

 <p>UFAL</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA – IQB PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA - PPQG</p>	 <p>IQB</p>
---	--	--

ISABELA NUNES LEMOS

**ESTUDOS ESTRUTURAIS E CONFORMACIONAIS DE POLIMORFOS DE UM
DERIVADO DIIDROISOXAZOL**

Maceió

2014

ISABELA NUNES LEMOS

**ESTUDOS ESTRUTURAIS E CONFORMACIONAIS DE POLIMORFOS DE UM
DERIVADO DIIDROISOXAZOL**

**Dissertação de mestrado apresentada ao
programa de Pós-Graduação em Química
e Biotecnologia da Universidade Federal
de Alagoas, como requisito para obtenção
do grau de Mestre em Ciências.**

**Orientadora: Profa. Dra. Tatiane
Luciano Balliano**

Maceió

2014

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário Responsável: Valter dos Santos Andrade

L557e Lemos, Isabela Nunes.
Estudos estruturais e conformacionais de polimorfos de um derivado
diidroisoxazol / Isabela Nunes Lemos. – 2014.
113 f. : il

Orientadora: Tatiane Luciano Balliano.
Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de
Pós-Graduação em Química e Biotecnologia. Maceió, 2014.

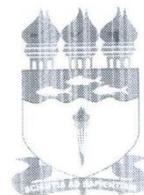
Bibliografia. f. 110-113.

1. Cristalografia. 2. Polimorfismo. 3. Fármaco. I. Título.

CDU:544.344.015.4-17



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: (82) 3214-1144
Email: ppgqb.ufal@gmail.com

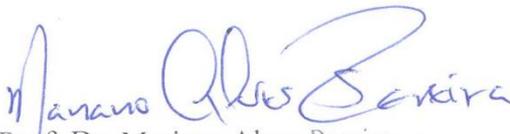
FOLHA DE APROVAÇÃO

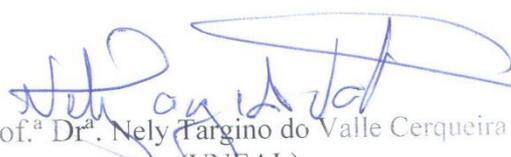
Membros da Comissão Julgadora da defesa de Dissertação da mestranda **Isabela Nunes Lemos**, intitulada: “**Estudos Estruturais e Conformacionais de Polimorfos de um Derivado Diidroisoxazol**”, apresentada ao PPGQB/UFAL em 25 de agosto de 2014, às 9h, na Sala de Reuniões do IQB/UFAL.

COMISSÃO JULGADORA


Prof.^a Dr.^a Tatiane Luciano Balliano
(PPGQB/IQB/UFAL)


Prof.^a Dr.^a Valéria Rodrigues dos Santos Malta
(PPGQB/IQB/UFAL)


Prof. Dr. Mariano Alves Pereira
(PPGQB/IQB/UFAL)


Prof.^a Dr.^a Nely Targino do Valle Cerqueira
(UNFAL)

Dedico este trabalho à minha família: pai, mãe, vó, Tarciana Aureliano da Silva, Camila Nunes Lemos, Gabriela Nunes Lemos, Lindsey Nunes Lemos e Priscila Nunes Lemos, pelo amor e apoio constante.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Tatiane Luciano Balliano, pelo crescimento acadêmico e conhecimento adquirido.

À minha mãe, pela dedicação e incentivo em toda a minha vida.

Ao meu pai, por seu amor e companheirismo.

À minha companheira Tarciana Aureliano da Silva, pela confiança e motivação.

Às minhas irmãs, Priscila Nunes Lemos, Lindsey Nunes Lemos, Gabriela Nunes Lemos e Camila Nunes Lemos por sempre estarem ao meu lado.

À minha família, pela confiança.

Ao professor Mariano Pereira, por seus grandes ensinamentos.

Aos meus amigos do laboratório de Cristalografia, Sheyla Welma Duarte Silva, José Atalvanio da Silva, Givanildo Santos da Silva, Alan Carlos Brito de Oliveira, Jumelice dos Santos Silva e Cláudia Iris Grigorio Lopes, pelo companheirismo do dia a dia e por sempre estarem dispostos a me ajudar.

À professora Valéria Rodrigues dos Santos Malta, pela disposição de ajudar.

A todos os professores e funcionários do Instituto de Química e Biotecnologia.

Às instituições de apoio a pesquisa: UFAL, CAPES, CNPQq e FAPEAL.

RESUMO

A maioria dos medicamentos é produzida no estado no sólido e a dissolução destes, quando ingeridos, tem influência direta na absorção pelo organismo e na biodisponibilidade. As propriedades, que afetam a dissolução do fármaco, estão ligadas diretamente com a estrutura cristalina e molecular, tornando extremamente importante o estudo da forma cristalina e polimorfismo. Neste contexto, este trabalho tem como objetivo estudar o polimorfismo de um composto sintético que, possivelmente, mostra-se como um inibidor ativo frente à enzima acetilcolinesterase, que está relacionada com o mal de Alzheimer. O composto foi recristalizado em diferentes solventes, mas só foram obtidos cristais adequados para a difração de raios X em metanol e acetato de etila. O composto cristalizado a partir de acetato de etila (CPISOX02) mostrou sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial F2dd com os seguintes parâmetros: $a = 14,3320 (2) \text{ \AA}$, $b = 14,7242 (2) \text{ \AA}$, $c = 37,5249 (5) \text{ \AA}$, $Z = 32$ moléculas / célula ; reflexões únicas = 4807 , reflexões coletadas = 17393, $R (obs) = 0,0350$. O composto cristalizado em metanol (CPISOX04) mostrou sistema cristalino monoclinico e grupo espacial Cc com os seguintes parâmetros: $a = 14,3215 (4) \text{ \AA}$, $b = 14,7233 (3) \text{ \AA}$, $c = 20,0773 (5) \text{ \AA}$, $\beta = 110,914 (1)^\circ$ $Z = 16$ moléculas / célula ; reflexões únicas = 9099 , reflexões coletadas = 9104 , $R (obs) = 0,0476$. A partir da interpretação dos dados cristalográficos foi possível concluir que as moléculas destes polimorfos apresentam diferentes conformação molecular, e ainda, estão empacotadas de forma diferente dentro da cela unitária, caracterizando o *polimorfismo conformacional e de empacotamento* entre a CPISOX02 e CPISOX04. Independente do tipo de polimorfismo, a distribuição das cargas, energias e entropia serão diferentes, o que acarreta em diferenças significativas nas propriedades físico-químicas. Desta forma, foi realizada a espectroscopia Raman e calculadas algumas propriedades físico-químicas e as energias dos orbitais moleculares HOMO e LUMO com suas respectivas localização, para propor mais evidências na diferenciação desses polimorfos.

Palavras-chave: Fármaco. Polimorfismo. Cristalografia.

