

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA - IQB



PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA - PPGQB

MARCONI GALILEU DE ALMEIDA TEIXEIRA

# ESTUDO CRISTALOQUÍMICO DE UM DERIVADO DO LAPACHOL E UM DERIVADO N - SULFONAMIDA, UTILIZANDO A DIFRAÇÃO DE RAIOS X

#### ESTUDO CRISTALOQUÍMICO DE UM DERIVADO DO LAPACHOL E UM DERIVADO *N* - SULFONAMIDA, UTILIZANDO A DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Dissertação apresentada ao Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, para obtenção do título de mestre em Físico-Química/Cristalografia e Modelagem Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Mariano Alves Pereira

# Catalogação na fonte Universidade Federal de Alagoas **Biblioteca Central** Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário Responsável: Valter dos Santos Andrade

T266e	Teixeira, Marconi Galileu de Almeida. Estudo cristalquimico de um derivado do Lapachol e um derivado N – Sulfonamida, utilizando a difração de raio x / Marconi Galileu de Almeida Teixeira. – 2014. 112 f. : il
	Orientador: Mariano Alves Pereira. Dissertação (Mestrado em Físico-Química) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia. Maceió, 2014.
	Bibliografia. f. 83-87. Apêndices: f. 88-107. Anexos: f. 108-112
	1. Quinona. 2. N-acilidrazona. 3. Cristal. 4. Raio X. 5. Difração. I. Título.
	CDU:547.567:543.442.2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA



BR 104 Km14, Campus A. C. Simões Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins 57072-970, Maceió-AL, Brasil Fone/Fax: (82) 3214-1144 email: ppgqb.ufal@gmail.com

#### FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Dissertação de Mestrado de Marconi Galileu de Almeida Teixeira, intitulada: "Estudo Cristaloquímico de um Derivado do Lapachol e de um Derivados N – Sulfonamida, Utilizando a Difração de Raios X", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas em 22 de setembro de 2014, às 9h, na sala 206 do bloco 13 da Universidade Federal de Alagoas (Sala de Multimeios).

#### COMISSÃO JULGADORA

(TEI)

Mariano Alves Pereira Orientador (PPGQB/IQB/UFAL)

Valéria Rodrigues dos Santos Malta (PPGQB/IQB/UFAL)

Tation L. Billion. Tatiane Luciano Balliano

(PPGQB/IQB/UFAL)

Farging do Valle Cerqueira NO LERGUEIR (UNEAL)

A DEUS, MEU SOCORRO BEM PRESENTE, DEDICO.

Aos meus pais, meus irmãos e principalmente a minha esposa Aline Viana, que sempre estão ao meu lado lutando e não permitindo que eu desista dos meus sonhos.

Dedico

Ao professor Mariano Alves Pereira pela orientação, confiança, amizade e sinceridade que contribuiu em minha formação profissional, sem o qual seria impossível a conclusão desse trabalho. Agradeço pelos infinitos conselhos.

#### AGRADECIMENTOS

Aos professores do LaboCriMM, Prof. Mariano Alves Pereira, Prof<sup>a</sup>. Valéria Rodrigues Santos Malta e a Prof<sup>a</sup>. Tatiane Luciano Balliano por todo incentivo e amizade.

Aos Professores da Universidade Federal de Alagoas, que fizeram parte da minha formação acadêmica e, agradecimento especial, aos professores do Instituto de Química e Biotecnologia.

A todos os amigos e colegas do Instituto de Química e Biotecnologia e, de uma maneira particular, aos pertencentes ao Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular (LaboCriMM)/UFAL.

Um agradecimento especial aos meus amigos Atalvanio, Sheyla, Lucas e principalmente Givanildo que foi a ponte que Deus usou para apresentar ao LaboCriMM e a todo o universo da Cristalografia, e a todos que fazem e que fizeram parte dessa família.

Agradeço a todos os meus amigos que contribuíram diretamente e indiretamente neste trabalho, já peço desculpa por não citar seus nomes, mas não teriam paginas que dessem para serem escritas, pois são muitos os nomes.

## Este trabalho contou com o apoio das seguintes instituições:

UFAL CNPq CAPES INCT-INOFAR FAPEAL

Quem é o juiz? O juiz é Deus. Por que Ele é Deus? Porque Ele decide quem ganha ou perde, não meu adversário. E quem é o adversário? Ele não existe. É apenas uma voz que discorda da verdade que eu digo.

Denzel Washington

#### RESUMO

O conteúdo deste trabalho, dividido em guatro capítulos, está voltado para um estudo cristaloquímico de um derivado do lapachol e um derivados N-Sulfonamida, aqui denominados de 3-lodo- $\beta$ -lapachona (3198) e LASSBio 959. No capítulo 1 é feito um breve comentário sobre o mercado de fármacos, bem como um resumo envolvendo a doença de Chagas, a asma e a importância dos compostos estudados. O trabalho foi realizado visando caracterizar cristaloquimicamente um derivado quinonico e N-sulfonamida (conformação molecular e empacotamento cristaloguímico), possíveis candidatos a fármacos para doenças mencionadas. A fundamentação teórica está contida no capítulo 2. O método utilizado neste trabalho esta fundamentado na difração de raios X por amostra monocristalino e condensado no capítulo 3. O foco do capítulo 4 está centrado nos resultados obtidos e na interpretação dos mesmos. Estes resultados são sumarizados a seguir. O composto denominado 3198 cristaliza no sistema monoclínico,  $P2_1/c$ , com parâmetros a = 12,2739(3)Å, b = 8,1762(2)Å e c = 14,3995(3) Å;  $\beta = 107,2260(1)^{\circ}$ , Z = 4 moléculas/cela. O R final obtido considerando-se todas as reflexões foi de 0,0668 e de 0,0393 considerando-se apenas as reflexões observadas. A LASSBio 959 cristaliza no sistema monoclínico P2<sub>1</sub>/c, com parâmetros a = 9,3208(2)Å, b = 28,3330(2)Å e c = 7,5188(1)Å;  $\beta = 107,412(1)^{\circ}$ , Z = 4 moléculas/cela. O R final obtido considerando-se todas as reflexões foi de 0,0778 e de 0,0505 considerando-se apenas as reflexões observadas. A analise dos dados experimentais revelou boa concordância com dados publicados na literatura para compostos semelhantes aos aqui estudados. Eles também foram importantes para validar os modelos estruturais obtidos por outros métodos realizados pelos laboratórios (NPPN e LASSBio) para os compostos alvo dessa dissertação.

Palavras-chave: Quinona. N-acilidrazona. Cristal. Raios X. Difração.

#### ABSTRACT

The content of this work, divided into four chapters, is facing a crystallochemical study of a derivative of lapachol and one derivatives N-Sulfonamida, here called 3-lodo-B-lapachone (3198), LASSBio 959. In chapter 1 is made a brief comment on the drug market, as well as a summary involving Chagas disease, asthma and the importance of the studied compounds. The study was conducted in order to characterize one guinone and N-sulfonamide (molecular conformation and crystallochemical packaging), possible drug candidates for diseases mentioned derivative. The theoretical foundation, without which the work could not be done, much less understood is contained in Chapter 2. The method used in this work is based on the X-ray diffraction by monocrystalline sample and condensed in Chapter 3. The goal of Chapter 4 is focused the results and interpretation. These results are summarized below. The compound 3198 called crystallizes in monoclinic system,  $P2_1/c$ , with parameters a = 12.2739(3)Å, b = 8.1762(2)Å and c = 14.3995(3)Å;  $\beta$  = 107.2260(1)°, Z = 4 molecules / cell. The final disagreement factor R was 0.0393 for the reflexions considered observed and 0.0668 for all the reflexions. The LASSBio 959 crystallizes in the monoclinic system  $P2_1$  / c, with parameters a = 9,3208(2) Å, b = 28.3330(2)Å and c = 7.5188(1)Å;  $\beta$ =107.412(1), Z = 4 molecules / cell. The final disagreement factor R was 0,0505 for the reflexions considered observed and 0,0778 for all the reflexions. The analysis of experimental data showed good agreement with published data for compounds similar to those studied here. They were also important to validate structural models obtained by other methods performed by laboratories (NPPN and LASSBio) for the target compounds of this dissertation.

Keywords: Quinone, N-acilidrazona, crystal X-ray diffraction.

### SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14	
1.1	Doença de Chagas	15	
1.2	Asma	19	
1.3	Importâncias das amostras em estudo	21	
1.3.1	Quinonas	21	
1.3.2	Acilidrazonas	23	
1.4	Importância do conhecimento estrutural	25	
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	29	
2.1	Origem dos Raios X	29	
2.2	Cristais	31	
2.3	Interação do Raios X com o Cristal	36	
2.3.1	Espalhamento por um átomo	36	
2. 3.2	3.2 Espalhamento por um Conjunto de Átomos37		
2.3.3	Densidade Eletrônica	38	
2.3.4	O Problema da Fase	39	
3	MATERIAIS E MÉTODOS	41	
3.1	Origem das amostras em estudo	41	
3.2	Escolha e montagem do cristal	42	
3.3	A coleta de dados	44	
3.4	Redução dos dados	44	
3.5	Determinação da estrutura	45	
3.6	Refinamento da estrutura	46	
3.7	Índice de discordância e sistema de pesos	46	
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49	
4.1	Determinação da estrutura molecular e cristalina da composto 3-	49	
	iodo-3,4-diidro-2,2-2h-nafto [1,2b] pirano-,6-diona		
4.2	Discussões dos resultados para a 3198	54	

4.3-	Determinação da estrutura molecular e cristalina do composto	70
	lassbio 959.	
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
	REFERÊNCIAS	83
	APÊNDICE A - Tabelas com os dados Cristalográficos da 3198 e da Lassbio 959	88
	ANEXO A - Recristalização	108

#### 1 INTRODUÇÃO

O mercado mundial de medicamentos movimenta mais de 28 bilhões/ano e o Brasil já é o 8º maior produtor mundial. O problema é que o Brasil acaba importando o princípio ativo para produção desses medicamentos, encarecendo, assim, o processo de fabricação dos mesmos (ANGELL, 2007).

Visando minimizar o preço dos medicamentos, já que nesse caso não precisaria importar todo material, bem como produzir fármacos mais eficazes do que os já existentes no mercado, pesquisadores brasileiros buscam produzir um produto genuinamente nacional (BARREIRO, 1991).

A importância de produzir fármacos e medicamentos passa a representar um componente estratégico para o pleno exercício da soberania de nosso País. Para o cumprimento do que está escrito em nossa Constituição Federal, sobre direito do povo ao acesso à saúde, os medicamentos são mais importantes do que imaginamos, já que os mesmos abastecem o Sistema Único de Saúde (SUS), embora a infraestrutura para realizar esse objetivo não é das melhores (J. BRAS. PNEUMOL, 2011). O medicamento é uma arma essencial à preservação, manutenção e promoção da Saúde (BARREIRO, 2009).

A produção de um novo medicamento envolve processos complexos, demorados e de alto custo financeiro e, para que isto aconteça com sucesso faz-se necessário esboçar estratégias eficientes, ou seja, elaborar um bom planejamento.

Os fármacos obtidos por fonte natural já foram superados, em número, aos obtidos por processo de síntese orgânica. Métodos utilizando, desde modificações moleculares até o uso de ferramentas computacionais que auxiliem no planejamento de fármacos, estão sendo utilizados para que esse número continue crescendo (CALIXTO, 2000).

O planejamento e desenvolvimento com o objetivo da produção de novos fármacos é uma área da química farmacêutica medicinal, ciência que visa a inovação, descoberta, síntese ou modificação molecular, extração, isolamento e identificação de substâncias bioativas (PANCOTE, 2009). A crescente necessidade por substâncias inovadoras na busca da cura de determinadas doenças tem incentivado pesquisadores na utilização de novos métodos tais como: a síntese de análogos, isômeros, isósteros ou outros processos de modificação molecular (KOROLKOVAS, 1988).

As substâncias alvo dessa dissertação estão envolvidas com a doença de Chagas e asma e, por essa razão, um pequeno comentário sobre essas patologias será mostrado a seguir.

#### 1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas, descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, afeta não só o Brasil como também diversos países da América Latina (figura 1). Estudos desenvolvidos pelo Instituto Oswaldo Cruz no município de Bambuí, Minas Gerais, possibilitaram verificar a verdadeira dimensão de tal moléstia e caracterizá-la como um problema de saúde pública.

Figura 1 - Áreas endêmicas da doença de Chagas.



Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Distribution\_of\_Chagas%27\_disease-pt.svg

O agente causador desta patologia é o *Tripanossoma cruzi*, nome dado por Chagas em homenagem ao epidemiologista Oswaldo Cruz. Tal agente é transmitido para o ser humano, principalmente, pelas fezes do inseto vetor hematófago conhecido no Brasil como **barbeiro**, ou ainda, chupança, fincão, bicudo, chupão, procotó (da família dos Reduvídeos - Reduviidae), pertencentes aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*. Além da transmissão via inseto propriamente dita, pode-se ocorrer através de alimentos que são preparados, sem o devido cuidado, da transfusão de sangue, transmissão vertical - leite materno e via placentária (MONCAYO, 2003).

O quadro clínico da doença de Chagas é caracterizado por manifestações da penetração do agente, tais como: edema palpebral (sinal de Romaña – figura 2a); reação eritematosa com edema, quando ocorre penetração pela pele (chagoma de inoculação – figura 2b).

Figura 2 - a) sinal de Romaña característico: edema inflamatório bipalpebral e unilateral ganglionar-satelite; b) o chagoma de inoculação entre os olhos (a lesão central é devida a biopsia aí praticada (DIAS; LARANJA; NÓBREGA, 1945).



b)

Fonte: http://www.enfermedaddechagas.blogspot.com.br/

a)

Os sintomas da doença de Chagas podem variar durante o curso da infecção. A fase aguda, que dura em torno de 4 a 16 semanas, geralmente é assintomática. Porém, quando surgem sintomas, estes podem variar de leves (febre baixa, adinamia, anorexia), moderados (linfoadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia) até graves (meningite e miocardite). Após a total reversão do quadro clínico agudo, inicia-se uma fase totalmente assintomática. O caso crônico permanece assintomático durante cinco a trinta anos. No entanto neste período de bem-estar geral, o parasita está a reproduzir-se continuamente em baixos números, causando danos sérios a órgãos como baço, intestino, sistema nervoso, coração, e causa também pequenos danos no pulmão (REY, 2002).

Os principais tratamentos da doença são realizados na fase inicial aguda, com a administração de fármacos como nifurtimox e benzonidazol que curam completamente ou diminuem a probabilidade de cronicidade em mais de 80% dos casos. Já na fase crônica é incurável, pois além dos danos irreversíveis em órgãos como o coração e o sistema nervoso, existe ainda, de maneira simultânea, as formas amastigota (forma intracelular) e tripomastigota (na corrente sanguínea) livres no organismo do indivíduo afetado. Dessa forma, um transplante cardíaco não resolveria o problema, uma vez que a forma flagelada tripomastigota voltaria a causar os mesmos danos anteriores no órgão mencionado. Em outras palavras, o tratamento da doença é complexo, uma vez que os candidatos a fármacos nem sempre atuam nas duas formas mencionadas anteriormente, como também, as vezes, não conseguem ultrapassar a parede celular.

Entretanto, como relatado esses fármacos são ativos somente na fase aguda da doença sendo que o Nifurtimox não é mais comercializado no Brasil, Argentina, Chile e Uruguai, desde 2008. Tanto o Benzonidazol (figura 3a) como o Nifurtimox (figura 3b) apresentam sérios efeitos colaterais como hiporexia, perda de peso, náuseas, vômitos, alergia cutânea e neuropatia periférica. Além disso, esses medicamentos apresentam baixa eficácia, uma vez que algumas cepas estudadas apresentam susceptibilidade diferente para esses fármacos (SCHOFIELD; SALVATELLA, 2006; CERECETTO; GONZÁLES, 2010).

