	1:2	-	YUJLOG ^d
Praziquantel	1:1	MeCN	AVEJOD

^a4-ASA:4-ASA:4-bpp⁺; ^bVATXOF01, VATXOF02; ^cURUDER01, URUDER02, URUDER03, URUDER04, URUDER05, URUDER06, URUDER07, URUDER08, URUDER09, URUDER10; ^dYUJLOG01

Analiza interacțiunilor de hidrogen în compușii co-cristalini ai 4-ASA a evidențiat următoarele tipuri principale de interacțiuni: intramoleculare OH...O și intermoleculare OH...O, NH...O, acestea fiind cele mai frecvente și stabile, având un rol major în rețelele supramoleculare, contribuind la stabilitatea și organizarea sistemelor cristaline. În schimb, interacțiunile OH...N, NH...N sunt mai rare, dar existența lor sugerează un rol specific al grupărilor amino în arhitectura rețelei de legături de hidrogen (Figura 2).

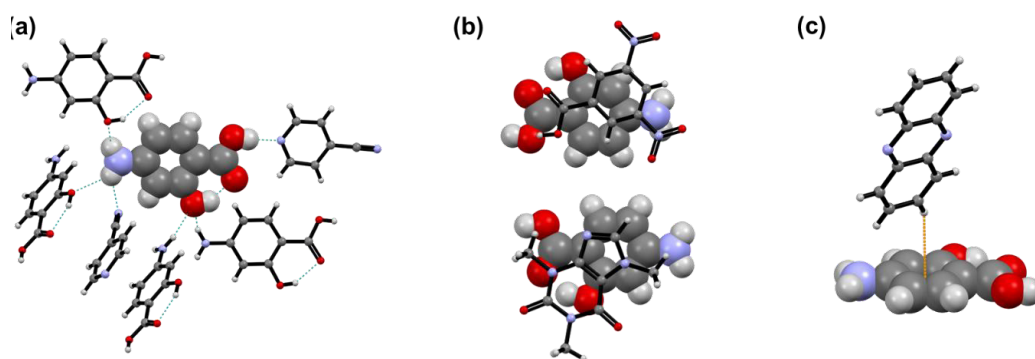


Figura 2. Tipurile de interacțiuni ne-covalente observate în co-cristalele 4-ASA (reprezentată în mod spacefill): (a) legături de hidrogen; (b) interacțiuni $\pi \dots \pi$; (c) interacțiuni de tip $xH \dots \pi$, unde $x=C, O$ și S

Interacțiunile de tip stacking $\pi \dots \pi$ (cu participarea exclusivă a 4-ASA) sunt prezente într-un număr semnificativ de structuri și se manifestă într-un interval destul de restrâns de distanțe ($\sim 3.3 - 4.0$ Å). Pe lângă acestea sunt frecvente și interacțiunile $xH \dots \pi$,

unde $x = C$, O și S , ce au un rol semnificativ în stabilizarea și organizarea structurilor cristaline, prin suprapunerea planurilor aromatice. Aceste interacțiuni, alături de legăturile de hidrogen determină, proprietăți fizico-chimice și funcționale valoroase, precum stabilitate termică sporită [11], solubilitate controlată [12] și capacitatea de autoasamblare, relevante în special pentru proiectarea co-cristalelor cu potențial farmaceutic [13, 14].

Săruri organice ale acidului 4-aminosalicilic. Căutarea în BDSC a sărurilor organice a 4-ASA s-a efectuat prin desenarea formei anionice 2D adăugând filtru suplimentar de a exclude compușii care conțin metale. În baza analizei structurilor cristaline care includ anionul 4-aminosalicilat ($4-ASA^-$), s-au identificat mai multe tipuri de săruri, clasificate în funcție de numărul de specii participante: săruri binare (ex. CUKVAG, KE-BGAB), ternare (ex. ISIFUM, XICROS) și cvaternare (ex. XCRIM, ZEQCAC). Cationii frecvent asociați sunt heterociclici aromatici, în special derivați de piridină, piridazină și pirimidină, dar și cationi aliciclici cu atomi de azot, precum piperaziniu sau morfoliniu, ori cationi alifatici simpli, de tip amoniu sau metilamoniu. În cele mai multe cazuri, structurile sunt solvate, în principal cu molecule de apă (ex. ISIFUM, LACVET), însă sunt prezente și forme cristaline pure, lipsite de solvent (ex. CUKVIO, MOYYOQ).