ABSTRACT

The most medicines are produced in the solid state and the dissolution thereof, when ingested, has direct influence on absorption by the body and bioavailability. The properties, that affect drug dissolution, are linked directly with the crystal structure, making it extremely important to study the crystalline form and polymorphism. In this context, this work aims to study the polymorphism of a synthetic compound that possibly shows up as an active inhibitor against the enzyme acetylcholinesterase, which is related to Alzheimer's disease. The compound was recrystallized from various solvents, but only suitable for diffraction in methanol and ethyl acetate crystals were obtained. The compound crystallized from ethyl acetate (CPISOX02) showed orthorhombic crystal system and space group F2dd with the following parameters : $a = 14.3320 (2) \text{ \AA}$, $b = 14.7242 (2) \text{ \AA}$ $c = 37.5249 (5) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90.000^\circ$ $Z = 32$ molecules / cell; unique reflections = 4807 , reflections collected = 17393 , $R (\text{obs}) = 0.0350$. The compound crystallized in methanol (CPISOX04) showed monoclinic crystal system and space group Cc with the following parameters : $a = 14.3215 (4) \text{ \AA}$, $b = 14.7233 (3) \text{ \AA}$ $c = 20.0773 (5) \text{ \AA}$, $\beta = 110.914 (1)^\circ$ $Z = 16$ molecules / cell; unique reflections = 9099 , reflections collected = 9104 , $R (\text{obs}) = 0.0476$. From the interpretation of crystallographic data we conclude that the molecules of these polymorphs have different molecular conformation, and which are packaged differently within the unit cell, featuring conformational polymorphism and packaging and CPISOX02 CPISOX04 . Regardless of the type of polymorphism and the distribution of loads , energy and entropy will be different , resulting in significant differences in physicochemical properties . Thus, Raman spectroscopy was performed and calculated and some physico-chemical properties and energies the energies of HOMO and LUMO molecular orbitals with their location, to offer more evidence on the differentiation of these polymorphs.

Keywords: Drug. Polymorphism. Crystallography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Resumo formas sólidas.....	18
Figura 2	Representação estrutural das variação da forma cristalinas com vários componentes.....	19
Figura 3	Representação estrutural das variação da forma cristalinas com apenas um componente.....	19
Figura 4	Representa as duas formas polimórficas do fármaco Ritonavir.	21
Figura 5	Representa o diagrama da energia livre de GIBBS no caso enantiotrópico e monotrópico.....	27
Figura 6	Diagrama representando a energia de Gibbs e a entalpia de fusão em função da temperatura. A) Forma enantiométrica. B) Forma monotrópica.....	28
Figura 7	Representações dos tipos de polimorfismo. 7a- Polimorfismo Conformacional. 7b- Polimorfismo Empacotamento.....	28
Figura 8	Representa um modelo esquemático da difração.....	31
Figura 9	Representação de um reticulo cristalino.....	33
Figura 10	Representação de uma cela unitária com seus parâmetros angulares e lineares.....	34
Figura 11	Representação dos quatorzes retículos de Bravais.....	35
Figura 12	Plano designado pelos índices de Miller.....	36
Figura 13	Experimento de Laue.....	37
Figura 14	Representação da interferência construtiva e destrutiva.....	38
Figura 15	Condições para difração de raios X a partir de um conjunto de átomos equi-espaçados.....	39
Figura 16	Geometria usada para definir a lei de Bragg.....	40
Figura 17	Difração por um arranjo linear de centros difratantes.....	42
Figura 18	Cones de difração de distintas ordens de um arranjo linear de centros difratantes.....	42
Figura 19	Conjunto de cones mostrando a direção de difração.....	43
Figura 20	Cones de difração para duas e três linhas de centros espalhadores não coplanares, interceptando numa linha em comum.....	44

Figura 21	Recristalização da amostra pelo método da evaporação lenta do solvente.....	49
Figura 22	Difratômetro Kappa CCD.....	50
Figura 23	Microscópio Renishaw.....	51
Figura 24	Esquema geral da metodologia.....	52
Figura 25	Representação ORTEP da CPISOX02 com os seus respectivos átomos identificados.....	55
Figura 26	Representação ORTEP da CPISOX02(a) com os seus respectivos átomos identificados.....	56
Figura 27	Representação ORTEP da CPISOX02(b) com os seus respectivos átomos identificados.....	58
Figura 28	Representação do composto CPISOX02(a) evidenciando o plano formado pelos átomos C3A, C4A, N1A, O2A, C5A.....	63
Figura 29	Representação do composto CPISOX02(a) evidenciando a distância que o átomo C2A está do plano formado pelos átomos C4A, N1A, O2A, C5A.....	64
Figura 30	Representação do composto CPISOX02(b) evidenciando o plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.....	65
Figura 31	Representação do composto CPISOX02(b) evidenciando a distância que o átomo C2B está do plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.....	66
Figura 32	Representação das moléculas da CPISOX02 mostrando as ligações de hidrogênio, com seus respectivos comprimentos...	67
Figura 33	Empacotamento cristalino do composto CPISOX02.....	67
Figura 34	Representação ORTEP da CPISOX04 com os seus respectivos átomos identificados.....	70
Figura 35	Representação ORTEP da CPISOX04(a) com os seus respectivos átomos identificados.....	73
Figura 36	Representação ORTEP da CPISOX04(b) com os seus respectivos átomos identificados.....	75
Figura 37	Representação ORTEP da CPISOX04(c) com os seus respectivos átomos identificados.....	77

Figura 38	Representação ORTEP da CPISOX04(d) com os seus respectivos átomos identificados.....	79
Figura 39	Representação do composto CPISOX04(a) evidenciando o plano formado pelos átomos C3A, C4A, N1A, O2A, C5A.....	85
Figura 40	Representação do composto CPISOX02(a) evidenciando a distância que o átomo C2A está do plano formado pelos átomos C3A, C4A, N1A, O2A, C5A.....	86
Figura 41	Representação do composto CPISOX04(b) evidenciando o plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.....	87
Figura 42	Representação do composto CPISOX02(b) evidenciando a distância que o átomo C2B está do plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.....	87
Figura 43	Representação do composto CPISOX04(c) evidenciando o plano formado pelos átomos C3C, C4C, N1C, O2C, C5C.....	89
Figura 44	Representação do composto CPISOX02(c) evidenciando a distância que o átomo C2C está do plano formado pelos átomos C3C, C4C, N1C, O2C, C5C.....	89
Figura 45	Representação do composto CPISOX04(d) evidenciando o plano formado pelos átomos C3D, C4D, N1D, O2D, C5D.....	90
Figura 46	Representação do composto CPISOX02(d) evidenciando a distância que o átomo C2D está do plano formado pelos átomos C3D, C4D, N1D, O2D, C5D.....	91
Figura 47	Representação das moléculas da CPISOX04 mostrando as ligações de hidrogênio, com seus respectivos comprimentos....	92
Figura 48	Empacotamento cristalino do composto CPISOX04.....	92
Figura 49	Representação da sobreposição das estruturas CPISOX02 e CPISOX04	93
Figura 50	Representação dos orbitais HOMO e LUMO das estruturas dos polimorfos CPISOX02 e CPISOX04.....	97
Figura 51	Espectros Raman para os dois polimorfos. A linha preta representa a amostra cristalizada em acetato de etila (CPISOX02) e a linha vermelha representa o composto cristalizado em metanol (CPISOX04).....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resumo principais técnicas de cristalização descrita com os seus procedimentos e particularidades.....	22
Tabela 2	Retículos de Bravais	35
Tabela 3	Principais dados cristalográficos pra o composto CPISOX02.....	54
Tabela 4	Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX02(a), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	55
Tabela 5	Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX02(b), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	56
Tabela 6	Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	56
Tabela 7	Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	59
Tabela 8	Ângulos de ligação (°) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	60
Tabela 9	Ângulos de ligação (°) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	61
Tabela 10	Ângulos de torção (°) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	62
Tabela 11	Ângulos de torção (°) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	64
Tabela 12	Distâncias (Å) e ângulos (°) de possíveis ligações de hidrogênio intermoleculares com os respectivos desvios padrão para a CPISOX02(a).....	66
Tabela 13	Operações de simetria do composto CPISOX02.....	66
Tabela 14	Principais dados cristalográficos pra o composto CPISOX04.....	68
Tabela 15	Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(a), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	70
Tabela 16	Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da	