Figura 3 - Fármacos utilizados para tratamento da doença de chagas a) Nifurtimox e b) Benzonidazol.



Com o intuito de sintetizar fármacos mais eficientes para o combate de tal doença, vários laboratórios têm utilizado como matéria prima as quinonas. A

escolha pelas quinonas deve-se ao fato de que elas apresentam uma interferência variada de funções bioquímicas e fisiológicas. Diversos estudos farmacológicos têm demonstrado que elas apresentam variadas biodinamicidades, destacando-se, dentre muitas, as propriedades microbicidas, tripanossomicidas, viruscidas, antitumorais e inibidores de sistemas celulares reparadores, processos nos quais atuam de diferentes formas. Suas funções bioquímicas estão ligadas, em grande extensão, à sua habilidade de realizar convenções redox reversíveis (PETROVA et al., 1990). A figura 4 ilustra esse processo de oxi-redução.

Figura 4 – Redução de quinonas, gerando semiquinonas e hidroquinonas.



A redução pela transferência de um elétron por uma enzima resulta na formação da semiquinona, que pode reagir com o oxigênio molecular formando o ânion-radical superóxido ( $O_2^{-}$ ), que em sequência forma, espontaneamente ou após catálise enzimática, peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). O ânion-radical superóxido também pode reduzir Fe<sup>3+</sup> a Fe<sup>2+</sup>. O peróxido de hidrogênio reage, então, com o Fe<sup>2+</sup> para gerar o radical hidroxila (HO<sup>-</sup>) (reação de Fenton), que é, provavelmente, a espécie reativa responsável pelo dano oxidativo (KOVACIC; BECVAR, 1999; LOWN, 1982).

Estudos realizados tanto com substâncias de origem natural quanto com substâncias obtidas por síntese, verificaram que derivados naftoquinônicos eram capazes de inibir o crescimento do *Trypanosoma cruzi*, e dentre as naftoquinonas naturais, destaca-se o lapachol, um dos principais representantes do grupo de quinonas das tabebuias. Com isso, a substância estudada nesse trabalho foi sintetizada pelo grupo colaborador com o intuito de

obter uma melhor relação de risco benefício, no que concerne ao fármaco de escolha para o tratamento dessa doença.

#### 1.2 Asma

A quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e a terceira entre crianças e adultos jovens é a asma. Só no ano de 2011 cerca de 160.000 internações ocorreram no Brasil (J. BRAS. PNEUMOL, 2012).

O processo inflamatório é desencadeado pelo reconhecimento das células imunológicas a um antígeno, que acaba acarretando no aumento da camada muscular, aumento do tecido da adventícia (camada delgada de tecido conjuntivo frouxo, rica em vasos sanguíneos, linfáticos e tecido adiposo), aumento das secreções brônquicas, levando a uma distribuição anormal da ventilação dos alvéolos (SILVA, 2001; O'SULLIVAN, 2004).

Tal processo é considerado o mecanismo de defesa do organismo, quanto ao surgimento de estímulo nocivos (figura 5), embora por muitas vezes acabe não tendo um resultado esperado, sendo necessária a utilização dos fármacos antiinflamatórios a fim de controlar os sintomas (BUSCARIOLO, 2004).

Figura 5 – As complexas interações celulares neurais presentes na patogenia da asma resultam em manutenção da inflamação e conduzem ao remodelamento brônquico (J. BRAS. PNEUMOL, 2006).



\*Tipo de linfócito T, são importantes indutoras da síntese de IgE.
\*\*Imunoglobina E, é um anticorpo que atrai os eosinófilos.

Fonte: J. Bras. Pneum., 2012.

Essa doença é mais frequente no início da vida, sendo a mais comum na infância, mas pode ocorrer em qualquer idade (LOSCALZO, 2013; SOUZA, 2007). A preocupação com essa doença na infância é devido ao fato que pode ocorrer um desenvolvimento psicomotor significativamente inferior às crianças sem a doença, o que gera um impacto no desenvolvimento infantil (AZEVEDO; ROCHA; CASAES, 2005). A incidência mundial de asma está ilustrada na figura 6.





Fonte: Adaptado de BOUSQUET et al., 2005.

Embora tenha aumentado tanto o número de medicamentos disponíveis como também o conhecimento sobre a fisiopatologia da asma, a incidência, a morbidade e a mortalidade têm aumentado no curso das últimas décadas. Em 2006, nos EUA, os custos anuais diretos com a asma foram de aproximadamente US\$ 14,7 bilhões; os indiretos estimados em US\$ 5 bilhões, perfazendo um total de US\$ 19,7 bilhões. O maior custo direto está relacionado à medicação – US\$ 6,2 bilhões (NATIONAL HEART, 2007).

Embora não exista cura para a asma, é possível controlar a frequência e intensidade dos sintomas. A primeira medida é evitar a exposição aos fatores desencadeantes. Se não for suficiente, geralmente recomenda-se o uso de medicação, preferencialmente por via inalatória. Existem dois tipos de medicação para o controlo de asma: os medicamentos para alívio rápido dos sintomas e das crises de asma, como os broncodilatadores de curta duração, e os medicamentos de ação preventiva em longo prazo que previnem o aparecimento de sintomas ou de crises, particularmente os anti-inflamatórios (J. BRAS. PNEUMOL, 2012).

Um brevíssimo comentário das classes (quinonas e acilidrazonas) a que pertencem as amostras estudadas neste trabalho será feito com o intuito de mostrar uma visão bem geral das mesmas.

#### 1.3 Importâncias das amostras em estudo

#### 1.3.1 Quinonas

As principais características das quinonas são a presença de dois grupos carbonílicos que formam um sistema conjugado com pelo menos duas ligações duplas entre carbonos, como mostra a figura 7. Esses compostos orgânicos são produtos da oxidação de fenóis. (THOMSON, 1971).

Figura 7 - Esqueleto básico das quinonas: **a**) – orto quinona, **b** – para quinona e **c** – naftaleno-2,6-diona.



O Lapachol (figura 8a), composto orgânico da classe 1,4 naftoquinona, além de possuir atividades farmacológicas diversas (antimicrobiana e antiinflamatória, entre outras) também constitui matéria prima para a síntese de outras quinonas naturais do mesmo grupo e que são potencialmente ativas, mas de ocorrência natural rara. Essas potencialidades impulsionaram diversos cientistas na busca de derivados desse composto que apresentassem melhor desempenho, ou seja, uma relação risco/benefício mínima. Da ciclização do lapachol (figura 8a), obtém-se as betas lapachonas (naftoquinonas do tipo 1,2 que possuem um anel pirano ligado ao biciclo naftoquinônico – figura 8b) e as alfa lapachonas. (naftoquinonas do tipo 1,4 que possuem um anel pirano ligado ao biciclo naftoquinônico – figura 8c).

Figura 8 – Representação bidimensional do lapachol e seus derivados.



Dentre as substâncias quinônicas, observa-se um interesse profundo em relação à β-Lapachona e isto é verificado pelas grandes quantidades de artigos produzidos nos últimos quinze anos, pelo menos trezentos artigos e mais de quarenta pedidos de patentes provavelmente como garantias de uso comercial futuro (CUNHA-FILHO, et al., 2006). Patentes também têm sido registradas envolvendo sínteses de alguns derivados naftoquinônicos com estruturas

similares ao composto anteriormente mencionado (MONTANARI; BOLZANI, 2001).

#### 1.3.2 Acilidrazonas

O Safrol (figura 9), importante e abundante produto brasileiro, é o principal componente do óleo de canela-sassafrás (*Ocotea pretiosa*) e também ocorre em óleos de espécies do gênero Piper. Tal substância apresenta dois tipos de propriedades reativas: os átomos de oxigênio podem receber elétrons e o anel aromático é hidrofóbico. Tal característica faz com que o composto mencionado seja considerado biofórico, ou seja, capaz de interagir com possíveis sítios de reconhecimento molecular presentes em receptores biológicos (BARREIRO, 2007).

Figura 9 – Representação bidimensional do Safrol.



Um papel de destaque que o safrol desempenha no campo de pesquisa nacional é devido ao fato que ele é utilizado como matéria-prima para síntese de substâncias bioativas. Dentre estas substâncias destacam-se as N-Acilidrazonas (NAH - figura 10b) que são uma classe de substância que possui grupo farmacofórico ao qual se atribui diversas atividades biológicas, como cardioinotrópica, antiinflamatória e analgésica sendo, portanto, utilizada como novos compostos-protótipos, candidatos a fármacos através do planejamento racional de novos agentes bioativos através da adição de grupos funcionais às porções terminais da NAH. Os principais tipos de fármacos utilizados no tratamento da asma são os broncodilatadores e agentes antiinflamatórios, que aliviam os sintomas de broncoespasmo e diminuem a inflamação das vias aéreas. (CORRÊA; MELO; COSTA, 2008).



Figura 10 – Representação Bidimensional a) Estrutura do 2-(2-formilfuril)piridilidrazona, b) N-Acilidrazonas e c) isosteros: Acilidrazonas e Sulfonilidrazonas.

A Lassbio 959 é uma substância N-sulfolidrazônica, pois deriva de um composto N-acilidrazônico, permutando a carbonila por um grupo SO<sub>2</sub> (figura 10c). O grupo sulfonamida é importante em determinadas situações farmacológicas.

Na verdade, as sulfonamidas (sulfanilamidas) são as amidas de ácidos sulfônicos com fórmula geral –SO<sub>2</sub>NH*R* –. Em farmacologia, as sulfonamidas são um grupo de antibióticos sintéticos usados no tratamento de doenças infecciosas devidas a microorganismos.

Apesar de alguns efeitos adversos, as sulfas constituem se numa classe antimicrobiana relativamente segura e representam, ainda, as melhores opções para determinados patógenos (causadores de doenças). As sulfonamidas também são utilizadas como inibidores da fosfodiesterase 4 (PDE4) principal causador de inflamações crônicas das vias aéreas pulmonares que afeta milhões de pessoas no mundo, tal inflamação é conhecida como asma (LIMA, 2009).

#### 1.4 A Importância do conhecimento estrutural

Na Química Medicinal, o conhecimento estrutural é de suma importância uma vez que o mecanismo fundamental de ação de uma determinada substância sobre um ser vivo, consiste, geralmente, em uma interação desta com o sistema biológico em nível molecular. Dessa forma, é no "íntimo" das moléculas que se procura encontrar os "porquês" e os "como" da interação entre as substâncias químicas usadas como medicamentos e os efeitos biológicos que eles produzem (KOROLKOVAS,1988).

Pela razão citada no parágrafo anterior fica claro que no desenvolvimento de um novo fármaco, o conhecimento estrutural detalhado constitui uma etapa fundamental, uma vez que ele pode fornecer dados capazes de justificar a ação farmacológica do produto em questão ou, no mínimo, fornecer subsídios para a síntese de outros fármacos mais promissores. A técnica de difração de raios X por monocristais fornece, de maneira não destrutível da amostra, um conjunto de informações apreciáveis para um estudo da relação entre estrutura e atividade. Alguns exemplos destacando o papel da estrutura num estudo químico-farmacológico serão mostrados a seguir.

A atividade bacteriostática das 9-aminoacridinas está diretamente relacionada com uma superfície plana mínima de cerca de 38  $Å^2$  (figura 11).

Figura 11 - Representação bidimensional das 9 - aminoacridinas.



A retirada de um dos anéis externos ou a substituição dele por um anel saturado – mais volumoso – acarreta perda completa da atividade (ALBERT, 1966).

A ação antiadrenérgica das  $\beta$ -halsalquilaminas (figura 12) depende, igualmente, da coplanaridade dos substituintes do anel. Assim, compostos tais como os derivados do fluoreno, em que X é metila ou metoxila – que ficam no mesmo plano do anel – têm atividade, ao passo que aqueles em que X é etila, isopropila ou t-butila – que estão fora do plano do anel são inativos (GRAHAM, 1962).

Figura 12 - Estrutura bidimensional das Representação da β-halsalquilaminas.



A distribuição da carga eletrônica influencia a disposição espacial das moléculas dos fármacos. No caso de ser ela constituída por grupos apolares, essa conformação é muito variável. Se, entretanto, alguns átomos da molécula apresentarem cargas, as forças eletrostáticas atuarão no sentido de aproximar ou afastar tais átomos. Nos compostos de metônio (figura 13) as cargas

positivas nos dois nitrogênios quaternários tendem a separá-los e estender a cadeia alquílica ao máximo.

Figura 13 – Representação bidimensional do metônio.



Resumindo, verifica-se que na interação fármaco-receptor e nos resultados advindos dessa interação, são de especial importância a distância e ângulos de ligação, a conformação da molécula, o tamanho e posição dos grupos substituintes, a distribuição de cargas, entre outros, são fatores fundamentais para o sucesso ou fracasso da interação mencionada. Dessa forma, a afirmação seguinte encontrada no livro do Korolkovas, sobre a importância da formação do complexo fármaco-receptor, resume tudo o que foi dito

A afirmação a seguir, encontrada no livro de Korolkovas, resume tudo o que foi dito: *Em última análise, pode-se visualizar as interações fármaco-receptor como a interação de entidades moleculares tridimensionalmente definidas.* 

Desse modo, temos com o principal objetivo realizar o estudo cristaloquímico de substâncias orgânicas - naturais e/ou sintéticas - que apresentam comprovada ou potencialmente características de atividade farmacológica. E como específico dominar e/ou modificar as técnicas relacionadas com a recristalização encontradas na literatura bem como as envolvidas com a determinação estrutural com a utilização da técnica de raios X.

Analisar quimicamente os dados estruturais, tais como: distâncias e ângulos de ligação e conformação molecular, visando observar a coerência química entre o modelo estrutural proposto e o real que está contido nos dados experimentais. Caracterizar o empacotamento cristalino identificando as possíveis interações que estabilizam a estrutura cristalina (construção de um modelo estrutural tri-dimensional).

Comparar as estruturas moleculares obtidas pelo estudo cristaloquímico, com as propostas fornecidas pelo Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (NPPN/UFRJ) e do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LASSBio. Os laboratórios mencionados estão localizados na Universidade Federal do Rio de Janeiro.

#### 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Como este trabalho está fundamentado no fenômeno da difração de raios X por monocristais, então neste capitulo serão mostrados, de forma muito sucinta, os conceitos teóricos que envolvem as propriedades dos raios X, conceito de cristal e a interação dos raios X com a amostra cristalina.

#### 2.1 Origem dos raios X

Em 1895, o físico alemão Wilhelm Conrad Röentgen desenvolvia experimentos utilizando um tubo de raios catódicos totalmente envolvido por um papelão preto. Encontrava-se nas proximidades um pedaço de papel coberto por uma película de um composto (platino cianeto de bário) que emitia luz quando atingido pelos raios catódicos. Trabalhando num recinto fechado, Roentgen observou que o papel fosforescia. Posteriormente, ele também detectou que chapas fotográficas em caixas fechadas tinham inexplicavelmente sido veladas (expostas). Ele concluiu que alguma radiação desconhecida havia atravessado o vidro do tubo dos raios catódicos, o papel do invólucro e o papelão da caixa, causando o estranho fenômeno. Esta radiação que pela sua natureza, então incógnita, Roentgen chamou de raios X (CHASSOT, 1995).

Por essa época ainda continuava apenas como hipótese a possibilidade dos cristais serem internamente ordenados. Max von Laue, teve a idéia de incidir raios X numa amostra cristalina. Ele imaginou que se os cristais fossem realmente internamente ordenados, então deveriam servir de grade de difração para a radiação misteriosa, caso ela realmente apresentasse características ondulatórias. O experimento consistiu basicamente na incidência de um feixe de raios X em um cristal de sulfato de cobre e o fenômeno de difração foi registrado em uma chapa fotográfica (PADILHA, 1997). O esquema do experimento de Laue está ilustrado na figura 14.

Figura 14 - Ilustração do experimento de Laue.