În cadrul sărurilor investigate, $4-ASA^-$ participă activ la o varietate de interacțiuni, precum legături de hidrogen și interacțiuni $\pi \dots \pi$, care contribuie la stabilizarea rețelelor cristaline. Cele mai frecvente tipuri sunt: interacțiuni intra- și intermoleculare $OH \dots O$, interacțiunile intermoleculare $NH \dots O$, unde gruparea amino ($-NH_2$) al 4-ASA sau din cationii parteneri formează frecvent legături de hidrogen cu oxigenul carboxilat al 4-ASA și a altor molecule. Interacțiunile de tip $OH \dots N$ și $NH \dots N$ sunt mai puțin frecvente, apar în structuri unde cationii au atomi de azot care pot participa activ în formarea legăturilor de hidrogen. Interacțiunile de tip $\pi \dots \pi$ ($CH \dots \pi$, $NH \dots \pi$, $OH \dots \pi$) reflectă o orientare specifică a planurilor aromatice ale componentelor cristaline și joacă un rol esențial în stabilizarea și organizarea ansamblurilor supramoleculare.

Compuși coordinați ai acidului 4-aminosalicilic. În BDSC, în cazul când a fost desenat anionul $4-ASA^-$ și s-a aplicat filtrul pentru prezentarea exclusivă a structurilor metalice, au fost identificate 28 de complexe metalice ale 4-ASA, cu organizare structurală diferită: 11 de tip 0D (structuri discrete), 9 de tip 1D (lanțuri), 6 de tip 2D (straturi) și 2 de tip 3D (rețele extinse). Această diversitate reflectă capacitatea acestui ligand de a genera arhitecturi variate în cadrul compușilor de coordinare.

În figura 4 este reprezentată examinarea modurilor de coordinare a 4-ASA la cationii de metal, cum ar fi cu metale alcaline și alcalino-pământoase (Na^+ , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}), metale de tranziție (Ni^{2+} , Ti^{4+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ag^+) și metale ușoare (Mg^{2+}).

Astfel, 4-ASA poate forma multiple coordinați cu cationii de metale ducând la formarea atât a compușilor complecși 0D, cât și a celor multidimensionali. Aceste structuri au fost prezentate cu proprietăți optice, biologice [15] sau de adsorbție, fiind potențial utilizabili în dezvoltarea de materiale funcționale și aplicații farmaceutice sau supramoleculare [16].

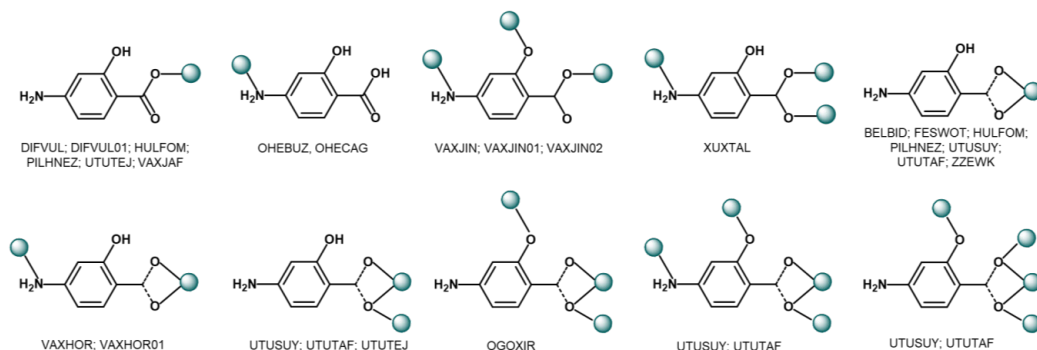


Figura 4. Diagrama schematică a modurilor de coordinare a 4-ASA la cationii de metal (reprezentat prin sfera verde)

CONCLUZII

În urma analizei datelor din BDSC, au fost identificate 105 structuri care conțin 4-ASA. Co-cristalele sunt formate, în special, cu molecule heterociclice și farmaceutice, iar stabilitatea lor este dată de legături de hidrogen și interacțiuni de tip $\pi \dots \pi$. Sărurile organice conțin anionul 4-ASA⁻ și cationi simpli sau aromatici, iar multe dintre structuri sunt solvate cu molecule de apă. În compuşii coordinați, 4-ASA acționează ca ligand, formând rețele cristaline cu diverse metale, atât alcaline (Na), alcalino-pământoase (Mg, Ca, Sr, Ba), de tranziție (Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Ru) sau alte metale (Tl, U), variind de la structuri discrete până la rețele tridimensionale. Aceste rezultate evidențiază flexibilitatea structurală a moleculei 4-ASA și capacitatea sa să formeze diferite tipuri de structuri solide, cu aplicații în dezvoltarea de materiale funcționale și produse farmaceutice.