	CPISOX04(b), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	71
Tabela 17	Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(c), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	72
Tabela 18	Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(d), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	72
Tabela 19	Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	73
Tabela 20	Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	75
Tabela 21	Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(c) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	77
Tabela 22	Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	79
Tabela 23	Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	81
Tabela 24	Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	82
Tabela 25	Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(c) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	83
Tabela 26	Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	83
Tabela 27	Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	84
Tabela 28	Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	86
Tabela 29	Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(c) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	88
Tabela 30	Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.....	89
Tabela 31	Distâncias (Å) e ângulos (°) de possíveis ligações de hidrogênio intermoleculares com os respectivos desvios padrão para a CPISOX04.....	91
Tabela 32	Operações de simetria do composto CPISOX04.....	92

Tabela 33	Energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, e a energia <i>gap</i> dos compostos CPISOX02 e CPISOX04.....	96
Tabela 34	Representação das propriedades físico-químicas calculada.....	100

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Objetivo Geral.....	17
1.2	Objetivo específico.....	17
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	18
2.1	Formas Sólidas.....	18
2.2	Polimorfismo.....	20
2.3	Técnicas de caracterização e identificação de polimorfos.....	29
2.3.1	Espectroscopia.....	29
2.3.2	Cristalografia.....	30
2.3.2.1	Difração raios X em pó.....	30
2.3.2.2	Difração de raios X por monocristais.....	31
2.3.3	Modelagem Molecular.....	32
2.4	Cristal.....	33
2.5	Índices de Miller.....	36
2.6	Raios X e Difração.....	37
2.6.1	Equação de Bragg.....	38
2.6.2	Interação dos raios X com um átomo.....	44
2.6.3	Interação dos raios X com um cristal.....	45
2.7	Densidade Eletrônica.....	45
2.8	O problema da fase.....	47
3	MATERIAIS E MÉTODOS	49
3.1	Materiais.....	49
3.2	Métodos.....	49
3.2.1	Difração de raios X de monocristais.....	49
3.2.1.1	Recristalização.....	49
3.2.1.2	Difratômetro e Determinação Estrutural	50
3.2.2	Espectroscopia Raman.....	51
3.2.3	Cálculos das propriedades físico-químicas e orbitais moleculares.....	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53

4.1	Determinação da estrutura cristalina e molecular para o composto CPISOX02.....	53
4.1.1	Resultados cristalográficos para o composto CPISOX02.....	53
4.2	Determinação da estrutura cristalina e molecular para o composto CPISOX04.....	68
4.2.1	Resultados cristalográficos para o composto CPISOX04.....	68
4.3	Sobreposição das Estruturas.....	93
4.4	Propriedades Físico-Químicas.....	96
4.5	Espectroscopia Raman.....	101
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
	REFERÊNCIA	104

1 INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento tecnológico, estão sendo desenvolvidos métodos de pesquisa mais rápidos e precisos para a produção de medicamentos. Assim, é possível perceber melhores perspectivas na síntese de fármacos, fazendo com que se tenham maiores investimentos neste setor.

O planejamento de um fármaco começa a partir da descoberta de moléculas bioativas com potenciais terapêuticos. Essas moléculas podem ser desenvolvidas a partir de estruturas que se mostraram ativas ou através da identificação de um alvo biológico que participa de uma etapa da doença. Contudo, durante o processo de planejamento de novos agentes terapêuticos, é fundamental que estes sejam potentes e seletivos perante o alvo macromolecular, pois irá gerar eficácia e segurança no tratamento da doença de interesse (LARIUCCI et. al., 2008).

A fase inicial para formulação de um novo medicamento é denominada *Pré-formulação*. É nessa etapa que ocorre a avaliação das propriedades físico-químicas do fármaco isolado ou associado a diversos excipientes (BRANDÃO, 2013). Várias características de um fármaco devem ser rigorosamente analisadas para que se obtenha uma forma farmacêutica estável, segura e eficaz, logo, são avaliadas as características físico-químicas e como estas estão relacionadas às fases biofarmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

A fase biofarmacêutica é uma etapa em que o princípio ativo é libertado ou desintegrado da sua forma farmacêutica, geralmente sólida, em pequenas partículas para facilitar a sua dissolução e facilitar sua passagem através das membranas biológicas, influenciando na absorção do fármaco. Já as propriedades farmacocinéticas estão relacionadas à velocidade com que os fármacos atingem ao sítio ativo e são eliminados do organismo. Estuda, ainda, os processos metabólicos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos. Por fim, as propriedades farmacodinâmicas consistem no mecanismo de ação do fármaco e no efeito que o mesmo tem no sítio ativo de seu alvo biológico. De forma resumida, essas propriedades influenciam no local de ação, no mecanismo e no efeito terapêutico (FARMACOLOGIA, 2013).

A primeira fase é dividida em duas etapas – desintegração e dissolução. A desintegração é a etapa em que o medicamento forma uma suspensão coloidal com a água. A rapidez que um medicamento é desintegrado afeta a dissolução e a biodisponibilidade. Já a dissolução é o processo em que uma substância se solubiliza em um solvente e é através desta que um fármaco torna-se disponível no organismo. A solubilidade de um medicamento depende de suas propriedades físico-químicas, como: tamanho das partículas, coeficiente de solubilidade e a forma cristalina (BRANDÃO, 2013).

Na fase farmacocinética acontece os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. A absorção consiste na quantidade de fármaco que consegue chegar à corrente sanguínea sem perder suas características, e esta é afetada por propriedades físico-químicas, como: pH, solubilidade, coeficiente de ionização e coeficiente de partição (BRANDÃO, 2013).

O medicamento depois de absorvido, passa pela etapa de distribuição que corresponde a transferência reversível da molécula da corrente sanguínea para os tecidos do organismo. A velocidade com que um fármaco consegue penetrar os tecidos depende da capacidade de atravessar as membranas, fazendo com que penetrem com velocidades diferentes. Como a membrana citoplasmática apresenta composição lipoprotéica, os medicamentos lipossolúveis atravessam com mais rapidez que os hidrossolúveis.

Os medicamentos podem ser eliminados intactos ou depois de biotransformados. A biotransformação é a etapa em que a estrutura do fármaco é modificada por enzimas para produzir um novo composto, e pode se apresentar de quatro formas distintas, podendo converter um fármaco ativo em um fármaco inativo ou tóxico, como também um fármaco inativo em um ativo, ou facilitando a excreção de um fármaco, transformando um fármaco não excretável em um passível de excreção.

Como mostrado acima, um dos objetivos da biotransformação é facilitar a excreção do fármaco convertendo substâncias lipossolúveis em hidrossolúveis, dificultando a reabsorção pelos tecidos (FARMÁCIA DIÁRIA, 2012). As reações de biotransformação são divididas em dois tipos: reações oxidação/redução (fase I) e

reações de conjugação/hidrólise (fase II). Essas reações têm o objetivo de converter um fármaco em um metabólico mais hidrofílicos através da adição ou exposição de grupos polares.

Por último, tem-se a fase farmacodinâmica que está relacionada com a interação do fármaco com o seu alvo, o que proporcionará uma resposta, ou seja, o efeito terapêutico, através das interações entre os grupos funcionais que compõem o fármaco e os monômeros (aminoácidos ou ácidos nucleicos em geral) que fazem parte do sítio receptor do alvo biológico (PEREIRA, 2007).