Fonte: http://saberciencia.tecnico.ulisboa.pt/artigos/adn-04.php

Sabe-se hoje que os raios X são radiações eletromagnéticas da mesma natureza que a luz visível, diferindo desta por possuírem um comprimento de onda bem menor. A figura 15 localixa o raios X em relação às demais radiações constituintes no espectro eletromagnético.





Fonte: http://labcisco.blogspot.com.br/2013/03/o-espectro-eletromagnetico-na-natureza.html

#### 2.2 Cristais

Cristal como o ilustrado na figura 16 chamava a atenção dos observadores naturais a ponto de questionarem se essa beleza externa não era consequência de uma ordem interna.

Figura 16 - Cristal de neve.



Fonte:http://www.bbc.co.uk/portuguese/especial/411\_flocos\_neve/page7.shtml

Após a realização do experimento de Laue, ficou comprovada a hipótese dos filósofos naturalistas e cristal passou a ser definido como todo sólido que apresentasse um arranjo interno ordenado, como ilustrado na figura 17, pouco importando se o mesmo sólido fosse transparente ou fosse limitado por faces planas e bem definidas (definições anteriores para cristal).

Figura 17- Ordem interna do Cristal.



Cell-packing plot of Ba<sub>2</sub> Cu<sub>3</sub> YO<sub>7</sub> superconductor lattice.

Periodicidade ou repetição são consequências do fato do cristal apresentar uma ordem interna. De fato, o cristal pode ser visto como um conjunto de alguma unidade que se repete ao longo da amostra como um todo. Por essa razão, o cristal pode ser visto como uma rede tridimensional que, na cristalografia ou mineralogia, recebe o nome de retículo cristalino. Dentro deste retículo, a unidade que se repete é denominada de cela unitária. Os conceitos de retículo cristalino, bem como o de cela unitária, estão ilustrados na figura 18. Figura 18 - a) retículo cristalino e b) cela unitária.



Fonte: http://www.upv.es/materiales/Fcm/Fcm03/pfcm3\_3\_4.html

Como ilustrado na figura 18, a cela unitária é caracteriza por três parâmetros lineares denominados **a**, **b** e **c** e três parâmetros angulares designados por  $\alpha$ ,  $\beta \in \gamma$ . Variações nos parâmetros mencionados levam a obtenção de diversos sistemas cristalinos. Além das variações já mencionadas, as celas unitárias também podem variar em relação ao seu conteúdo. Todas as variações aqui citadas possibilitam a obtenção de 14 combinações possíveis (retículos de Bravais) mostradas na tabela 1 e ilustradas na figura 19.

SISTEMAS	COMPRIMENTOS DAS ARESTAS	ÂNGULOS	CONTEÚDO
Cúbico	a=b=c	$\alpha = \beta = \gamma = 90$	P, I, F
Tetragonal	a=b≠c	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$	P, I
Ortorrômbico	a≠p≠c	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$	P, I, C,F
	a≠b≠c	$\alpha = \beta = 90^{\circ} \neq \gamma 1^{\circ}$	P, C
Monoclínico		conjunto	
Monooliinioo		$\alpha = \gamma = 90^{\circ} \neq \beta 2^{\circ}$	
		conjunto	
Triclínico	a≠b≠c	$\alpha \neq \beta \neq \gamma$	Р
Romboédrico	a=b=c	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^{\circ}$	R
Hevenonal	a=b≠c	$\alpha = \beta = 90^{\circ} \gamma$	Р
пеладопа		=120°	

Tabela 1 - Variações nos parâmetros lineares, angulares e conteúdo dos sistemas cristalinos.

As letras da última coluna designam as variações do conteúdo da cela unitária:

 $P \Rightarrow$  cela com pontos apenas nos vértices;

 $I \Rightarrow$  cela com pontos nos vértices e centro da mesma;

C, B ou A  $\Rightarrow$  cela com pontos nos vértices e num par de faces da mesma;

 $\mathsf{F} \Rightarrow$  cela com pontos nos vértices e em todas as faces da mesma;

 $\mathsf{R} \Rightarrow$  variação da cela cúbica primitiva.


Fonte: http://www.reocities.com/Vienna/choir/9201/mineralogia.htm

# 2.3 Interação do raios x com cristais

2.3.1 Espalhamento por um átomo

Quando os raios X incidem sobre uma amostra mono ou policristalina, os elétrons, por serem bem mais leves que o núcleo do átomo, iniciam um movimento de espalhar tal radiação. O núcleo atômico, por ser muito pesado em relação à eletrosfera não participa de tal fenômeno. Dessa forma é definido o poder de espalhamento atômico expresso pela equação 1.

$$f = f^{\circ} \exp[-B(sen^2\theta)/\lambda^2 \quad (1)$$

$$B = \mathbf{8}\pi^2 u^2 \qquad (2)$$

Sendo:

 $f^{\circ} \Rightarrow$  fator de espalhamento de um átomo estacionário e isolado;

- $Z \Rightarrow$  número atômico da amostra em estudo;
- $\lambda \Rightarrow$  comprimento de onda da radiação incidente;
- $\theta \Rightarrow$  ângulo que a radiação incidente faz com a amostra cristalina;
- $u^2 \Rightarrow$  amplitude quadrática média de vibração atômica.

Se do ponto de vista atômico as unidades espalhadoras dos raios X são os elétrons, do ponto de vista estrutural seria melhor tomar os átomos como tais unidades, uma vez que busca-se determinar as posições que estes mesmos átomos ocupam em relação às dimensões da cela unitária. Isso é sumarizado no tópico seguinte.

2.3.2 Espalhamento por um conjunto de átomos

Da mesma forma que as diferentes posições dos elétrons interferem no poder de espalhamento de um átomo, semelhantemente as diferentes posições dos átomos numa estrutura cristalina também afeta as ondas espalhadas por esse conjunto atômico. Dessa forma, a grandeza que define o poder de espalhamento da estrutura numa dada direção é denominada de fator de estrutura e é expresso pela equação 3. Nesta equação, tomando as coordenadas atômicas **x**, **y** e **z** e comparadas com os parâmetros cristalográficos **a**, **b** e **c**, respectivamente, resultam num conjunto de novas coordenadas **u**, **v**, **w**, denominadas coordenadas fracionárias.

$$F_{hkl} = \sum_{1}^{N} f_{N} \exp\left[2\pi i \left(hu_{N} + kv_{N} + lw_{N}\right)\right]$$
(3)

Sendo:

 $f_{\rm N}$   $\Rightarrow$  fator de espalhamento atômico;

 $u, v, w \Rightarrow$  coordenadas fracionárias;

*h*, *k*,  $I \Rightarrow$  números inteiros.

Através da equação 3, pode ser visto que o fator de estrutura nada mais é do que a resultante de j ondas espalhadas pelos j átomos da cela unitária numa dada direção designada por **hkl** (índices de Miller). Como já mencionado, as unidades espalhadores de raios X nos cristais são os elétrons. Como os cristais possuem uma ordem de longo alcance, podese afirmar que a sua densidade eletrônica é periódica e contínua. Por essa razão tal densidade pode ser representada por uma série de Fourier tal qual a mostrada na equação 4.

$$\rho(\mathbf{u}\mathbf{v}\mathbf{w}) = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} F_{hkl} \exp[i\varphi_{hkl}] \exp[-2\pi i(h\mathbf{u}+k\mathbf{v}+l\mathbf{w})]$$
(4)

Sendo:

 $V \Rightarrow$  Volume da cela unitária;

 $\vec{S}$  = ha\* + kb\* + lc\* (vetor espalhamento no espaço recíproco);

 $\vec{r}$  = ua + vb + wc (vetor posicionamento no espaço direto);

 $F_{hkl} = |F_{hkl}| \exp i\varphi_{hkl}$  (fator de estrutura).

Com uma análise cuidadosa do mapa de densidade eletrônica, é possível identificar as posições dos constituintes da estrutura em estudo. No caso de apenas um fragmento da referida estrutura ser identificado os demais constituintes são localizados através do uso de uma síntese de Fourier diferença, ou seja, utilizando na equação 4 os fatores de estrutura observados e calculados como coeficientes, obtêm-se duas equações cuja diferença nos fornece:

$$\Delta p = \frac{1}{V} \sum h \sum k \sum l[|F_0| - |F_c| x p(\mathbf{i} \boldsymbol{\varphi}_c) \exp[-2\pi i(hx + ky + lz)]$$
(5)

sendo:

 $\Delta \rho$  = A diferença entre a densidade eletrônica real, e a calculada com o fragmento conhecido da estrutura;

V = Volume da cela unitária;

 $|F_o|$  = Fator de Estrutura Observado;

 $|F_c|$  = Fator de Estrutura Calculado.

Com a inclusão de mais átomos ao fragmento inicial, faz-se um refinamento por mínimos quadrados dos parâmetros atômicos e repete-se o processo de utilização da equação acima até que toda estrutura seja revelada.

2.3.4 O problema da fase

Na construção da densidade eletrônica é importante conhecer o fator de estrutura dado pela equação 3. Tal equação tem uma componente relativa à fase da onda espalhada e isto fica mais óbvio quando a mesma equação é colocada na seguinte forma complexa:

$$Ae^{i\phi} = A(\cos\phi + i\sin\phi)$$
 (6)

No entanto as intensidades dos feixes difratados são proporcionais aos módulos dos fatores de estrutura ao quadrado, ou seja:

$$I_{\mathsf{hkl}} \alpha |F|^2 = F \cdot F^* \tag{7}$$

sendo F\* o complexo conjugado de F; substituindo na equação 7, tem-se

$$\left|Ae^{i\phi}\right|^2 = Ae^{i\phi}. Ae^{-i\phi} = A^2$$
(8)

Como visto, toda informação a respeito da fase é perdida e isto é conhecido na literatura específica como o **problema da fase**. Existem diversos métodos (**Método Direto, Método do átomo pesado,...**) de contornar tal problema. A discussão de tais métodos foge dos objetivos deste trabalho que empregou o método direto para resolver o problema da fase.

Os fundamentos teóricos nos quais este trabalho fundamenta-se é muito mais profundo e extenso do que o mostrado aqui. Nos livros específicos, alguns dos quais estão listados nas referências, encontram-se detalhes de tais fundamentos (FLYNT, 1966; LADD; PALMER, 1977; KLEIN, C.; HURLBUT, 1985; POINCARÉ, 1987; STOUT; JENSEN, 1989; CHASSOT, 1995; GIACOVAZZO; MONACO; VITERBO 1995; PADILHA, 1997; CULLITY, 2001; AMIGO et al, 1981; KLUG; ALEXANDER, 1974).

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### 3.1 Origem das amostras em estudo

Diversos pesquisadores nacionais trabalham na modificação de quinonas buscando extrair de planta ou sintetizar em laboratório compostos, possíveis candidatos a fármacos, que superem os já encontrados no mercado. Na tentativa de estabelecer rotas visando obter derivados do lapachol, um grupo de pesquisa teve destaque a nível nacional. Trata-se do Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro – até 2009 liderado pelo Dr. Antonio Ventura Pinto (*in memorian*) - que gentilmente nos remeteu derivados do lapachol para serem estudados do ponto de vista cristalográfico, através da utilização do método de difração de raios X.

As amostras enviadas encontravam-se – com exceção da iodo-betalapachona - em forma inadequada (aspecto de agulhas longas e finíssimas, forma de placas longas e bem delgadas ou um pó muito fino) para serem submetidas ao método citado acima. Assim sendo, antes de iniciar-se um estudo cristaloquímico detalhado, fez-se necessário ultrapassar uma fase preliminar denominada **recristalização (anexo A)**. Esta etapa consiste na preparação de soluções com características variadas, onde fatores, tais como tipo de solvente, temperatura e concentração são continuamente avaliados, para que seja detectado o melhor meio e a melhor condição para obter monocristais. Variações e adaptações de técnicas descritas na literatura muitas vezes devem ser empregadas para alcançar o objetivo já descrito (DESIRAJU; CURTIN; PAU, 1977; STOUT; JENSEN, 1989).

Todas as tentativas de recristalização utilizadas, quando não resultaram em situações frustrantes, forneceram monocristais não totalmente adequados à utilização da técnica de difração de raios X e isto refletiu diretamente na qualidade dos dados experimentais obtidos com tal técnica.

Como o processo de realização de um curso de mestrado exige um tempo previamente definido, houve a necessidade de abandonar as amostras quinônicas e substituí-las por outras substâncias disponíveis no Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas.

As novas substâncias que passaram a ser alvo do estudo realizado neste trabalho foram fornecidas pelo Prof. Eliezer J. Barreiro do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LASSBio – da Universidade Federal do Rio de Janeiro. De posse das novas substâncias iniciou-se um estudo cristaloquímico com a LASSbio 959, com o objetivo de obter informações relevantes ao estudo da estrutura molecular e correlacioná-las com a atividade antiinflamatória previamente observada.

De posse das amostras em condições experimentais adequadas – monocristais – inicia-se o trabalho propriamente dito que é composto de um conjunto de etapas que serão, de forma breve, comentadas a seguir.

### 3.2 Escolha e montagem do cristal

Inicialmente, seleciona-se um monocristal de dimensões milimétricas utilizando um microscópio de polarização (figura 20).



Figura 20 – Microscópio de polarização e amostras cristalinas.

Fonte: Adaptado de http://adamogama.blogspot.com.br/2012/07/cristais-de-urina-alcalina.html

Em seguida, a amostra é fixada à extremidade de um capilar preso a uma haste e o conjunto levado para o difratômetro automático kappaCCD da Enraf-Nonius (figura 21), visando coletar os dados de intensidades dos feixes de raios X difratados pela substância em estudo. A figura 22 ilustra o difratômetro em toda sua extensão (Enraf-Nonius, 1997-2000). Figura 21 – Cristal montado na cabeça goniométrica e levado ao difratômetro.



Fonte: autor da dissertação.

Figura 22 - Difratômetro Automático KappaCCD do laboratório de cristalografia e modelagem molecular do IQB- UFAL



Fonte: autor da dissertação.

# 3.3 A coleta de dados

As primeiras reflexões coletadas possibilita a realização de uma análise à respeito da qualidade da amostra em estudo. Se a amostra ainda não preenche as condições de um bom monocristal, então ele deve ser submetida ao processo de recristalização. Caso contrário é feita a coleta de um conjunto de imagens visando determinar os parâmetros de rede. Por meio da análise da distribuição das intensidades, segundo as diversas classes de reflexões, procura-se determinar o sistema cristalino juntamente com o grupo espacial. Uma vez ultrapassada esta fase, ou seja, de posse das informações relativas à cela unitária em questão bem como do sistema cristalino, passa-se a obtenção do conjunto total de reflexões possíveis de ser coletadas (OTWINOWSKI; MINOR, 1997). Para os cristais estudados as intensidades foram medidas utilizando-se a radiação K $\alpha$ (Mo),  $\lambda$ =0,71073Å, monocromatizada por um cristal de grafite.

## 3.4 Redução dos dados

Na maioria das situações, as intensidades dos raios X difratados e coletados constituem a única informação obtida através de medidas físicas realizadas no cristal. Dessa forma, a determinação de uma estrutura cristalina ficará dependente da extração de informações contidas nestas intensidades observadas. A transformação do valor de intensidade em fator de estrutura é conhecida na literatura específica como **redução de dados**.

A redução dos dados tem como objetivo, determinar os módulos dos fatores de estrutura e seus respectivos desvios-padrão a partir das intensidades observadas, corrigidas por alguns fatores que as afetam. A transformação do valor da intensidade (I) em módulo do fator de estrutura (F) é dada pela equação:

$$|\alpha| |F|^2 \qquad (9)$$

Antes das intensidades serem transformadas em fatores de estrutura, elas devem ser corrigidas por algumas grandezas: fator de polarização (P), fator de Lorentz (L) e fator de absorção (A). Dessa forma, a redução de dados é descrita matematicamente pela expressão:

$$I_{(hkl)} = KL_p A \left| F_{(hkl)} \right|^2 \tag{10}$$

Sendo:

I (hkl) = intensidade do feixe difratado numa dada direção;

K = constante de proporcionalidade;

L = fator de Lorentz;

p = fator de polarização;

F (hkl) = fator de estrutura observado;

A = fator de absorção.