REFERINȚE:

1. CAIRA MR. Molecular complexes of sulphonamides. 2. 1:1 complexes between drug molecules: Sulfadimidine-acetylsalicylic acid and sulfadimidine-4-aminosalicylic acid. *J Crystallogr Spectrosc Res.* 1992;22(2):193–200. doi:10.1007/BF01187216.
2. TRASK AV, MOTHERWELL WDS, JONES W. Pharmaceutical co-crystallization: Engineering a remedy for caffeine hydration. *Cryst Growth Des.* 2005;5(3):1013–1021. doi:10.1021/cg049653t.
3. BASAVOJU S, BOSTROM D, VELAGA SP. Pharmaceutical co-crystal and salts of norfloxacin. *Cryst Growth Des.* 2008;8(2):631–640. doi:10.1021/cg701075a.
4. SUROV AO, SOLANKO K, BOND AD, BAUER-BRANDL A, PERLOVICH GL. Structural analysis and physicochemical properties of multicomponent crystals of p-aminosalicylic acid with pyridine derivatives. *Cryst Growth Des.* 2013;13(8):3561–3573. doi:10.1021/cg301798s.

5. ZHANG GGZ, LAW D, SCHMITT EA, QIU Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(3):371–390. doi:10.1016/j.addr.2003.10.011.
6. GOSWAMI PK, THAIMATTAM R, RAMANAN A. Multiple crystal forms of p-aminosalicylic acid: salts, salt co-crystal hydrate, co-crystals, and co-crystal polymorphs. *Cryst Growth Des.* 2013;13(1):360–366. doi:10.1021/cg3015332.
7. ANDERSON RF, GWILT PR, NELSON JA. Antitubercular activity and pharmacokinetics of some derivatives of p-aminosalicylic acid. *J Pharm Sci.* 1972;61(6):851–854. doi:10.1002/jps.2430610606.
8. RAWAT A, PANDEY IP. Recent advances and potential of pharmaceutical co-crystals. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2016;8(6):1–8.
9. CHILDS SL, STAHLY GP, PARK A. The salt–cocystal continuum: The influence of crystal structure on ionization state. *Mol Pharm.* 2007;4(3):323–338. doi:10.1021/mp060142j.
10. GROOM, C. R.; BRUNO, I. J.; LIGHTFOOT, M. P.; WARD, S. C. The Cambridge structural database. *Acta Crystallographica.* 2016, B72, p. 171–179.
11. FORBES, R. T., YORK, P., FAWCETT, V., & SHIELDS, L. (1992). Physico-chemical properties of salts of p-aminosalicylic acid. I. Correlation of crystal structure and hydrate stability. *Pharmaceutical Research*, 9(11), 1428–1435.
12. BODART, L., DERLET, A., BUOL, X., LEYSSENS, T., TUMANOV, N., & WOUTERS, J. (2020). Combining two antitubercular drugs, clofazimine and 4-aminosalicylic acid, in order to improve clofazimine aqueous solubility and 4-aminosalicylic acid thermal stability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(1), 413–423. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.09.024>
13. JAVOOR, M. G., MONDAL, P. K., & CHOPRA, D. (2017). Cocrystals: A Review of Recent Trends in Pharmaceutical and Material Science Applications. *Medicinal and Structural Research Innovations*, 14(1), 1–13. doi: <http://dx.doi.org/10.13005/msri/140103>.
14. STAHLY, G. P. Diversity in single- and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and co-crystals. *Crystal Growth & Design*, 7(6), 1007–1026, doi: <https://doi.org/10.1021/cg060838j>.
15. QAHTAN, M. Q. M., BAKHITE, E. A., KUMARI, J., SAYED, A. M., KANDEEL, M., SRIRAM, D., & ABDU-ALLAH, H. H. M. (2023). Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of some new 4-aminosalicylic acid derivatives as anti-inflammatory and antimycobacterial agents. *Bioorganic Chemistry*, 138, 106594. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106594>.
16. GARCIA, H. C., CUNHA, R. T., DINIZ, R., & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2011). From molecular to coordination complex: Two new supramolecular networks involving 4,4'-bipy, aminosalicylic acid and Co(II) ions. *Journal of Molecular Structure*, 998(1–3), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.02.016>.

N.B. Autorii își exprimă recunoștință pentru sprijinul acordat prin subprogramul Proiectarea și fabricarea de materiale inteligente cu proprietăți avansate magnetice, de adsorbție, luminescente și biologice active (acronim: MAINMALB, cod: 011202).