Os medicamentos podem ser administrados ao paciente por diversas vias – oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal, ocular, nasal, transdérmica – e, cada uma dessas, tem finalidades, vantagens e desvantagens específicas. Geralmente, os medicamentos são administrados por via oral e na forma sólida, pois é a forma mais conveniente, segura e barata (FARMACOLOGIA, 2013).

O estudo da *biodisponibilidade* de um fármaco é um dos fatores mais importantes relacionado aos medicamentos. Para que se tenha um efeito terapêutico, o fármaco tem que estar biodisponível, ou seja, conseguir chegar ao sítio ativo em quantidade e tempo viáveis para uma resposta farmacológica. Logo, define-se biodisponibilidade como uma medida da quantidade e velocidade na qual o princípio ativo é absorvido a partir de uma forma farmacêutica e se torna disponível no sítio de ação (BRANDÃO, 2013).

As formas farmacêuticas sólidas merecem maior atenção no processo de fabricação, pois várias características inerentes ao próprio fármaco e os métodos utilizados em sua fabricação podem alterar a dissolução do mesmo, o que causará grande chance de apresentar problemas na biodisponibilidade (STORPIRTIS, 2004).

1.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como finalidade a determinação das estruturas cristalinas e moleculares de polimorfos de um derivado diidroisoxazol utilizando a difração de raios X. Pretende-se comparar as estruturas dos dois polimorfos, bem como conformação e empacotamento cristalino. Foram calculadas propriedades físico-químicas desses compostos, e também utilizada a Espectroscopia Raman para proporcionar maior caracterização desses polimorfos.

1.2 Objetivos específicos

Obter a coleta das intensidades dos feixes de raios X difratados.

Resolver as estruturas.

Fazer o refinamento dos dados coletados.

Analisar diferenças no empacotamento cristalino dos dois polimorfos, identificando as possíveis interações de hidrogênio.

Identificar diferenças nas propriedades físico-químicas desses polimorfos, como também as energias dos orbitais HOMO e LUMO e suas localizações.

Aplicar a técnica de Espectroscopia Raman nos dois polimorfos para analisar possíveis diferença nas estruturas vibracionais.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Formas sólidas

É comprovado que os sólidos farmacêuticos podem existir em diferentes formas que variam com sua estrutura, onde são classificados como cristalino (quando tem arranjo interno ordenado) e como amorfo (quando não apresentam essas características). Os sólidos cristalinos podem existir em várias subfases, tais quais: polimorfos, solvatos, hidratos, co-cristais e sais. Vale ressaltar que se deve ter cuidado ao analisar o polimorfismo, pois existem pseudopolimorfos que são os solvatos e os hidratos (CUI, 2007).

A principal diferença entre polimorfos cristalinos, hidratos e solvatos é que o primeiro apresenta apenas um componente com estruturas cristalinas diferentes, e os outros dois possuem mais de um componente, ou seja, a presença de solventes no retículo cristalino, quando esse solvente é água classificado como hidrato e quando não como solvatos (CUI, 2007). A figura 1 representa, de forma resumida, as diferentes formas cristalinas, com suas subfases, na figura 2 estão representados exemplos de diferentes formas cristalina com vários componentes.

Figura 1 - Resumo formas sólidas.

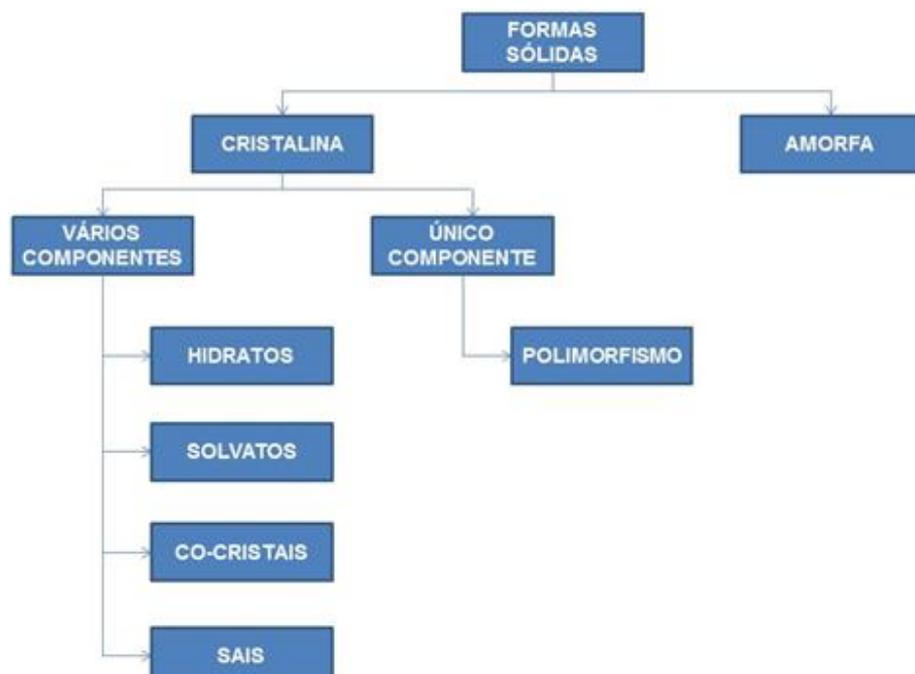
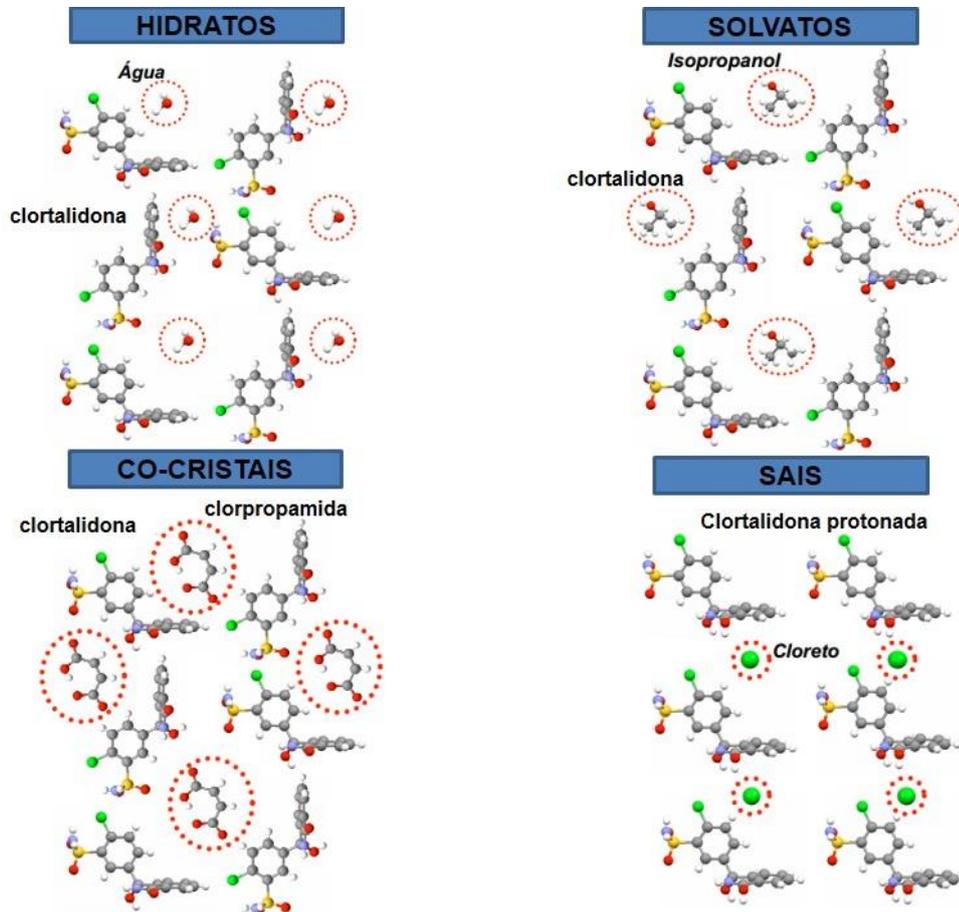