#### 3.5 Determinação da estrutura

Após a obtenção dos fatores de estruturas observados, passa-se a determinação estrutural propriamente dita, ou seja, a escolha de um método conveniente para ultrapassar o problema da fase. Vários métodos são utilizados para contornar tal problema e, no entanto, o detalhamento dos mesmos não é objetivo deste trabalho. Dentre os métodos existentes o utilizado neste trabalho foi o denominado **Método Direto** que recebe tal nome pelo fato de utilizar apenas relações matemáticas visando determinar as fases associadas aos fatores de estrutura, considerando todos os átomos como objetos pontuais de mesma natureza (SHELDRICK-SHELXS-97, 1997).

Conhecendo o módulo e fase dos fatores de estrutura é possível elaborar mapas de densidade eletrônica e, através da análise dos mesmos, propor um modelo estrutural que tenha coerência química. Caso apenas um fragmento da estrutura seja identificado, pode-se usar esta informação e construir um mapa residual de densidade eletrônica, subtraindo da densidade total a parte referente a este fragmento já identificado (Série de Fourier Diferença). Este procedimento pode ser repetido tantas vezes quanto for necessário até que todos os átomos constituintes da amostra em estudo sejam identificados.

### 3.6 Refinamento da estrutura

No modelo estrutural até então obtido, os átomos são considerados como tendo o mesmo fator de temperatura e vibrando de forma idêntica em todas as direções. Isto não corresponde à realidade física do cristal, pois sabese que átomos diferentes vibram de forma diferente e que, além do mais, a vibração depende da direção considerada. Introduzindo esta informação, passa-se a trabalhar com um modelo estrutural mais realístico.

Átomos de hidrogênio, por serem muito leve, são difíceis de serem identificados no mapa de densidade eletrônica. Em tal mapa, o pico desse tipo de átomo confunde-se com picos de radiação de fundo. Por essa razão, tais átomos são adicionados ao modelo estrutural através de considerações geométricas, ou seja, considerando o tipo de átomo a eles que estão ligados. No entanto, cabe salientar, que átomos de hidrogênios que possam participar de ligações de hidrogênio devem ser localizados no mapa de densidade eletrônica analisado. À medida que as informações aqui comentadas são introduzidas ao modelo estrutural, este torna-se mais realístico e a esse processo dá-se o nome de refinamento estrutural (SHELDRICK-SHELXL-97, 1997).

# 3.7 Índice de discordância e sistema de pesos

A cada etapa realizada o modelo estrutural proposto pelo pesquisador vai sendo melhorado e comparado com o modelo real que é descrito pelos dados experimentais. Isso é feito através de uma função denominada índice de discordância (**R**), definida como segue (GIACOVAZZO; MONACO; VITERBO, 1995):

$$\mathsf{R} = \frac{\sum (K \mid F_O \mid -\Sigma \mid F_C \mid)}{\sum K \mid F_O \mid} \tag{11}$$

Fica óbvio que valores mínimos para a grandeza **R**, indica uma boa concordância entre o modelo proposto e o observado, descrito pelos dados experimentais.

Na determinação estrutural, procura-se trabalhar com as reflexões mais representativas, ou seja, aquelas que apresentam as maiores intensidades possíveis e com desvios mínimos. É estabelecido um critério para selecionar tais reflexões. No entanto pode ocorrer que reflexões de intensidade mínima possa fazer parte do conjunto escolhido. Quando isto acontece, faz-se necessário a utilização de um sistema de peso para que reflexões com intensidades discrepantes possam contribuir de maneira diferente.

O índice de verificação da adequação do sistema de pesos utilizado neste trabalho foi o "goodness of fit" (GOOF ou S), dado por:

$$GooF = S = \left\{ \frac{\sum [W(F_{obs}^2 - F_{calc}^2)^2]}{n - p} \right\}^{1/2}$$
(12)

Sendo:

n é o número de reflexões observadas; p é o numero total de parâmetros refinados; w é o sistema de pesos.

Quando o valor de GooF assume o valor unitário, tem-se a confiabilidade máxima do modelo estrutural.

Uma vez caracterizado bem o modelo estrutural, um conjunto de propriedades (distâncias e ângulos interatômicos, planaridade, ângulos diedros...) passa a ser calculado. Estabelece-se a conformação molecular, as interações intra e inter-moleculares, dessa forma, caracterizando o empacotamento cristalino. Nesse estágio do trabalho passa-se a construir

figuras que possam elucidar dados importantes relativos à estrutura em estudo (FARRUGIA, 1997).

A figura 23 mostra um quadro ilustrativo e resumido de todos os tópicos até então abordados neste capítulo.

Figura 23 – Metodologia usada na determinação estrutural.



Fonte: adaptado de CLEGG,1998.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

# 4.1 Determinação da estrutura molecular e cristalina da 3-iodo-3,4-diidro-2,2-2h-nafto [1,2-b] pirano-5,6-diona

O composto acima mencionado, com nome abreviado **3-lodo-β-Lapachona**, será tratado aqui como sendo o 3198, código de identificação da amostra utilizado pelo NPPN/Rio de Janeiro, local de origem da mesma.

#### Nota 01:

A maneira de colocar os resultados cristalográficos é, de uma certa forma, padronizado. Assim sendo, visando evitar repetições desgastantes, as informações precedidas de (\*) são referentes à estrutura da Lassbio 959.

Os parâmetros cristalinos da cela unitária bem como outros dados relevantes obtidos na determinação estrutural são mostrados na tabela 2 (\*tabela 13). As coordenadas de posições atômicas e parâmetros isotrópicos para todos os átomos, exceto os átomos de hidrogênio, com os respectivos desvios padrão são mostrados na tabela 18 (\*tabela 24), enquanto tais parâmetros para os átomos hidrogênios são encontrados na tabela 19 (\*tabela 25).

Na tabela 20 (\*tabela 26) estão presentes os parâmetros de vibração térmica anisotrópicos dos átomos, exceto os hidrogênios, da estrutura 3198 com os respectivos desvios padrão entre parênteses. As distâncias interatômicas envolvendo átomos não hidrogênio estão listados nas tabelas 21 (\*tabela 27) e os ângulos de ligação são ilustrados na tabela 22 (\*tabela 28).

Os ângulos de torção, bastante úteis para caracterizar a conformação molecular, são o conteúdo da tabela 23 (\*tabela 29). Cabe salientar que átomos de hidrogênio, quando não forem possíveis componentes de uma ligação de hidrogênio clássica ou mesmo de ligações consideradas secundárias, não fazem parte de tal tabela.

O diagrama referente ao grupo espacial P2<sub>1</sub>/c, no qual foi resolvida a estrutura em questão, é mostrado na figura 24. A estrutura bidimensional e a representação ORTEP da molécula 3198 com todos os átomos identificados

são encontradas na figura 25 (\*figura 38) e na figura 26 encontra-se representações bidimensionais do composto em estudo bem como três outras substâncias que servirão de referência na comparação dos dados obtidos para a estrutura em estudo. No caso da Lassbio 959, a substância que servira de comparação, num primeiro momento, será a Lassbio 1632 (figura 39).

Através de cálculos de ângulos de torção bem como de distâncias que um átomo apresenta em relação a um plano passando por um conjunto de átomos previamente escolhidos, é possível caracterizar regiões planares presentes na molécula do composto que está sendo avaliado. Isto está ilustrado na figura 27 (\*figura 43) as tabelas que constam os dados obtidos encontram-se no apêndice.

Na figura 31 fica clara a conformação de meia cadeira do anel pirano. Já a figura 35 (\*figura 44) mostra as interações secundarias que mantém as quatro moléculas na cela unitária, enquanto que na figura 36 (\*figura 45) está ilustrado a interação intramolecular da substância 3198 enquanto que o empacotamento cristalino da mesma é mostrado na figura 37 (\*figura 46).



Fonte: International Table, 1952.

Tabela 2 – Principais dados cristalográficos para a 3198.

Fórmula Molecular	$C_{15}H_{13}I_1O_3$
Massa molar	368,15
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
Parâmetros de rede (Å)	a=12,2739(3)
	b = 8,1762(2) $\beta$ = 107,226(1)°
	c = 14,3995(3)
Volume (Å <sup>3</sup> )	1380,23(6)
Z (molécula/cela unitária)	4
Densidade calculada (Mg/m <sup>3</sup> )	1,772
μ(MoKα) (mm <sup>-1</sup> )	2,321
F(000)	720
Dimensões do cristal (mm)	(0,2 x 0,1 x 0,1)

# Dados da coleta

Temperatura (K)	298	
Radiação (ΜοΚα) Å	0,713073	
Método de resolução	Métodos diretos	
Intervalo de $\theta$ para a coleta (°)	(1,79 a 27,46)	
Intervalo de indexação	-15≤h≤15, -10≤k≤8, -18≤l≤18	
Reflexões coletadas	17351	
Reflexões independentes	3159	
R interno	0,0584	
<u>Refir</u>	<u>amento</u>	
Índice R final [I>2σ(I)]	0,0393	
Índice R para todos os dados	0,0668	
S	1,029	

Fonte: Autor da dissertação.



Figura 25 - Estrutura bidimensional a) e representação ORTEP b) da 3198 com os respectivos átomos identificados e elipsoide térmico de vibração com 50% de probabilidade

Fonte: Autor da dissertação.

#### 4.2 Discussões dos resultados para a 3198

As  $\beta$ -lapachona, classe de substância a que pertence o composto aqui estudado, são naftoquinonas tipo 1-2, que apresentam, ligado ao biciclo naftoquinônico, um anel pirano. As estruturas da 3-Alil- $\beta$ -lapachona (A $\beta$ L),  $\beta$ -lapachona ( $\beta$ L) e 3-Hidroxi- $\beta$ -lapachona (H $\beta$ L) são bastante semelhantes à substância estudada 3-lodo- $\beta$ -lapachona (figura 26 a, b e c, respectivamente) e serão utilizadas em conjunto para a discussão da amostra em estudo, a menos das partes não comuns. A numeração mostrada corresponde a que foi utilizada na determinação estrutural das quatro substâncias.

Figura 26 - a) 3-Alil- $\beta$ -lapachona, b)  $\beta$ -lapachona, c) 3-Hidroxi- $\beta$ -lapachona e d) 3-lodo- $\beta$ -lapachona.





Fonte: Autor da dissertação.

#### <u>Nota 02:</u>

Para visualizar melhor os dados mostrados, eles serão dispostos em pequenas tabelas e sempre precedidos de um fragmento molecular referente aos átomos envolvidos nos valores que ora estejam sendo discutidos. O fragmento do lado esquerdo, identificado pela letra **a**, será da substância foco deste trabalho e o do lado direito, identificado pela letra **b**, diz respeito às substâncias usadas como referências nas comparações efetuadas. Para evitar uma lista de figura muito extensa, optou-se por não numerar tais fragmentos.

Os valores médios para as distâncias e ângulos envolvendo os átomos de carbono no anel aromático  $(Csp^2 - Csp^2)$  estão dentro dos limites considerados normais (COX; CRUICKSHANK; SMITH, 1958). O menor valor calculado foi de 1,380(6) Á para C12 – C13 [1,37(1) Á, C8 – C9 (AβL); 1,393(4) Á, C8 – C7 (βL) e 1,395(5) Á, C8 – C7 (HβL)] enquanto que 1,403(9) Á foi o maior valor determinado para C8-C9 do 3198 [1,40(1) Á, C10 – C12 (AβL); 1,397(4) Á, C7 – C11 (βL) e 1,396(6) Á, C8 – C9 (HβL)]. No caso dos ângulos interatômicos os valores mínimos – C11-C12-C13 [C9-C10-C12 (AβL), C7-C11-C12 (βL) e C7-C11-C12 (HβL)] e máximos –C12-C11-C10 – [C8-C9-C10(AβL), C10-C11-C12(βL) e C7-C8-C9(HβL)] - foram 118,91(3)<sup>0</sup> [118,1(7)<sup>0</sup>(AβL), 119,9(3)<sup>0</sup> (βL) e 120,0(3)<sup>0</sup> (HβL)] e 121,30(3)<sup>0</sup> [121,8(8)<sup>0</sup>(AβL), 120,0(3)<sup>0</sup> (βL) e 120,1(4)<sup>0</sup> (HβL)], respectivamente para o composto 3198.Os valores médios para as grandeza mencionadas para as quatro substâncias aqui consideradas estão listados na tabela 9 e 10.



Tabela 3 – Distâncias médias das ligações do anel benzeno para as  $\beta$ -lapachona consideradas.

Composto	Ligação Csp²- Csp² valor médio (Á)	Valor da literatura
3198	1,388	1,392 Å
AβL	1,383	
βL	1,395	-
HβL	1,395	

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

Tabela 4 - Valores médios dos ângulos das ligações do anel benzeno para as  $\ensuremath{\beta}\xspace$ -lapachona consideradas.

Composto	Ângulo Csp²- Csp² - Csp² valor médio (⁰)	Valor da literatura ( <sup>0</sup> )
3198	120,00	120,00
AβL	120,00	
βL	119,98	
ΗβL	120,01	

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989



As ligações simples do anel quinônico C7-C6, C6-C4, C5-C9 e C8-C7 (C6-C5, C5-C14, C13-C12 e C11-C6 nos compostos de referência) para os quatro casos são consideradas normais para ligações simples ressonantes de

quinonas com valores médios de 1,482 Å; 1,462 Å; 1,478 Å, e 1,481 Å para o composto 3198, AβL, βL, e βHL, respectivamente. Cabe notar que os valores de tais ligações estão um pouco encurtados, provavelmente devido às ligações duplas próximas, favorecendo ressonância entre as ligações mencionadas.

No entanto, C6-C7 (C5-C6 nos compostos de referência) é uma ligação longa de comprimento 1,532(5) Á (1,534 Á, valor médio). Esta característica é observada em outros compostos ortoquinônicos, resultando provavelmente de repulsão entre os dipolos das carbonilas vizinhas. As ligações menores, como já mencionado, são as correspondentes aos vizinhos das duplas ligações, devido a fatores de ressonância.

Quanto às ligações duplas do anel quinônico, observa-se que elas estão bem localizadas: C8-C9 - comum ao ciclo aromático - e C4-C5 - comum ao anel pirano, com valores de 1,403(9) Á e 1,354(6) Á, respectivamente, para o composto 3198. Nos compostos de referência estas ligações estão envolvendo os átomos C11-C12 e C13-C14 com valores de 1,394 Á (valor médio) e 1,390 Á (valor médio), respectivamente.

Os comprimentos das ligações das carbonilas são compatíveis com os valores esperados (1,220 Å) e estão mostrados na tabela 5.



Tabela 5 -	Distância	de ligação	envolvendo as	carbonilas das	β-la	pachonas	consideradas.
		<b>U J</b>					

Composto	Ligação C=O	Valor (Å)	Ligação C=O	Valor (Å)
3198	C7=O3	1,217(4)	C6=O2	1,221(4)
AβL	C6=O3	1,21(2)	C5=O2	1,23(2)
βL	C6=O3	1,210(7)	C5=O2	1,223(7)
HβL	C6=O4	1,212(9)	C5=O3	1,244(9)

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.



Os ângulos do anel quinônico aproximam-se de 120º, ideal para anel hexagonal, com as seguintes discrepâncias.

•				
Composto	Átomos	Valor menor ( <sup>0</sup> )	Átomos	Valor maior
	envolvidos		envolvidos	( <sup>0</sup> )
3198	C8-C7-C6	118,33(3)	C9-C5-C4	124,27(3)
AβL	C5-C6-C11	117,9(6)	C12-C13-C14	125,4(6)
βL	C5-C6-C11	117,3(4)	C12-C13-C14	124,8(4)
HβL	C5-C6-C11	117,2(6)	C12-C13-C14	125,8(6)

Tabela 6 - Ângulos do anel quinônico para as β-lapachonas consideradas.

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

Tal diferença é explicável em vista da deformação causada pela união com o anel pirano.



No anel pirano a ligação C5-O1 (C13-O1 nos compostos de referência) é bem menor que as demais simples de tal anel e isto é devido a sua vizinhança com a ligação dupla C4-C5 (C13-C14 nos compostos de referência), comum ao anel quinônico. Os valores colocados na tabela 7 evidencia bem o fato então mencionado. A ligação secundária intramolecular envolvendo os átomos C10-H10-O1 deve influenciar também a distância aqui mencionada.

Composto	Distância (Á)	Distância (Å)	Distância (Å)	Distância (Å)
	3198	AβL	βL	HβL
01-C5 (01-C13)	1,348(2)	1,354(8)	1,349(6)	1,341(8)
01-C1 (01-C2)	1,477(2)	1,487(7)	1,465(6)	1,470(8)
C1-C2 (C2-C3)	1,532(5)	1,50(2)	1,48(1)	1,535(8)
C2-C3 (C3-C4)	1,518(7)	1,52(1)	1,48(1)	1,531(9)
C3-C4 (C4-C14)	1,497(3)	1,502(7)	1,490(7)	1,49(1)

Tabela 7 - Distâncias de ligação no anel pirano para as β-lapachonas consideradas.

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

A insaturação do anel deve influenciar a sua geometria e tende a alargar os ângulos intra-anel que incluem a ligações dupla do referido anel. A tabela 8 mostra os ângulos intra-molecular com maiores valores para o anel pirano de cada composto aqui considerado.



Tabela 8 - Ângulos envolvendo a dupla ligação do anel pirano para as  $\beta$ -lapachonas consideradas.

Ângulo intra-molecular	Valor do	Valor do	Valor do	Valor do
	ângulo( <sup>0</sup> )	ângulo( <sup>0</sup> )	ângulo( <sup>0</sup> )	ângulo( <sup>0</sup> )
	3198	AβL	βL	HβL
O1-C5-C4 (O1-C13-C14)	123,77(3)	123,3(5)	123,2(5)	121,1(6)
C5-C4-C3 (C13-C14-C4)	121,28(3)	122,4(6)	121,7(5)	123,1(7)

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

Os dois grupos metila na amostra em estudo ligados ao C1 têm comprimentos normais dentre os valores esperados [C1-C14=1,520(5) Å e C1-C15=1,504(5) Å] e encontram-se em posições alternadas em relação ao C1 –

lembrando a letra **V** com C1 no vértice –, formando juntamente com C2 e O1 um arranjo tetraédrico distorcido.

Nas demais quinonas usadas como referências as duas metilas estão ligadas ao C2. Na 3-alil-  $\beta$ -lapachona os comprimentos de ligação são 1,51(1) Å e 1,52(1) Å para C2-C15 e C2-C1, respectivamente. Para a  $\beta$ -lapachona, o C1 e C15 estão dotados de movimento térmico grande e, consequentemente, os comprimentos das ligações desses grupos metilas perdem em precisão C2-C1 [1,46(2) Å] e C2-C15 [1,57(1) Å]. Na 3-Hidroxi- $\beta$ -lapachona, esses mesmos grupos também têm comprimentos de ligação não muito discrepantes com os valores determinados para quinonas do tipo aqui referidos, sendo C2-C1 [1,52(1) Å] e C2-C15 [1,516(9) Å]. O tetraedro mencionado para o 3198 também é observado nas três  $\beta$ -lapachonas de referências, só que, neste caso, envolvendo os átomos O1, C2, C1 e C15.



O anel benzeno é planar dentro do erro experimental, e tendo o átomo C13 com maior afastamento [-0,008(4) Å] de tal plano. Os átomos C7 e C5 (C6 e C13) do anel quinônico acompanham o plano do anel anterior, como pode ser visto pelos seguintes ângulos de torção: C7-C8-C9-C10 (C6-C11-C12-C10) =  $-178,9(3)^0$  [178,2(6)<sup>0</sup>; 177,1(5)<sup>0</sup>;  $-174,2(5)^0$ , para A $\beta$ L,  $\beta$ L e H $\beta$ L, respectivamente] e C5-C9-C8-C13 (C13-C12-C11-C7) =  $-178,3(3)^0$  [180,0(4)<sup>0</sup>; 179,0(5)<sup>0</sup>;  $-178,7(4)^0$ , para A $\beta$ L,  $\beta$ L e H $\beta$ L, respectivamente].



O anel quinônico também tem conformação planar e sendo -0,015(3) Å, a maior distância a esse plano apresentada pelo átomo C6. Os oxigênios das carbonilas bem como os átomos O1 e C3 (O1 e C4) acompanham o plano em questão.

Tabela 9a – Átomos escolhidos na comparação das torções das β-lapachonas consideradas.

3198	AβL	βL	HβL
O3-C7-C6-C4	O3-C6-C5-C14	O3-C6-C5-C14	O4-C6-C5-C14
O2-C6-C7-C8	O2-C5-C6-C11	O2-C5-C6-C11	O3-C5-C6-C11
O1-C5-C4-C6	O1-C13-C14-C5	O1-C13-C14-C5	O1-C13-C14-C5
C3-C4-C6-C7	C4-C14-C5-C6	C4-C14-C5-C6	C4-C14-C5-C6

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

Tabela 9b – Valores (<sup>0</sup>) dos ângulos de torção dos fragmentos das  $\beta$ -lapachonas consideradas.

3198	AβL	βL	HβL
178,6(3)	-179,7(7)	179,8(7)	-178,3(6)
178,0(3)	178,5(6)	176,5(6)	-179,8(6)
179,2(3)	-179,7(6)	178,6(6)	-176,8(6)
178,3(3)	-175,9(6)	177,6(6)	-174,6(6)

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

O ângulo diedro envolvendo o plano médio passando pelos anéis mencionados confere ao sistema biciclo naftoquinônico uma configuração planar. Tais ângulos são ilustrados na tabela 10. Os átomos O1, O2, O3 e C3

(O1, O2, O3 e C4 e para o caso da H $\beta$ L, O1, O3, O4 e C4) também acompanham o plano médio que passa pelo biciclo aqui considerado.

Tabela 10 - Ângulos diédricos entre os anéis benzênico e quinônicos das β-lapachonas consideradas.

Composto	Ângulo diedro ( <sup>0</sup> )
3198	1,3(2)
AβL	2,0(4)
HβL	3,0(2)
βL	178,3(3)

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

A figura 27 Ilustra melhor o fato aqui discutido e mostra toda região plana que a molécula do 3198 apresenta. Isto também é verificado para as naftoquinonas tomadas aqui como referências, como está destacado nas figuras 28,29 e 30.

Figura 27 - Representação da 3-lodo-β-lapachona, destacando as regiões planas da molécula.



Fonte: Autor da dissertação

Figura 28 - Representação ORTEP da 3-alil-  $\beta$ -lapachona, destacando as regiões planas da molécula.



Fonte: PEREIRA, 1989.

Figura 29 - Representação ORTEP da  $\beta$ -lapachona, destacando as regiões planas da molécula.



Fonte: PEREIRA, 1989.

Figura 30 - Representação ORTEP da  $\beta$ -hidróxi-lapachona, destacando as regiões planas da molécula.



Fonte: PEREIRA, 1989.

Os anéis pirano têm sua conformação ditada pelos ângulos de torção, segundo os valores estabelecidos na tabela 11:



Os valores entre parêntesis são da substância usada como referência (b).

Composto	I	II		IV	V	VI
3198	-41,27(3)	10,56(3)	2,83(3)	17,74(3)	-50,63(3)	61,88(3)
AβL	-40,6(7)	13,7(9)	-0,01(9)	-14,9(9)	-42,7(8)	55,4(7)
βL	25,5(9)	3,0(1)	0,3(1)	20,0(1)	-42,9(9)	46,2(9)
HβL	43,3(7)	-12,2(8)	-4,0(1)	-12,2(9)	-41,5(8)	-56,8(7)

Tabela 11 - Ângulos de torção do anel pirano das β-lapachonas consideradas.

Fonte: Autor da dissertação e PEREIRA, 1989.

Os valores absolutos dos ângulos de torção, embora alguns discrepantes entre si, conferem ao anel mencionado a conformação de meia cadeira para as quatros lapachonas em questão (figura 31).

Figura 31 - Ilustração da conformação de meia cadeira do anel pirano do 3198.



Fonte: Autor da dissertação.

Em relação aos empacotamentos, a 3-Alil-β-lapachona cristaliza-se no grupo espacial P-1, com duas moléculas discretas por cela unitária. Estas moléculas estão relacionadas entre si através do centro de simetria formando uma cadeia infinita em zig-zag mantida por interações de van de Waals.

Segundo hábito entre compostos naftoquinônicos, o empacotamento pode ser visto como empilhamentos compactos das moléculas, uma vez que elas estão arranjadas paralelamente ao plano ab, embora invertidas, com os anéis benzênicos opostos entre si. A distância média entre os planos é de 8,076Å (figura 32).

Figura 32 - Empacotamento cristalino da 3-Alil-β-lapachona.



Fonte: PEREIRA, 1989.

Para o caso de β-lapachona, que cristaliza no grupo espacial Pbca existem oito moléculas, relacionadas entre si, na cela unitária. Um cálculo de distância intermolecular revelou que elas são mantidas por interações do tipo van der Waals (figura 33).

Figura 33 - Empacotamento cristalino da  $\beta$ -lapachona.



Fonte: PEREIRA, 1989.

A 3-Hidroxi-β-lapachona cristaliza-se no grupo espacial P2<sub>1</sub>/n com quatro moléculas por cela unitária. Estas moléculas formam uma cadeia infinita

que se desloca ao longo do eixo 2<sub>1</sub> e são mantidas unidas através de ligações de hidrogênio (figura 34).

Figura 34 - Empacotamento cristalino da β-hidróxi-lapachona.



Fonte: PEREIRA, 1989.

Já a amostra em estudo, cristaliza no grupo espacial P2<sub>1</sub>/c com quatro moléculas por cela unitária que interagem entre si através de ligações secundárias, uma vez que não foi detectada a presença de ligação de hidrogênio. Tais interações estão ilustradas na figura 35 e os dados referentes às mesmas estão colocados na tabela 12.

Figura 35 - Interações secundárias intermoleculares do 3198.



Fonte: Autor da dissertação.

Tabela 12- Distâncias	(Å	) e ângulos	(°)	das interações	s secundárias	para a 3'	198.
-----------------------	----	-------------	-----	----------------	---------------	-----------	------

D - HA	d (D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
C2 – H2 O3	0,98	2,40	3,341(5)	162 *
C10 –H10O1	0,93	2,38	2,702(4)	100
C10 –H10O2	0,93	2,55	3,438(4)	159 **
C11 –H11O3	0,93	2,46	3,264(4)	144 **

Fonte: Autor da dissertação.

(\*) -x, ½+y, ½ -z; (\*\*) x, 1+y, z

Como visto na tabela 12 a substância 3198 possui uma interação secundária intramolecular envolvendo os átomos C10-H10-O1, como demonstrado na figura 36. O empacotamento do composto em pauta com as quatros moléculas da cela unitária está mostrado na figura 37.

Figura 36 - Interação intramolecular da 3198.



Fonte: Autor da dissertação.

Figura 37 - Empacotamento cristalino para a 3198.



Fonte: Autor da dissertação.

# 4.3 Determinação da estrutura molecular e cristalina do composto lassbio 959.

Tabela 13 – Principais dados cristalográficos para a Lassbio 959.

Fórmula Molecular	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N O <sub>6</sub> S			
Massa molar	393,44			
Sistema cristalino	Monoclínico			
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c			
Parâmetros de rede (Å)	a = 9,3208(2) b = 28,3330(7) $\beta$ = 107,4110 (1)° c = 7,5188(1)			
Volume (Å <sup>3</sup> )	1894,64(7)			
Z (molécula/cela unitária)	4			
Densidade calculada (Mg/m <sup>3</sup> )	1,379			
μ(MoKα) (mm <sup>-1</sup> )	0,207			
F(000)	832			
Dimensões do cristal (mm)	(0,20 x 0,10 x 0,10)			

# Dados da coleta

Temperatura (K)	293				
Radiação (MoKα) (Å)	0,71073				
Método de resolução	Método direto				
Intervalo de θ para a coleta (°)	(2,93 a 27,50)				
Intervalo de indexação	-12≤h≤12, -36≤k≤36, -9≤l≤9				
Reflexões coletadas	26638				
Reflexões únicas	4334				
R interno	0,0544				
Número de parâmetros refinados	244				
Refinamento					
Índice R final [I>2o(I)]	0,0505				
Índice R para todos os dados	0,0778				
S	1,018				
Densidade residual mín. e máx.	(0,272 e -0,397) e. Å <sup>-3</sup>				

Fonte: Autor da dissertação.
A figura 38 ilustra a representação da estrutura bidimensional da Lassbio 959 bem como a representação Ortep da mesma com seus átomos identificados.

Figura 38 - Representação bidimensional e ORTEP da Lassbio 959 com os átomos identificados e elipsoides térmico de vibração com 50% de probabilidade.



A estrutura do composto mencionado apresenta dois anéis aromáticos A e B, separados por uma cadeia principal. O anel A está conjugado com 1,3dioxolano e apresenta uma metila ligada a ele, já o anel B contém ligação com dois grupos metoxilas, um na posição meta em relação à cadeia principal e o outro em posição para.

A substância estudada nesse momento tem fórmula molecular  $C_{19}H_{23}O_6SN$  e por isso será comparado com a Lassbio 1632 com fórmula molecular  $C_{18}H_{20}O_6SN_2$ , e com características estruturais semelhantes à substância aqui estudada. Em termos de composição os compostos mencionados diferem na troca de um nitrogênio da Lassbio 1632 por um átomo de carbono na Lassbio 959, conforme ilustrado na figura abaixo. Figura 39 - Estruturas bidimensionais das Lassbios 1632 e 959.



Fonte: BARREIRO, 2009.

Da mesma forma que nas discussões anteriores, será usado fragmentos e tabelas, para melhor visualizar os dados comentados. O fragmento do lado esquerdo (**a**) representa a Lassbio 959 e o da direita (**b**), a Lassbio 1632.



Analisando as distâncias C-C presentes no anel aromático **A**, observa-se que elas variam de um valor mínimo 1,361(4)Å até um valor máximo de 1,408(3)Å, com um valor médio de 1,386, ou seja, bem próximo do valor esperado (1,392Å) para este tipo de ligação (COX et al, 1958).

Os valores dos ângulos interatômicos para os anéis em questão nas duas Lassbios em foco não merecem comentários adicionais, uma vez que os valores médios encontrados também estão de conforme com o que a literatura mostra, ou seja, 120(<sup>0</sup>). Os mesmos valores também foram encontrados para os valores médios dos ângulos dos anéis benzênicos denominados de **B**.



O intervalo de variação do valor das distâncias para as ligações Csp<sup>2</sup> – Csp<sup>2</sup> no anel benzênico **B**, foi um pouco menor. Foi observado o valor de 1,369(3)Å para a menor distância e de 1,398(3) Å para a maior distância, com um valor médio de 1,386Å, ou seja, também dentro do valor estimado para tais ligações.

Na análise das distâncias do substituinte do anel aromático **A**, o anel dioxolano, faz-se necessário a introdução de uma nova substância. Trata-se do composto denominado Lassbio 1624 (**b**') que difere da Lassbio 1632 pelo fato de ter

ligado ao nitrogênio um átomo de hidrogênio no lugar da metila apresentada pela Lassbio 1632. Tal diferença pode ser vista na figura abaixo.



Figura 40 - Estruturas bidimensionais das Lassbios 1624 e 1632.

Fonte: BARREIRO, 2009.

As distâncias mostradas na tabela 14 estão baseadas no fragmento abaixo.