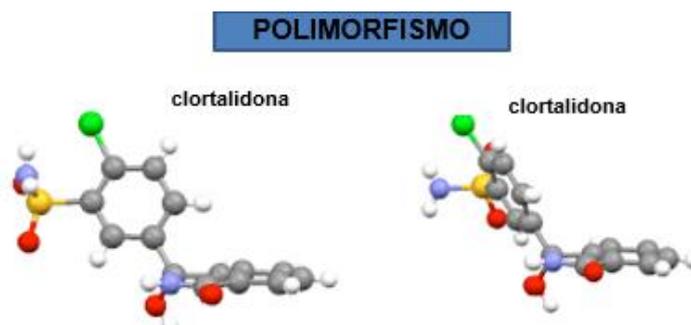
Figura 2- Representação estrutural das variações da forma cristalinas com vários componentes.



Fonte: JAVIER, 2014.

E na figura 3 exemplifica diferentes estruturas cristalinas com apenas um componente, que é o caso do polimorfismo.

Figura 3- Representação estrutural das variações da forma cristalinas com apenas um componente.



Fonte: JAVIER, 2014.

Quando um fármaco é ingerido na forma sólida, o processo de dissolução tem influência direta na absorção deste pelo organismo e em sua biodisponibilidade. As propriedades destes sólidos estão diretamente associadas à sua estrutura. Estima-se que 90% dos medicamentos ministrados na forma sólida, contém o fármaco na forma cristalina (COSTA, 2005). Desta forma, o estudo da forma cristalina e do polimorfismo é fundamental, pois pode gerar alterações na absorção do mesmo, podendo ocasionar falha terapêutica ou até toxicidade.

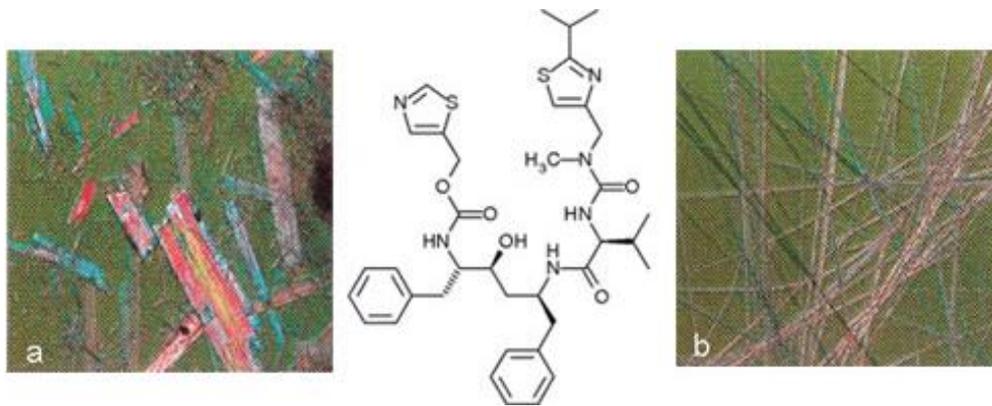
2.2 Polimorfismo

O termo polimorfismo surgiu primeiramente com o químico alemão Eilhard Mitscherlich, em 1822, enquanto trabalhava com isomorfos de sulfatos de ferro, cobalto, níquel, magnésio e zinco. No entanto, o primeiro a observar o polimorfismo foi, em 1788, o farmacêutico Martin Heinrich enquanto realizava a cristalização do carbonato de cálcio em duas formas distintas: aragonita e calcita (ARAÚJO et al, 2012).

Entretanto, a indústria farmacêutica começou a se interessar pelo estudo do polimorfismo com o trabalho de Aguiar em 1967. Ao estudar diferentes formas polimórficas do antibiótico palmitato de cloranfenicol, constatou que estas apresentavam velocidade de dissolução e grau de absorção distintas, o que alterava a biodisponibilidade desse medicamento (GRANT et al, 2004).

Outros caso importante envolvendo polimorfismo foi o do fármaco Ritonavir – utilizado como inibidor da protease do Vírus da Imunodeficiência (HIV). Esse fármaco foi descoberto em 1992 e comercializado em 1996 pela empresa Abbott Laboratories, onde sua formulação era composta apenas do polimorfo representado pela figura (4a). Após dois anos no mercado, o Ritonavir começou a apresentar problemas com relação a solubilidade, e através de investigações foi possível constatar o aparecimento de um outro polimorfo (4b). Esse acontecimento fez com que a empresa precisasse retirar o medicamento do mercado até conseguir produzir unicamente o polimorfo de interesse, o que gerou prejuízos financeiro (POLIMORFISMO E FÁRMACOS).

Figura 4- Representa as duas formas polimórficas do fármaco Ritonavir.



Fonte: POLIMORFISMO E FÁRMACOS.

O polimorfismo é definido como a capacidade de algumas substâncias cristalizarem em formas cristalinas diferentes, apresentando mesma composição química, mas diferentes propriedades físicas e químicas. Esse fato acontece geralmente no processo de síntese e purificação da substância, dependendo das condições empregadas, como por exemplo solvente e temperatura usados na etapa de cristalização (STORPIRTIS, 2004).

A etapa de cristalização desempenha um papel importante no controle da forma cristalina e na distribuição dos tamanhos das partículas (BERNARDI, 2013). Porém, muitas vezes, é uma barreira para a realização desses estudos, pois é nesta fase que se deve obter um cristal adequado para a difração de raios X. Desta forma, é fundamental o conhecimento das principais técnicas de cristalização, seus procedimentos e particularidades (tabela 1).

Tabela 1 – Resumo principais técnicas de cristalização descrita com os seus procedimentos e particularidades.

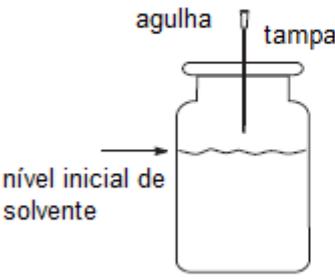
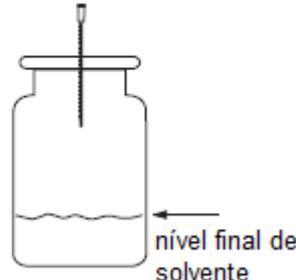
Técnicas de Cristalização	Procedimentos e Particularidades	Fatores que influenciam a forma e o tamanho do cristal
Evaporação lenta	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>INÍCIO DO EXPERIMENTO</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>TÉRMINO DO EXPERIMENTO</p>  </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> • Método mais simples, baseado na evaporação lenta do solvente. • Em um frasco de 10 ml de capacidade solubilizar cerca de 10-20 mg do sólido em menor quantidade possível de solvente de ponto de ebulição não superior a 80° C. • Para garantir que a solução não fique saturada, deve-se adicionar metade da quantidade requerida. 	<p>Volatilidade do solvente</p> <p>Concentração inicial</p> <p>Taxa de evaporação</p> <p>Temperatura</p> <p>Pressão</p> <p>Umidade relativa do ambiente</p>

Tabela 1 – Resumo principais técnicas de cristalização descrita com os seus procedimentos e particularidades (continuação).