Tabela 14 – Distâncias (Å) para o anel dioxalano.

Composto	Ligação	Valor(Å)	Ligação	Valor(Å)
Lassbio 959	O3-C3	1,373(3)	O4-C4	1,369(3)
Lassbio 1632	O1-C3a	1,385(3)	O2-C4a	1,368(4)
Lassbio 1624	O3-C3a	1,372(3)	O4-C4a	1,375(3)

Fonte: Autor da dissertação e SILVA, 2011.

Praticamente não observa-se variação para as distâncias C-O do anel dioxalano no caso do composto Lassbio 1624. As variações maiores são observadas para a Lassbio 1632, sendo a ligação O1-C3a maior que a ligação O2-C4a. Nesta substância, é observado pela figura 41b, que este composto tem uma conformação torcida quando comparada com a Lassbio 1624. Isso favorece uma ligação secundária intramolecular envolvendo os átomos de hidrogênio do C7a com o átomo O1, e esse fato deve ser o responsável pelo alongamento da ligação O1-C3a. A conformação da Lassbio 959 assemelhase mais à da Lassbio 1624 e, por isso, não observa-se variação significante nas ligações C-O do anel aqui considerado.



Figura 41 - ORTEP das Lassbios a) 959, b) 1632 e b')1624.

Fonte: Autor da dissertação e SILVA, 2011.

Cabe notar que outros pares de Lassbio que diferem apenas no substituinte do átomo de nitrogênio também apresentam diferenças nas conformações. Uma conformação é quase linear para -NH-, e torcida para –

NCH<sub>3</sub>. Isto é observado para as Lassbios 123 e 1004, como também para as Lassbios 294 e 785, conforme ilustração a seguir.

Figura 42 - Conformações das Lassbio 123 (a), Lasbio 1004 (b), Lassbio 294 (c) e Lassbio 785 (d).



Fonte: Autor da dissertação, SILVA, 2009 (a e b) e BALLIANO, 2006 (c e d).

Observa-se que quanto mais volumoso o substituinte no átomo N1, mais torcida encontra-se a estrutura. Em tais estruturas, quando o átomo de hidrogênio que se liga ao N1 foi substituído por outros ligantes, o empacotamento da estrutura cristalina apresentou-se desprovido de ligações hidrogênio intermoleculares.



Em relação ao anel aromático **B**, cabe notar que seus substituintes são dois grupos metoxilas, como ilustrado no fragmento abaixo.

Os dados de distâncias dos oxigênios ao anel aromático bem como os ângulos envolvidos com tais átomos estão sumarizados na tabela 15.

Tabela 15 – Distâncias (Å) e ângulos (<sup>0</sup>), para as ligações das metoxilas ligadas ao anel aromático B.

Composto	Ligação	Valor(Å)	Ligação	Valor(Å)
Lassbio 959	O6-C15	1,369(2)	O5-C14	1,368(2)
Lassbio 1632	O6-C4b	1,368(3)	O5-C3b	1,369(3)
Lassbio 1624	O6-C4b	1,371(3)	O5-C3b	1,368(3)
Composto	Ângulo	Valor ( <sup>0</sup> )	Ângulo	Valor( <sup>0</sup> )
Lassbio 959	C19-O6-C15	117,0(2)	C18-O5-C14	117,5(2)
Lassbio 1632	C8b-O6-C4b	117,4(2)	C7b-O5-C3b	117,1(2)
Lassbio 1624	C7b-O6-C4b	116,9(2)	C8b-O5-C3b	118,2(2)

Fonte: Autor da dissertação e SILVA, 2011.

Observa-se, pelos valores encontrados para as distâncias e ângulos dos grupos mencionados, que eles são altamente concordantes entre si, ou seja, não é observada nenhuma discrepância entre os valores determinados aqui.

Alisando os ângulos de torção mostrados na tabela 16, verifica-se que ambas as metoxila da Lassbio 1632 acompanham o plano médio que passa pelo anel benzênico **B**. Na Lassbio 1624, a metoxila meta acompanha o referido plano enquanto a metoxila para fica um pouco longe do mesmo. Na

Lassbio 959, ambas as metilas distanciam-se, não por um valor muito elevado, do plano em questão.

Composto	Ângulo	Valor ( <sup>0</sup> )	Ângulo	Valor( <sup>0</sup> )
Lassbio 959	C19-O6-C15-C16	-8,0(3)	C18-O5-C14-C15	174,9(2)
	C19-O6-C15-C14	171,9(2)	C18-O5-C14-C13	-7,1(3)
Lassbio 1632	C8b-O6-C4b-C5b	-176,5(2)	C7b-O5-C3b-C4b	-2,0(4)
	C8b-O6-C4b-C3b	2,8(3)	C7b-O5-C3b-C2b	177,9(2)
Lassbio 1624	C7b-O6-C4b-C5b	-13,7(4)	C8b-O5-C3b-C4b	179,2(2)
	C7b-O6-C4b-C3b	164,1(2)	C8b-O5-C3b-C2b	-1,3(3)

Tabela 16 – Ângulos de torção envolvendo as metoxilas e o anel benzênico B.

Fonte: Autor da dissertação e SILVA, 2011.

Os ângulos de torção envolvendo os átomos C11-C12-C13-C14 com valor de 177,5(2) na Lassbio 959, com correspondente C1-C1b-C2b-C3b igual a 179,7(2) na Lassbio 1632 e C1-C1b-C6b-C5b com valor de -177,5(2) na Lassbio 1624, indicam que o átomo C11 na Lassbio 959 e C1 nas demais consideradas aqui acompanham o plano do anel benzênico em pauta.

Em relação ao anel aromático **A**, já foi mencionado que tal anel também tem configuração planar e o seu substituinte é o anel 1,3 dioxalano, como ilustrado na figura a seguir.



Os valores dos ângulos de torção envolvendo os átomos O3 [O3-C3-C2-C1 =  $-177,3(2)^{0}$ ], O4 [O4-C4-C3-C2 =  $-178,9(2)^{0}$ ], C7 [C7-C6-C5-C4 =  $-179,6(2)^{0}$ ] e S [S1-C1-C2-C3 =  $-179,7(2)^{0}$ ] é um forte indicativo de que tais átomos acompanham o plano do anel benzênico **A**. Por meio das análises de todas torções mencionadas, observa-se que a molécula em questão apresenta duas regiões planares bem caracterizada, como pode ser vista na figura 43.

Figura 43 - Regiões planares da Lassbio 959.



Fonte: Autor da dissertação.

O composto aqui denominado Lassbio 959 cristaliza no sistema monoclínico, no grupo espacial P2<sub>1</sub>/c, com 4 moléculas na cela unitária. Como era de se esperar não existe entre tais moléculas as ligações de hidrogênio. Dessa forma, as moléculas são mantidas no retículo cristalino através de ligações secundárias mostradas na tabela 17 é ilustrada na figura 44.

d (D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
0 93	2 40	2 799(5)	106
0.96	2.50	3.005(3)	112.71
0,97	2,51	3,398(4)	152 *
0,97	2,49	3,345(4)	147**
0,97	2,41	2,813(4)	104
	d (D-H)(Å) 0,93 0,96 0,97 0,97 0,97 0,97	d (D-H)(Å) d(HA) 0,93 2,40 0,96 2,50 0,97 2,51 0,97 2,49 0,97 2,41	d (D-H)(Å) d(HA) d(DA)(Å)   0,93 2,40 2,799(5)   0,96 2,50 3,005(3)   0,97 2,51 3,398(4)   0,97 2,49 3,345(4)   0,97 2,41 2,813(4)

Tabela 17 - Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações secundárias para a Lassbio 959.

Fonte: Autor da dissertação.

(\*) 1+x, y, 1+z; (\*\*) 1-x, -y, 1-z

Figura 44 - Ligações secundárias intermolecular da Lassbio 959.





Figura 45 - Ligações secundárias intramolecular da Lassbio 959.

Fonte: Autor da dissertação.

Finalmente, na figura 46. Pode-se observar o empacotamento do composto aqui abordado.

Figura 46 - Empacotamento Cristalino da Lassbio 959.



#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do uso de diversas técnicas experimentais e, entre elas, destacando-se as espectroscópicas, o grupo de pesquisadores do Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPPN / UFRJ), liderado pelo Prof. Dr. Antônio Ventura Pinto (in memorian), obteve modelo estrutural para а 3-lodo-β-lapachona um (3198). Semelhantemente, o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Universidade Bioativas. também da Federa do Rio de Janeiro, (LASSBio/UFRJ), propôs um modelo bidimensional para a Lassbio 959.

Através do uso de técnicas de difração de raios X para monocristal, os modelos referidos não só foram plenamente confirmados como também forneceram um conjunto de dados preciosos em cima dos quais o estudo da substância mencionada deve prosseguir. Em termos estruturais, os compostos aqui trabalhados não fogem do comportamento geral observado para as 1,2-naftoquinonas, no caso da 3198 e das N-sulfonamidas para o caso da Lassbio 959.

O estudo mencionado anteriormente pode ser realizado uma vez que as substâncias em questão foram bem caracterizadas tridimensionalmente podendo, portanto, fornecer subsídios tais como: coordenadas fracionárias, distância e ângulos interatômicos, conformação molecular, possibilidades de ligações hidrogênio intra e intermolecular, que poderão ser utilizados como dados de partida em cálculos quânticos, bem como na tentativa de investigar fatores que possam elucidar o comportamento das referidas substâncias, no estudo da interação fármaco-receptor.

#### REFERÊNCIAS

ALBERT, A. Selective Toxicity. London: Chapman and Hall, 5.ed., 1973.

ALBERT, A. The Acridine. London: 2<sup>nd</sup> ed. Arnould, 1966.

AMIGO, J.M.; BRIANSO, M.C.; BRIANSO, J.L.; YLL, R.C.; HUGUET, J.S. **Cristalografia**. Madrid (Espanã): Editorial Rueda, 1981.

ANGELL, M. A. **Verdade sobre os laboratórios farmacêuticos.** Rio de Janeiro: Trad. Waldéa Barcellos. Record, 2007.

AZEVEDO, V.M.G.O.; ROCHA, P.M.; CASAES, G.P.E et al. Alterações posturais em crianças asmáticas**.** *Revista Paulista de Pediatria*, v. 23, n. 3, p.130-135, 2005.

BALLIANO, T.L. **Estudo Cristaloquímico de Quatro Derivados** *N***-Acilidrazônicos Utilizando a Difração de Raios X.** Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas, 2006.

BARREIRO, E.J. A importância da síntese de fármacos na produção de medicamentos. *Química Nova*, v. 14, p. 179-188 1991.

BARREIRO, E.J. A descoberta racional de fármacos. **Ciência Hoje**, v. 40, n. 235, p. 26-31, março, 2007.

BARREIRO, E.J. A química medicinal e o paradigma do composto-protótipo. *Rev. Virtual Química*, v. 1 n. 1, 26-34, 2009.

BOUSQUET, J.; BOUSQUET, P.J.; GODARD, P.; DAURES, J. "The public health implications of asthama" **World Health Organization**. p.83-7, 2005.

BUSCARIOLO, I. A. Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. *In:* DE LUCIA, R, OLIVEIRA - FILHO, R. M. *Farmacologia integrada*. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 334-341, 2004.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal and Biological Research*, n. 33, p. 179-189, (2000).

CERECETTO, H.; GONZÁLES, M. Synthetic Medicinal Chemistry in Chagas' Disease: Compounds at The Final Stage of "Hit-To-Lead" Phase. *Pharmaceuticals*, v. *3, n. 4,* p. 810-838, 2010.

CHASSOT, A. I. Raios X e Radioatividade. Química Nova na Escola, n. 2, p. 19 - 22, 1995.

CLEGG, W. Crystal Structure Determination, Oxford Science Publications, New York, 1998.

CORRÊA, M. F.P.; MELO, G. O. C.; COSTA, S. S. Substâncias de origem vegetal potencialmente úteis na terapia da asma. **Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy** 18 (supl.): 785 – 797, Dez. 2008.

COX, E. G.; CRUICKSHANK, D. W. J. SMITH, J. A. S. The Crystal Structure of Benzene at. **Proc. Roy. Soc**., London: A, v. 1, p. 247, 1958.

CULLITY, B.D. **Elements of X Ray Diffraction.** USA: Addison - Wesley Publishing Company Inc., 2001.

CUNHA, S.; Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. Quím. Nova. São Paulo : v. 31 n. 4, 2008.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; LANDIN, M.; PACHECO, R. M.; MARINHO, B. D. βlapachone. **Acta Crystallographica**, section C, p. 473-475, 2006.

DIAS, E.; LARANJA, F.S.; NOBREGA, G. Doença de Chagas. Memorial Instituto Osvaldo Cruz, n. 43, p. 495-581, 1945.

DESIRAJU, R. G.; CURTIN, D. Y.; PAUL, I. C. Crystal growth by nonaqueous gel diffusion. **J. Amer. Chem. Soc**., v. 99, n. 18, p. 6148, 1977.

Enraf-Nonius. **COLLECT**. Nonius BV, Delft, The Netherlands (1997-2000).

FARRUGIA, L. J. ORTEP3 for Windows J. Appl. Crystallogr. 30, 565, 1997.

FARRUGIA, L. J. **WingGX** Suite for Small – Molecule Single - Crystal Crystallography. J. Appl. Cryst. v. 32, p. 837 -838, 1999.

FLINT, Y. Essentials of Crystallography. Moscou: Peace Publishers, 1966.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D. Fundamentals of Crystallography. v..2. ed. Oxford Science Publications, p. 654, 1995.

GRAHAM, J.D.P., The 2 – halogenoalkylamines. **In Progres in Medicinal Chemistry**. London: Butterworths, v. 2, ed. Ellis, G.P., e West, G.B., pp. 132-175, 1962.

JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. Brasilia: Sociedade Brasileira de Pneumologia e tisiologia. v. 32, Supl. 7, s447-s474, 2006.

JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. Brasilia: Sociedade Brasileira de Pneumologia e tisiologia. v. 38, Supl. 1, s1-s46, 2012.

KLEIN, C.;HURLBUT JR., C. S. **Manual of Mineralogy**. New York: 20<sup>th</sup>. ed., John Wiley e Sons, 1985.

KLUG, H.P.; ALEXANDER, L.E. **X-ray diffraction procedures.** For polycrystalline and amorphous materials, 2<sup>nd</sup> ed., 1974.

KOROLKOVAS, A. Essentials of Medicinal Chemistry. New York: Wiley, 2nd. 1988.

KOVACIC, P.; BECVAR, L.E. Mode of action of anti-infective agents. Focus on oxidative stress and electron transfer. **Curr. Pharm. Des**. v. 5, n.7, p.1-25, 1999.

LADD, M. F. C. & PALMER, R. A. Structure Determination by X-Ray Crystallography. New York, London: 2nd. Ed. Plenum Press, 1979.

LIMA, L. M.; LIMA, N. M. A contribuição do LASSBio® no desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos antiasmáticos. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, 2009.

LOSCALZO, J. **Pneumologia e Medicina intensive de Harrison.** 2.ed. Editora. A.M.G.H. , 2013.

LOWN, J. W. Newer Approaches to the Study of the Mechanisms of Action of Antitumor Antibiotics. **Acc. Chem. Res**. v. 15, n. 12, p.381-7, 1982.

MONCAYO, A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 577-591, 2003.

MONTANARI, C.A.; BOLZANI, V.S.; Planejamento Racional de Fármacos Baseado em Produtos Naturais. **Química. Nova**, v. 24, p. 105, 2001.

National Heart, Lung and Blood Institute. Chartbook, U.S. Department of Health and Human Services, **National Institute of Health**, Disponivel em: <u>www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm</u>. Acesso em: Setembro 1, 2007.