Técnicas de Cristalização	Procedimentos e Particularidades	Fatores que influenciam a forma e o tamanho do cristal
	<ul style="list-style-type: none"> • Fechar o frasco com uma tampa ou septo de borracha e introduzir uma agulha no centro da tampa, deixando a ponta quase tocar a superfície do líquido. • Deixar o sistema em repouso e esperar o aparecimento dos cristais. 	
Resfriamento lento	<p style="text-align: center;">AMOSTRA A BAIXA TEMPERATURA</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Utilizada em compostos menos solúveis. • Solventes com PE entre 30 e 90°C. • Preparação de uma solução saturada, • Aquecimento da solução até uma temperatura próxima ao PE do solvente. • Resfriamento lento da solução • Esperar a formação dos cristais 	<p>Solvente</p> <p>Perfil do resfriamento</p> <p>Concentração</p> <p>Mistura</p>

Tabela 1 – Resumo principais técnicas de cristalização descrita com os seus procedimentos e particularidades (continuação).

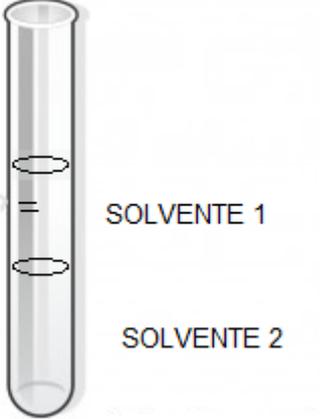
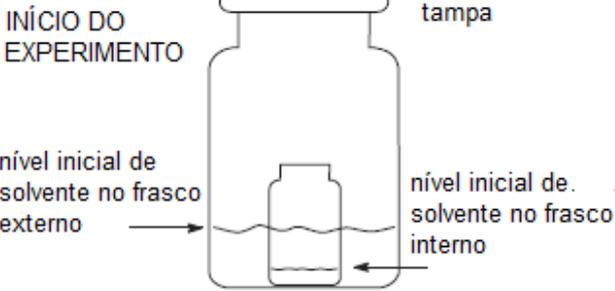
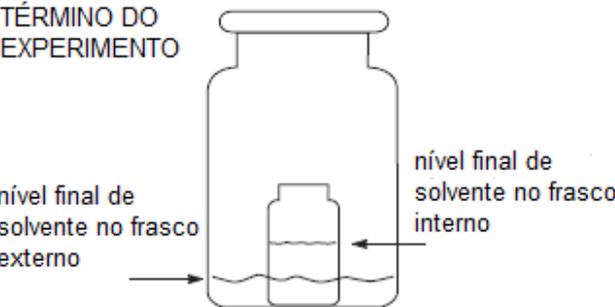
Técnicas de Cristalização	Procedimentos e Particularidades	Fatores que influenciam a forma e o tamanho do cristal
Difusão de solventes	 <ul style="list-style-type: none"> • Aplicada para amostras sensíveis ao ar. • Usam-se dois solventes de densidades diferentes. • Os cristais se formam na interface dos solventes que difundem lentamente. 	Solvente Grau de difusão

Tabela 1 – Resumo principais técnicas de cristalização descrita com os seus procedimentos e particularidades (continuação).

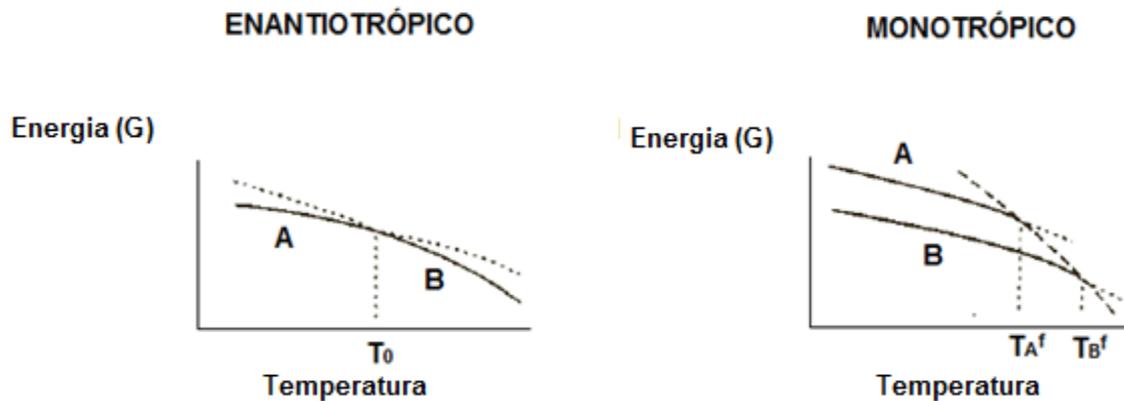
Técnicas de Cristalização	Procedimentos e Particularidades	Fatores que influenciam a forma e o tamanho do cristal
Difusão de vapor	<p data-bbox="483 846 667 909">INÍCIO DO EXPERIMENTO</p>  <p data-bbox="483 992 687 1077">nível inicial de solvente no frasco externo</p> <p data-bbox="890 992 1098 1077">nível inicial de solvente no frasco interno</p> <p data-bbox="906 846 975 875">tampa</p> <hr data-bbox="483 1167 1155 1171"/> <p data-bbox="483 1189 667 1252">TÉRMINO DO EXPERIMENTO</p>  <p data-bbox="483 1368 687 1453">nível final de solvente no frasco externo</p> <p data-bbox="890 1368 1098 1453">nível final de solvente no frasco interno</p> <ul data-bbox="517 1547 1166 1939" style="list-style-type: none"> • Líquidos com polaridades diferentes. • No tubo maior tem-se o solvente com menor polaridade e maior volatilidade. • O vapor do solvente no tubo maior será transferido para o menor tubo. • Ocorre a diminuindo a polaridade e solubilidade da solução. • Proporcionando a formação dos cristais. 	<p data-bbox="1193 1279 1305 1308">Solvente</p> <p data-bbox="1193 1357 1362 1386">Temperatura</p> <p data-bbox="1193 1435 1374 1464">Concentração</p>

Estruturas cristalinas distintas proporcionam diferenças nas propriedades físico-químicas, como: solubilidade, ponto de fusão, densidade, dureza, organização do cristal, propriedades ópticas e elétricas, pressão de vapor, índice de refração, higroscopicidade e estabilidade (AMORIM, 2012; COSTA, 2005). Desta forma, dois polimorfos apresentam estruturas e propriedades distintas como se fossem substâncias com composições químicas diferentes, causando diferenças na dissolução dos mesmos, o que interfere na biodisponibilidade do fármaco (STORPIRTIS, 2004).

Essa característica de que cada polimorfo apresenta estrutura cristalina distintas, proporciona uma diferença na energia potencial destes, acarretando em estabilidades diferentes (BERNARDI, 2013). Dependendo da energia, um polimorfo menos estável pode se transformar em outro mais estável, logo esta capacidade é outro fator importante que também deve ser observado do polimorfismo. Esse processo é conhecido como transição de fases e pode ocorrer durante a fabricação e estocagem do medicamento. Então, além da identificação, caracterização e seleção das formas cristalinas, é importante garantir que ela não se altere até o prazo de validade do medicamento (BRANDÃO, 2013).