**Organização Mundial de Saúde.** Disponível em <u>http://www.who.int/ctd/chagas/geo.htm</u>, acesso em 15/04/06.

O'SULLIVAN, S. B; SCHMITZ, T. J. **Fisioterapia: avaliação e tratamento.** São Paulo: Manole, 2.ed., 2004.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W,. HKL Denzo and Scalepack. **In Methods in Enzymology**. New York: Academic Press, 276, edited by C.W. Carter, Jr. & R.M. Sweet pp. 307-326, , 1997.

PADILHA, A. F. **Materiais de Engenharia, Microestrutura e Propriedades.** Curitiba : Hemus, 1997.

PANCOTE, C. G. **Planejamento, síntese e avaliação biológica de derivados pirrólicos com potencial atividade antiinflamatória.** Tese (Doutorado em Fármaco e Medicamentos) – Universidade de São Paulo, 2009.

PEREIRA, M. A. **Uma Análise Estrutural do Lapachol e Lapachona.** Tese (Doutorado em Física) – Universidade de São Paulo. Instituto de Física e Química de São Carlos, 1989.

PETROVA, S.A.; KOLODYAZHNY, M.V.; KSENZHEKOS. Electrochemical properties of some naturally accurring quinones. J. Electromal. Chem. v. 277, p. 189-96, 1990.

POINCARÉ, H. Les rayons cathodiques et les rayons Roentgen. **Revue Scientifique**. Paris: v. 4, n. 7, p.72-81, 1897.

REVISTA PESQUISA MÉDICA. São Paulo: Segmento Farma Editores, n. 17, jan./mar, 2011.

REY, L. **Bases da parasitologia médica.** Rio de Janeiro: 2.ed. Guanabara Koogan, 2002.

SCHOFIELD, C. J.; JANNIN, J.; SALVATELL A, R. The future of Chagas disease control. **Trends Parasitol**., v. 22, p. 583-588, 2006.

SHELDRICK, G.M. SHELXS-97. **Program for Crystal Structure Resolution.** Göttingen, Germany: Univ. of Göttingen, 1997.

SHELDRICK, G.M. SHELXL-97. **Program for Crystal Structures Analysis.** Göttingen, Germany: Univ. of Göttingen, 1997.

SILVA, L.C.C. Conduta em pneumologia. São Paulo: Revinter. 2001.

SILVA, G.S. **Estudo Cristaloquímico de Dois Derivados** *N***- acilidrazônicos, Utilizando a Difração de Raios X.** Dissertação (Mestrado em Quimica e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas, 2011.

SILVA, S.W.D. Estudos Estruturais e Conformacionais de Quatro Derivados Acilidrazônicos, Inibidores da Enzima Fosfodiesterase-4 (pde4), Através da Difração de Raios x. Dissertação Dissertação (Mestrado em Quimica e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas, 2011. SOUZA, A.P. Mobilidade funcional em crianças asmáticas de 1 a 4 anos. *Fisioterapia e Pesquisa*, v.14, n.1, p.47-52, 2007.

STOUT, G.H. & JENSEN, L.H. **X-Ray Structure Determination: A Pratical Guide**. USA: The MacMillan Company, 1989.

THOMSON, R.H. Naturally occurring quinones. London: Academic.

### APENDICE A - TABELAS COM OS DADOS CRISTALOGRÁFICOS DA 3198 E DA LASSBIO 959

Tabela 18 – Coordenadas de posições atômicas fracionárias (x10<sup>-4</sup>) e parâmetros térmicos isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ) para átomos não hidrogênios da 3198, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	Z	U(eq)	
C(7)	-598(3)	5703(4)	8745(2)	48(1)	
C(6)	587(3)	6086(4)	8651(2)	47(1)	
C(1)	2928(3)	2096(4)	8932(3)	49(1)	
C(5)	1035(3)	3189(4)	8786(2)	42(1)	
C(9)	-104(3)	2738(4)	8849(2)	40(1)	
C(8)	-895(3)	3977(4)	8850(2)	42(1)	
C(13)	-1957(3)	3571(4)	8935(3)	51(1)	
C(12)	-2246(3)	1962(4)	9035(3)	55(1)	
C(11)	-1464(3)	745(4)	9027(3)	53(1)	
C(10)	-399(3)	1116(4)	8931(2)	45(1)	
C(4)	1373(3)	4743(4)	8696(2)	44(1)	
C(3)	2523(3)	5102(4)	8582(3)	53(1)	
C(2)	2989(3)	3542(4)	8272(3)	53(1)	
C(14)	3272(3)	479(5)	8580(3)	64(1)	
C(15)	3521(4)	2380(5)	9994(3)	64(1)	
l(1)	4680(1)	3951(1)	8164(1)	83(1)	
O(1)	1703(2)	1867(3)	8821(2)	50(1)	
O(3)	-1266(2)	6811(3)	8728(2)	65(1)	
O(2)	830(2)	7506(3)	8537(2)	65(1)	

Átomo	X	У	Z	U(eq)
H(13)	-2483	4394	8925	61
H(12)	-2954	1701	9106	65
H(11)	-1656	-341	9087	63
H(10)	115	283	8923	54
H(3A)	3034	5488	9194	64
H(3B)	2460	5946	8096	64
H(2)	2500	3272	7618	63
H(14A)	2874	340	7903	96
H(14B)	3081	-402	8945	96
H(14C)	4079	476	8672	96
H(15A)	3284	3412	10188	96
H(15B)	4331	2389	10104	96
H(15C)	3325	1519	10370	96

Tabela 19 – Coordenadas das posições atômicas (x10<sup>-4</sup>) fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ )para átomos de hidrogênio da 3198, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12	
C(7)	63(2)	35(2)	39(2)	-2(1)	5(2)	13(2)	
C(6)	64(2)	30(2)	43(2)	0(1)	8(2)	6(2)	
C(1)	40(2)	49(2)	56(2)	-5(2)	12(2)	4(2)	
C(5)	49(2)	35(2)	40(2)	-3(1)	11(1)	8(1)	
C(9)	46(2)	33(2)	37(2)	0(1)	8(1)	8(1)	
C(8)	49(2)	36(2)	38(2)	-1(1)	10(1)	11(1)	
C(13)	49(2)	49(2)	53(2)	0(2)	13(2)	16(2)	
C(12)	49(2)	54(2)	61(2)	1(2)	17(2)	3(2)	
C(11)	55(2)	43(2)	57(2)	1(2)	13(2)	0(2)	
C(10)	50(2)	34(2)	48(2)	0(1)	11(2)	8(1)	
C(4)	53(2)	32(2)	46(2)	0(1)	13(2)	3(2)	
C(3)	60(2)	43(2)	57(2)	0(2)	17(2)	-5(2)	
C(2)	47(2)	53(2)	58(2)	-7(2)	16(2)	-5(2)	
C(14)	55(2)	54(2)	85(3)	-11(2)	23(2)	13(2)	
C(15)	69(3)	61(2)	58(2)	4(2)	11(2)	9(2)	
l(1)	59(1)	93(1)	105(1)	-7(1)	37(1)	-12(1)	
O(1)	46(1)	32(1)	75(2)	-1(1)	22(1)	7(1)	
O(3)	71(2)	39(1)	80(2)	1(1)	13(2)	22(1)	
O(2)	89(2)	32(1)	75(2)	2(1)	25(2)	2(1)	

Tabela 20 – Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ) dos átomos, sem os hidrogênios, da estrutura 3198 os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância	
C(7)	C(6)	1,532(5)	
C(7)	C(8)	1,476(2)	
C(7)	O(3)	1,217(4)	
C(6)	C(4)	1,449(4)	
C(6)	O(2)	1,221(4)	
C(1)	C(2)	1,532(5)	
C(1)	C(14)	1,520(2)	
C(1)	C(15)	1,504(2)	
C(1)	O(1)	1,477(2)	
C(5)	C(9)	1,473(8)	
C(5)	C(4)	1,354(6)	
C(5)	O(1)	1,348(2)	
C(9)	C(8)	1,403(9)	
C(9)	C(10)	1,389(3)	
C(8)	C(13)	1,384(4)	
C(13)	C(12)	1,380(6)	
C(12)	C(11)	1,384(9)	
C(11)	C(10)	1,388(3)	
C(3)	C(2)	1,518(7)	
C(2)	l(1)	2,152(2)	
C(4)	C(3)	1,497(3)	

Tabela 21 – Distâncias interatômicas (Å) para a 3198 com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
O(3)	C(7)	C(8)	121,9(4)
O(3)	C(7)	C(6)	119,8(3)
C(8)	C(7)	C(6)	118,3(3)
O(2)	C(6)	C(4)	122,7(4)
O(2)	C(6)	C(7)	118,8(3)
C(4)	C(6)	C(7)	118,5(3)
O(1)	C(1)	C(15)	107,5(3)
O(1)	C(1)	C(14)	103,2(3)
C(15)	C(1)	C(14)	112,0(3)
O(1)	C(1)	C(2)	105,4(3)
C(15)	C(1)	C(2)	114,5(3)
C(14)	C(1)	C(2)	113,3(3)
O(1)	C(5)	C(4)	123,8(3)
O(1)	C(5)	C(9)	112,0(3)
C(4)	C(5)	C(9)	124,3(3)
C(10)	C(9)	C(8)	119,4(3)
C(10)	C(9)	C(5)	121,3(3)
C(8)	C(9)	C(5)	119,3(3)
C(13)	C(8)	C(9)	119,8(3)
C(13)	C(8)	C(7)	120,4(3)
C(9)	C(8)	C(7)	119,8(3)
C(12)	C(13)	C(8)	121,0(3)
C(13)	C(12)	C(11)	118,9(3)
C(12)	C(11)	C(10)	121,3(3)
C(11)	C(10)	C(9)	119,6(3)

Tabela 22 – Ângulos de ligação (°) para a 3198 com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

# Continuação da Tabela 22.

C(5)	C(4)	C(6)	119,8(3)
C(5)	C(4)	C(3)	121,3(3)
C(6)	C(4)	C(3)	118,9(3)
C(4)	C(3)	C(2)	108,5(3)
C(3)	C(2)	C(1)	111,9(3)
C(3)	C(2)	l(1)	110,3(2)
C(1)	C(2)	l(1)	113,0(2)
C(5)	O(1)	C(1)	119,4(2)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
O(3)	C(7)	C(6)	O(2)	-1,7(5)
C(8)	C(7)	C(6)	O(2)	178,0(3)
O(3)	C(7)	C(6)	C(4)	178,6(3)
C(8)	C(7)	C(6)	C(4)	-1,7(4)
O(1)	C(5)	C(9)	C(10)	-0,2(4)
C(4)	C(5)	C(9)	C(10)	179,4(3)
O(1)	C(5)	C(9)	C(8)	178,2(3)
C(4)	C(5)	C(9)	C(8)	-2,2(5)
C(10)	C(9)	C(8)	C(13)	0,2(5)
C(5)	C(9)	C(8)	C(13)	-178,3(3)
C(10)	C(9)	C(8)	C(7)	-178,9(3)
C(5)	C(9)	C(8)	C(7)	2,7(4)
O(3)	C(7)	C(8)	C(13)	-0,1(5)
C(6)	C(7)	C(8)	C(13)	-179,9(3)
O(3)	C(7)	C(8)	C(9)	178,9(3)
C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	-0,8(4)
C(9)	C(8)	C(13)	C(12)	1,0(5)
C(7)	C(8)	C(13)	C(12)	-179,9(3)
C(8)	C(13)	C(12)	C(11)	-1,4(5)
C(13)	C(12)	C(11)	C(10)	0,7(5)
C(12)	C(11)	C(10)	C(9)	0,5(5)
C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	-0,9(5)
C(5)	C(9)	C(10)	C(11)	177,5(3)
O(1)	C(5)	C(4)	C(6)	179,2(3)
C(9)	C(5)	C(4)	C(6)	-0,4(5)
O(1)	C(5)	C(4)	C(3)	2,8(5)
C(9)	C(5)	C(4)	C(3)	-176,7(3)

Tabela 23 – Ângulos de torção (°) para a 3198 com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

# Continuação da Tabela 23.

O(2)	C(6)	C(4)	C(5)	-177, (3)
C(7)	C(6)	C(4)	C(5)	2,2(5)
O(2)	C(6)	C(4)	C(3)	-1,0(5)
C(7)	C(6)	C(4)	C(3)	178,6(3)
C(5)	C(4)	C(3)	C(2)	17,7(5)
C(6)	C(4)	C(3)	C(2)	-158,6(3)
C(4)	C(3)	C(2)	C(1)	-50,6(4)
C(4)	C(3)	C(2)	l(1)	177,3(2)
O(1)	C(1)	C(2)	C(3)	61,9(4)
C(15)	C(1)	C(2)	C(3)	-56,0(4)
C(14)	C(1)	C(2)	C(3)	173,9(3)
O(1)	C(1)	C(2)	l(1)	-172,95(19)
C(15)	C(1)	C(2)	l(1)	69,2(3)
C(14)	C(1)	C(2)	l(1)	-60,9(3)
C(4)	C(5)	O(1)	C(1)	10,6(5)
C(9)	C(5)	O(1)	C(1)	-169,9(3)
C(15)	C(1)	O(1)	C(5)	81,2(4)
C(14)	C(1)	O(1)	C(5)	-160,3(3)
C(2)	C(1)	O(1)	C(5)	-41,3(4)

Átomo	Х	у	Z	U(eq)	
C(9)	944(3)	685(1)	6700(4)	56(1)	
C(10)	-1748(2)	931(1)	5839(3)	48(1)	
Ν	-154(2)	1066(1)	6462(3)	46(1)	
O(1)	1103(2)	1531(1)	4479(2)	61(1)	
O(2)	-951(2)	1875(1)	5464(2)	61(1)	
C(1)	1722(2)	1772(1)	7930(3)	39(1)	
C(2)	3217(2)	1767(1)	7875(3)	43(1)	
C(3)	4292(2)	1916(1)	9441(3)	47(1)	
C(4)	3919(3)	2069(1)	10986(3)	50(1)	
C(5)	2478(3)	2071(1)	11060(3)	54(1)	
C(6)	1323(2)	1918(1)	9495(3)	44(1)	
C(7)	-264(3)	1922(1)	9628(4)	61(1)	
C(8)	6359(3)	2192(1)	11485(4)	75(1)	
C(11)	-2324(2)	767(1)	3828(3)	51(1)	
C(12)	-3979(2)	641(1)	3250(3)	42(1)	
C(13)	-4445(2)	181(1)	2702(3)	43(1)	
C(14)	-5955(2)	64(1)	2102(3)	39(1)	
C(15)	-7033(2)	411(1)	2062(3)	40(1)	
C(16)	-6574(2)	864(1)	2624(3)	47(1)	
C(17)	-5052(2)	974(1)	3211(3)	47(1)	
C(18)	-5460(3)	-746(1)	1629(4)	54(1)	
C(19)	-9623(2)	621(1)	1151(3)	53(1)	
O(3)	5825(2)	1929(1)	9778(3)	62(1)	
O(4)	5201(2)	2190(1)	12364(3)	71(1)	
O(5)	-6512(2)	-371(1)	1472(2)	50(1)	

Tabela 24 – Coordenadas de posições atômicas fracionárias (x10<sup>-4</sup>) e parâmetros térmicos isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ) para átomos não hidrogênios da LASSBio-959, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Continuação da tabela 24.