Desta forma, o estudo da estabilidade relativa dos polimorfos é muito importante, principalmente para garantir condições adequadas para a manipulação dos produtos farmacêuticos e o armazenamento dos medicamentos. Essa estabilidade pode ser estudada utilizando relações termodinâmicas entre eles. A estabilidade de dois polimorfos está interligada a dois tipos de classes de relações: enantiotrópica e monotrópica. A primeira classe representa a relação entre dois polimorfos que se convertem a uma dada temperatura, enquanto que na segunda classe, a temperatura é mais específica, ou seja, eles só se convertem em temperaturas superiores a de fusão (YU et. Al., 1998). Em geral, a relação termodinâmica entre dois polimorfos pode ser representada por um diagrama relacionando a energia livre de Gibbs com a temperatura (figura 5) (GIRON, 2001).

Figura 5- Representa o diagrama da energia livre de GIBBS no caso enantiotrópico e monotrópico.

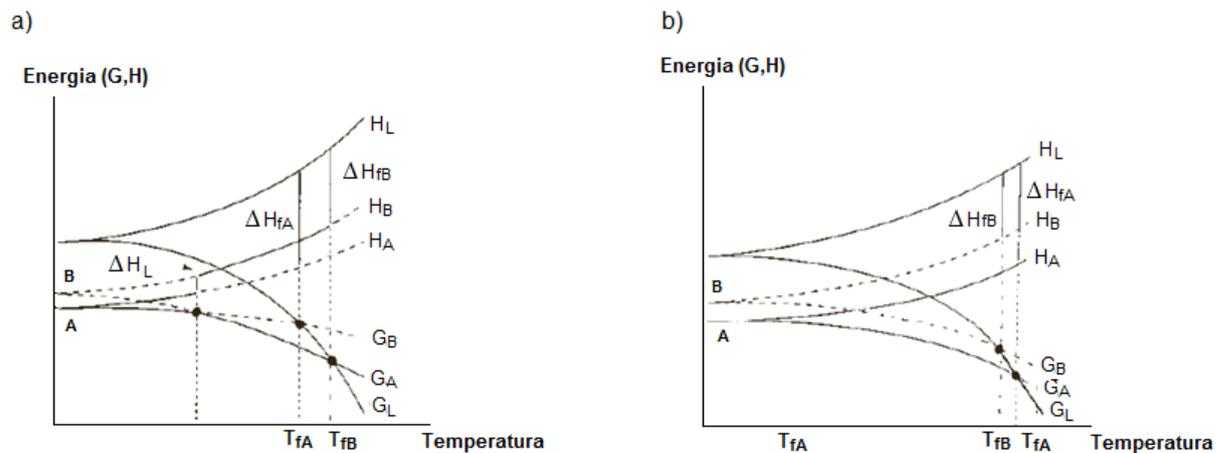


Fonte: GIRON, 2001.

No primeiro diagrama (fase enantiotrópica) os dois polimorfos se interconvertem reversivelmente a uma temperatura menor que a de fusão. Observe-se que o *polimorfo A* predomina abaixo de T_0 caracterizando-o como a forma mais estável, ou seja, a de menor energia. Enquanto acima de T_0 o *polimorfo B* é mais estável. No segundo diagrama (fase monotrópica) a transição ocorre quando o polimorfo A atinge a temperatura de fusão, assim abaixo de $T_f(A)$ o polimorfo A é mais estável e acima de $T_f(A)$ é o polimorfo B. (GIRON, 2001)

Além do diagrama acima, pode ser feito outro diagrama mostrando a energia livre de Gibbs e a entalpia de fusão em função da temperatura (figura 6). O primeiro diagrama representa a fase enantiotrópica e o segundo a fase monotrópica. Observe-se que a principal diferença está nos valores da entalpia de fusão das duas fases (GIRON, 2001). No primeiro diagrama a entalpia de fusão do polimorfo A é menor que do que o polimorfo B, e no segundo tem-se o contrário. Isto acontece porque na fase enantiotrópica a transição acontece antes da fusão, assim o polimorfo B passa a ser o mais estável, ou seja, maior entalpia de fusão. E na fase monotrópica a transição acontece na fusão, então a temperatura de fusão o polimorfo A é mais estável, ou seja, com maior entalpia de fusão.

Figura 6 - Diagrama representando a energia de Gibbs e a entalpia de fusão em função da temperatura. A) Forma enantiométrica. B) Forma monotrópica.

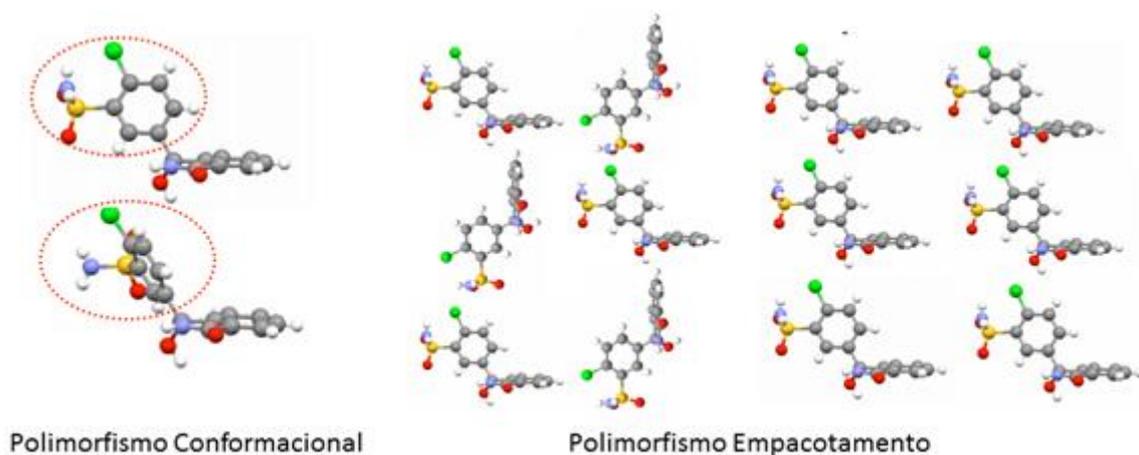


Fonte: GIRON, 2001.

O conhecimento da temperatura de transição de dois polimorfos – principalmente na fase enantiotrópica - é muito importante, pois deve-se criar condições adequadas nas etapas de formulação e armazenagem do fármaco para que não ocorra a transição dos polimorfos, mantendo apenas o polimorfo de interesse.

O polimorfismo cristalino pode ser classificado em polimorfismo conformacional e/ou empacotamento – o primeiro acontece quando as estruturas cristalinas possuem moléculas com conformações diferentes (figura 7a); enquanto o segundo acontece quando as moléculas estão empacotadas de formas diferentes dentro da cela unitária (figura 7b).

Figura 7- Representações dos tipos de polimorfismo. 7a- Polimorfismo Conformacional. 7b- Polimorfismo Empacotamento.



Fonte: Adaptado de JAVIER, 2014.

Independente do tipo de polimorfismo, a distribuição das cargas, a rede de energia e de entropia não são as mesmas, o que acarreta em diferenças significativas nas propriedades físico-químicas. Estas propriedades são bastante importantes na produção de fármacos por influenciarem na biodisponibilidade, estabilidade química e física e por ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica (VIPAGUNTA et al, 2001).

Desta forma, é imprescindível quantificar e controlar o polimorfismo em todas as etapas da preparação de um fármaco, desde a síntese da substância ativa até a estocagem do mesmo nas prateleiras (BRANDÃO, 2013). Assim, várias técnicas analíticas são utilizadas para identificar os polimorfos e analisar suas propriedades físicas e químicas.