O(6)	-8500(2)	265(1)	1443(2)	52(1)
S(1)	351(1)	1579(1)	5876(1)	43(1)

Átomo	x	У	Z	U(eq)
H(9A)	1941	814	7104	84
H(9B)	793	524	5535	84
H(9C)	818	466	7618	84
H(10A)	-2344	1200	5999	58
H(10B)	-1905	680	6637	58
H(2)	3462	1666	6825	51
H(5)	2261	2172	12128	64
H(7A)	-256	2035	10833	91
H(7B)	-665	1607	9453	91
H(7C)	-878	2125	8681	91
H(8A)	7264	2047	12293	90
H(8B)	6593	2513	11224	90
H(11A)	-2164	1016	3021	62
H(11B)	-1750	494	3664	62
H(13)	-3729	-51	2741	52
H(16)	-7284	1095	2611	56
H(17)	-4755	1281	3585	57
H(18A)	-5988	-1031	1141	81
H(18B)	-4904	-791	2916	81
H(18C)	-4780	-667	936	81
H(19A)	-10600	479	716	79
H(19B)	-9501	842	238	79
H(19C)	-9525	783	2303	79

Tabela 25 – Coordenadas das posições atômicas (x10<sup>-4</sup>) fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ) para átomos de hidrogênio da LASSBio 959, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12	
C(7)	54(2)	63(2)	67(2)	-4(1)	21(1)	8(1)	
C(9)	48(1)	44(1)	66(2)	1(1)	3(1)	2(1)	
C(10)	34(1)	56(1)	51(1)	-2(1)	8(1)	-11(1)	
C(11)	36(1)	64(2)	55(1)	-11(1)	14(1)	-13(1)	
C(12)	33(1)	52(1)	41(1)	-3(1)	8(1)	-8(1)	
C(13)	32(1)	47(1)	47(1)	-3(1)	8(1)	1(1)	
C(14)	36(1)	39(1)	42(1)	0(1)	10(1)	-6(1)	
C(15)	30(1)	44(1)	43(1)	1(1)	8(1)	-6(1)	
C(16)	37(1)	44(1)	56(1)	-2(1)	9(1)	1(1)	
C(17)	43(1)	40(1)	57(1)	-8(1)	11(1)	-10(1)	
C(18)	54(1)	41(1)	66(2)	-1(1)	19(1)	4(1)	
C(19)	33(1)	65(2)	56(1)	-12(1)	6(1)	4(1)	
Ν	33(1)	41(1)	56(1)	-1(1)	2(1)	-5(1)	
O(1)	66(1)	74(1)	40(1)	-6(1)	14(1)	-19(1)	
O(2)	49(1)	53(1)	65(1)	6(1)	-9(1)	6(1)	
O(5)	39(1)	37(1)	72(1)	-5(1)	13(1)	-7(1)	
O(6)	29(1)	47(1)	74(1)	-3(1)	7(1)	-3(1)	
C(1)	37(1)	35(1)	39(1)	-2(1)	2(1)	0(1)	
C(2)	40(1)	38(1)	46(1)	-3(1)	7(1)	-3(1)	
C(3)	36(1)	36(1)	59(1)	4(1)	-2(1)	-2(1)	
C(4)	52(1)	38(1)	49(1)	-5(1)	-5(1)	-2(1)	
C(5)	64(2)	47(1)	45(1)	-10(1)	8(1)	1(1)	
C(6)	46(1)	35(1)	48(1)	-1(1)	9(1)	2(1)	
C(8)	55(2)	70(2)	76(2)	1(2)	-18(2)	-15(1)	
O(3)	37(1)	57(1)	78(1)	-3(1)	-2(1)	-4(1)	

Tabela 26 – Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ( $Å^2 \times 10^{-3}$ ) dos átomos, sem os hidrogênios, da estrutura LASSBio-959 com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Continuação da Tabela 26.

O(4)	61(1)	69(1)	61(1)	-14(1)	-14(1)	-8(1)
S(1)	39(1)	43(1)	39(1)	1(1)	0(1)	-5(1)

Átomo 1	Átomo 2	Distância
C(7)	C(6)	1,511(3)
C(9)	Ν	1,461(3)
C(10)	Ν	1,469(3)
C(10)	C(11)	1,517(3)
C(11)	C(12)	1,515(3)
C(12)	C(17)	1,370(3)
C(12)	C(13)	1,395(3)
C(13)	C(14)	1,383(3)
C(14)	O(5)	1,367(2)
C(14)	C(15)	1,398(3)
C(15)	O(6)	1,370(2)
C(15)	C(16)	1,379(3)
C(16)	C(17)	1,390(3)
C(18)	O(5)	1,425(3)
C(19)	O(6)	1,423(3)
Ν	S(1)	1,629(2)
O(1)	S(1)	1,4330(18)
O(2)	S(1)	1,4322(17)
C(1)	C(6)	1,398(3)
C(1)	C(2)	1,407(3)
C(1)	S(1)	1,772(2)
C(2)	C(3)	1,366(3)
C(3)	O(3)	1,375(3)
C(3)	C(4)	1,378(4)
C(4)	C(5)	1,361(4)

Tabela 27 – Distâncias interatômicas (Å) para a LASSBio 959 com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

#### Continuação da Tabela 27.

C(4)	O(4)	1,370(3)
C(5)	C(6)	1,405(3)
C(8)	O(4)	1,425(4)
C(8)	O(3)	1,438(3)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
Ν	C(10)	C(11)	114,82(19)
C(12)	C(11)	C(10)	112,61(19)
C(17)	C(12)	C(13)	118,60(19)
C(17)	C(12)	C(11)	121,0(2)
C(13)	C(12)	C(11)	120,4(2)
C(14)	C(13)	C(12)	121,0(2)
O(5)	C(14)	C(13)	125,0(2)
O(5)	C(14)	C(15)	115,44(18)
C(13)	C(14)	C(15)	119,6(2)
O(6)	C(15)	C(16)	124,8(2)
O(6)	C(15)	C(14)	115,77(19)
C(16)	C(15)	C(14)	119,47(19)
C(15)	C(16)	C(17)	120,0(2)
C(12)	C(17)	C(16)	121,3(2)
C(9)	Ν	C(10)	116,87(19)
C(9)	Ν	S(1)	116,38(16)
C(10)	Ν	S(1)	119,44(15)
C(14)	O(5)	C(18)	117,47(18)
C(15)	O(6)	C(19)	116,96(18)
C(6)	C(1)	C(2)	122,94(19)
C(6)	C(1)	S(1)	121,38(17)
C(2)	C(1)	S(1)	115,68(16)
C(2)	C(3)	O(3)	128,4(2)
C(2)	C(3)	C(4)	121,3(2)
O(3)	C(3)	C(4)	110,3(2)
C(5)	C(4)	O(4)	128,0(2)
C(5)	C(4)	C(3)	122,5(2)

Tabela 28 – Ângulos de ligação (°) para a LASSBio 959 com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Continuação	da Tabela 28.		
O(4)	C(4)	C(3)	109,4(2)
C(4)	C(5)	C(6)	118,9(2)
C(1)	C(6)	C(5)	117,7(2)
C(1)	C(6)	C(7)	124,7(2)
C(5)	C(6)	C(7)	117,6(2)
O(4)	C(8)	O(3)	107,7(2)
C(3)	O(3)	C(8)	103,9(2)
C(4)	O(4)	C(8)	105,1(2)
O(2)	S(1)	O(1)	117,78(12)
O(2)	S(1)	Ν	106,75(10)
O(1)	S(1)	Ν	110,96(11)
O(2)	S(1)	C(1)	110,51(11)
O(1)	S(1)	C(1)	106,55(10)
Ν	S(1)	C(1)	103,37(10)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
N	C(10)	C(11)	C(12)	179,1(2)
C(10)	C(11)	C(12)	C(17)	-63,8(3)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	117,8(2)
C(17)	C(12)	C(13)	C(14)	-1,0(3)
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	177,5(2)
C(12)	C(13)	C(14)	O(5)	-177,3(2)
C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	0,6(3)
O(5)	C(14)	C(15)	O(6)	-1,6(3)
C(13)	C(14)	C(15)	O(6)	-179,8(2)
O(5)	C(14)	C(15)	C(16)	178,2(2)
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	0,1(3)
O(6)	C(15)	C(16)	C(17)	179,4(2)
C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	-0,5(3)
C(13)	C(12)	C(17)	C(16)	0,6(3)
C(11)	C(12)	C(17)	C(16)	-177,9(2)
C(15)	C(16)	C(17)	C(12)	0,1(4)
C(11)	C(10)	Ν	C(9)	70,7(3)
C(11)	C(10)	Ν	S(1)	-78,4(3)
C(13)	C(14)	O(5)	C(18)	-7,1(3)
C(15)	C(14)	O(5)	C(18)	174,91(19)
C(16)	C(15)	O(6)	C(19)	-8,0(3)
C(14)	C(15)	O(6)	C(19)	171,87(19)
C(6)	C(1)	C(2)	C(3)	0,6(3)
S(1)	C(1)	C(2)	C(3)	-179,70(17)
C(1)	C(2)	C(3)	O(3)	-177,3(2)

Tabela 29 – Ângulos de torção (°) para a LASSBio-959 com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

# Continuação da Tabela 29.

C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	0,5(3)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	- 1,2(4)
O(3)	C(3)	C(4)	C(5)	176,9(2)
C(2)	C(3)	C(4)	O(4)	-178,9(2)
O(3)	C(3)	C(4)	O(4)	-0,7(3)
O(4)	C(4)	C(5)	C(6)	178,0(2)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	0,8(4)
C(2)	C(1)	C(6)	C(5)	-1,0(3)
S(1)	C(1)	C(6)	C(5)	179,33(17)
C(2)	C(2)	C(6)	C(7)	178,9(2)
S(1)	C(1)	C(6)	C(7)	-0,8(3)
C(4)	C(5)	C(6)	C(1)	0,3(3)
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-179,6(2)
C(2)	C(3)	O(3)	C(8)	-170,3(3)
C(4)	C(3)	O(3)	C(8)	11,8(3)
O(4)	C(8)	O(3)	C(3)	-18,3(3)
C(5)	C(4)	O(4)	C(8)	171,7(3)
C(3)	C(4)	O(4)	C(8)	-10,8(3)
O(3)	C(8)	O(4)	C(4)	18,1(3)
C(9)	Ν	S(1)	O(2)	-171,92(17)
C(10)	Ν	S(1)	O(2)	-22,7(2)
C(9)	Ν	S(1)	O(1)	-42,38(19)
C(10)	Ν	S(1)	O(1)	106,85(19)
C(9)	Ν	S(1)	C(1)	71,49(18)
C(10)	Ν	S(1)	C(1)	-139,28(18)
C(6)	C(1)	S(1)	O(2)	-41,9(2)
C(2)	C(1)	S(1)	O(2)	138,39(17)
C(6)	C(1)	S(1)	O(1)	-170,97(18)
C(2)	C(1)	S(1)	O(1)	9,3(2)
Continuação da Tabela 29.

C(6)	C(1)	S(1)	Ν	72,0(2)
C(2)	C(1)	S(1)	Ν	-107,70(18)

## ANEXO A - RECRISTALIZAÇÃO

#### **1 ASPECTOS GERAIS**

A recristalização consiste basicamente na preparação de soluções com características variadas, onde fatores, tais como tipo de solvente, temperatura e concentração são continuamente avaliados, para que seja detectado o melhor meio e a melhor condição para obter monocristais.

Utilizando a mesma massa de amostra, várias soluções, em diferentes temperaturas e solventes (metanol, etanol, hexano, benzeno, clorofórmio, etc.) foram preparadas, na tentativa de observar em que sistema ocorria a formação de monocristais de melhor qualidade. Uma vez selecionado o melhor solvente, diversas soluções a várias concentrações são testadas.

Como monocristais não foram obtidos pelo procedimento anteriormente mencionado, então dedicou-se um tempo apreciável à pesquisa bibliográfica visando encontrar métodos de recristalização que pudessem ser adequados ou re-adequados não só às condições de trabalho ora vigentes em nosso laboratório, como também em relação às amostras a serem estudadas. Um resumo dos principais métodos é mostrado a seguir (STOUT; JENSEN, 1989; CUNHA, 2008; DESIRAJU; CURTIN; PAUL, 1977).

#### 1.1 A evaporação lenta

Este é um dos métodos mais simples, que consiste em deixar a solução saturada ou quase saturada em condições ideais para que ocorra uma evaporação lenta. No entanto, existe um problema que ocorre com freqüência que é a formação de uma crosta microcristalina nas paredes do recipiente que contém a solução, dificultando o processo de recristalização e, dessa forma, impedindo a obtenção de cristais de tamanho apreciável.

Figura 47 - Cristalização por evaporação de solventes.



Fonte: STOUT; JENSEN, 1989.

## 1.2 A refrigeração lenta

Esta técnica de cristalização é também simples, caracterizada principalmente pela diminuição de temperatura na qual a amostra deve estar exposta.

Muito embora este seja um método comumente empregado no crescimento de cristais, deve-se ter o cuidado de controlar a velocidade de resfriamento da solução em questão, pois, quando se tem uma redução na temperatura, observa-se que o movimento das moléculas também é menor e se a temperatura cai bruscamente, a possibilidade de ocorrer um arranjo correto e, conseqüentemente, a formação de cristais é muito pequena. Dessa forma o sólido formado é uma espécie de líquido congelado.

Uma forma de atenuar esse problema é tentar controlar a velocidade de diminuição da temperatura colocando o recipiente contendo a amostra, em um outro recipiente maior com água quente.

Figura 48 - Cristalização por refrigeração lenta.



Fonte: STOUT; JENSEN, 1989.

## 1.3 A Difusão de Vapor

Trata-se de um método que freqüentemente pode resultar em monocristais adequados à técnica de difração de raios X. Em tal procedimento, utiliza-se pequenas quantidades de soluto que devem reagir com o solvente por meio da difusão de vapor. Esta forma de cristalização pode ser ilustrada através da figura 49.

A solução da amostra em estudo, o solvente  $S_1$ , está contida no tubo T que por sua vez está dentro de um Becker grande fechado contendo um segundo solvente  $S_2$ . Tal solvente é escolhido de forma que produza com  $S_1$ uma mistura de solventes na qual o soluto seja menos solúvel que em  $S_1$ sozinho.

A difusão lenta de S<sub>2</sub> no tubo T resultará numa cristalização na qual sob condições favoráveis pode resultar no crescimento de monocristais relativamente grandes. Se S<sub>2</sub> é mais volátil que S<sub>1</sub>, é possível que ocorra o aumento do volume da solução durante a cristalização, evitando a formação das crostas mencionadas no processo de evaporação lenta.

Para obter-se uma mistura apreciável de S<sub>1</sub> e S<sub>2</sub> através da difusão dos mesmos, é necessário que suas densidades sejam relativamente similares, isto é, que um seja tão denso quanto o outro.

Figura 49 - Cristalização por difusão de vapor.



Fonte: STOUT; JENSEN, 1989.

#### 1.4 - A Difusão de Soluto

A difusão de soluto é uma técnica para obtenção de cristais cujo processo se dá na fase líquida. Diversas combinações foram feitas na tentativa de se obter a difusão de um reagente diretamente com outro. A figura a seguir expõe um arranjo no qual a diferença de densidade deve existir para que se mantenha inicialmente a separação entre os solventes S<sub>1</sub> e S<sub>2</sub>. Os cristais deverão aparecer na superfície de contato dos dois solventes, crescendo à medida que os solventes se misturarem por meio da difusão.

Figura 50 - Cristalização por difusão de soluto.

$$\begin{array}{c} & & S_1 \\ & & & \\ & &$$

Fonte: STOUT; JENSEN, 1989.

# 1.5 - A Difusão em Gel

A difusão de gel é conhecida desde o final do século XIX; trata-se de um método eficaz no crescimento de cristais produzidos por difusão dos reagentes em um gel.

Esta técnica pode ser descrita a partir da inserção de um gel à base de Sephadex LH-20 num tubo em forma de **U** (fig. 51) com as duas extremidades abertas. Em cada abertura é colocado um solvente  $S_1$  e  $S_2$  que vão se misturar aos poucos resultando no crescimento de cristais.

Nos casos em que já se tenha a amostra sólida é possível o uso deste método solubilizando-a e inserindo-a numa extremidade do tubo. Na outra extremidade deve ser colocado um solvente no qual a amostra seja altamente insolúvel. Muito embora esta técnica tenha sido utilizada quando nenhum outro método de cristalização forneceu bons resultados, vale salientar que existem também experimentos nos quais não foi possível a obtenção de cristais a partir desta prática.



Figura 51- Cristalização por difusão de gel.

Fonte: STOUT; JENSEN, 1989.