2.3 Técnicas de caracterização e identificação de polimorfismo

As principais técnicas para a análise de polimorfismo são:

- Espectroscopia (Ressonância Magnética Nuclear, Raman, Infravermelho)
- Microscopia (óptica e eletrônica)
- Técnicas termais
- Cristalografia

Porém as técnicas utilizadas neste trabalho serão detalhadas a seguir.

2.3.1 Espectroscopia

O fator principal que diferencia a espectroscopia das técnicas de difração é a capacidade de se trabalhar com amostras amorfas, sem estruturas ordenadas, logo, a etapa que forma cristais não precisa ser realizada (SAURABH et al, 2011).

A espectroscopia analisa a interação de uma amostra com a radiação eletromagnética – esta explora os níveis de energia (eletrônico, vibracional e rotacional) de átomos e moléculas. (SAURABH et al, 2011). Os espectros vibracionais de amostras líquidas e gasosas se comportam de forma diferente quando comparados a um material sólido, particularmente cristalino. Enquanto nos estados líquido e

gasoso são importantes os níveis de energia vibracionais das moléculas individuais, em materiais cristalinos são significativos em toda rede cristalina (ARAÚJO, 2009).

As técnicas de espectroscopia (Raman, IV, ressonância magnética) são utilizadas na identificação da substância através das bandas de vibração molecular – características de grupamentos químicos – e na determinação do aspecto estrutural dos compostos (BERNARDI, 2013). As diferenças cristalinas podem afetar as vibrações moleculares ou o ambiente químico do núcleo, tendo em vista que a primeira pode ser avaliada utilizando Espectroscopia Raman ou IV e a segunda através da Ressonância Magnética Nuclear (SIBAJA, 2012).

A Espectroscopia Raman e IV são técnicas analíticas que proporcionam informações da conformação estrutural e molecular das amostras no estado sólido, a partir das vibrações dos átomos (LIMBERGER, 2011). Quando estruturas cristalinas são submetidas à Espectroscopia Raman, são determinadas informações do movimento de translação e rotação de uma molécula inteira na rede cristalina. Essas vibrações ocorrem na faixa de $400 - 10 \text{ cm}^{-1}$ e são também ativas no infravermelho. Contudo, o desenho do espectrofotômetro Raman permite melhor seu estudo, fazendo com que esta técnica seja apropriada para estudos no estado sólido (SIBAJA, 2012).

2.3.2 Cristalografia

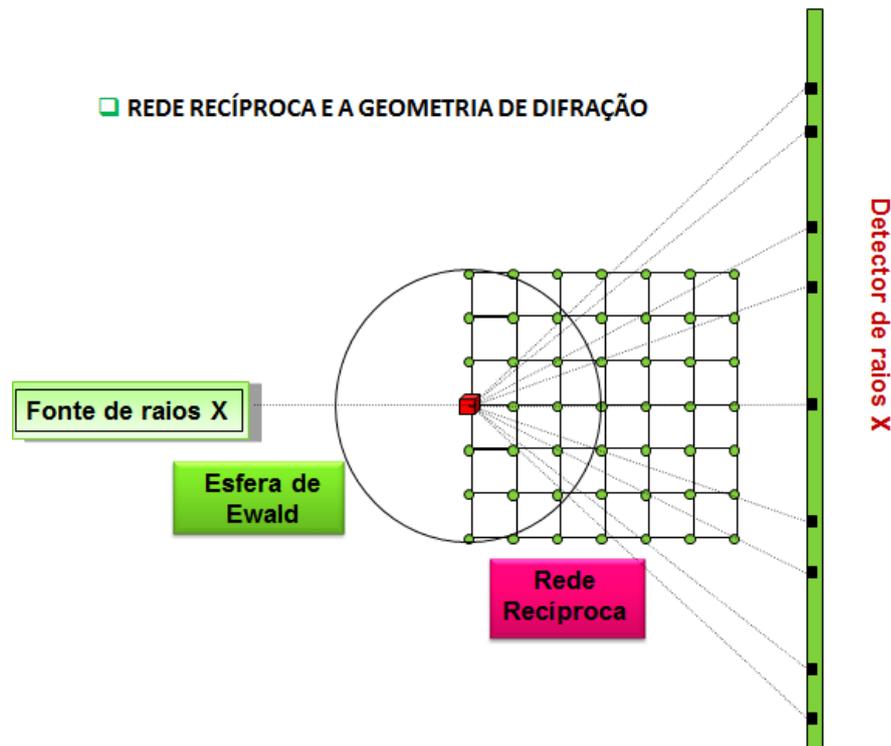
Dependendo das informações desejadas, a cristalografia de raios X utiliza a difração de raios X em amostras tanto na forma de monocristais como também naquelas que apresentam aspecto de um pó (YU et al, 1998).

2.3.2.1 Difração raios X em pó

Na impossibilidade de se ter amostras monocristalinas, utiliza-se então da difração de raios X em amostras com aspecto de pó, visando determinar a cristalinidade e diferenciação de polimorfos (MARTINS, 2013). Parte dos raios X incidente será absorvida ou não sofrerá mudança de direção. A parte difratada é registrada num detector e constitui o padrão de difração da amostra em estudo. Este modelo de difração é único, ou seja, é específico de cada amostra e assume a forma de picos característicos. A posição e intensidade de tais picos revelam a natureza cristalina e, em muitos casos, a identificação da amostra em estudo.

Quando certas condições - que serão mostradas posteriormente - são satisfeitas, ocorre o processo de difração dos raios X pela amostra em estudo. Os raios difratados são registrados num detector e constituirão um padrão de difração que é característico de cada estrutura cristalina em estudo. (COSTA, 2005; LIMBERGER, 2011). A figura 8 mostra um modelo esquemático da difração.

Figura 8 – Representa um modelo esquemático da difração.



Esta técnica possui uma relação linear entre a intensidade dos picos de identificação da estrutura cristalina e sua concentração, o que torna possível a quantificação de diferentes polimorfos e permite, assim, a análise da estabilidade dos fármacos (LIMBERGER, 2011).

2.3.2.2 Difração de raios X por monocristais

A difração de raios X de monocristal é a técnica que fornece a melhor evidência estrutural para o polimorfismo. A partir de um único cristal obtêm-se informações estruturais bastantes precisas, tais como parâmetros da cela unitária, densidade, desordem do cristal, conformação molecular, empacotamento cristalino e interações intra e intermoleculares (YU, 1998). Esta técnica foi utilizada neste trabalho e, por tal

razão, conceitos básicos envolvidos com a mesma serão descritas e detalhados no próximo capítulo.

2.3.3 Modelagem molecular

A Modelagem Molecular é uma ferramenta utilizada para propor estruturas químicas. Esta é dividida em duas aproximações, que são: aproximação clássica e aproximação quântica. A primeira inclui os métodos da mecânica molecular e da dinâmica molecular, e a segunda inclui os métodos *ab initio* e *semi-empíricos*. A escolha dessas aproximações depende das propriedades que se deseja avaliar.

O método utilizado neste trabalho foi o *semi-empírico*, que é um tipo de mecânica molecular para cálculos que utiliza parâmetros derivados de experimentos para simplificar o processo de cálculo. Dentro do *semi-empírico* existem diversos métodos, um dos mais utilizados é o AM1, onde é possível calcular propriedades eletrônicas, otimização de geometria e energia total.

As propriedades físico-químicas calculadas foram: energia de hidratação, coeficiente de partição, refratividade e polarizabilidade.

- Energia de hidratação- Consiste na capacidade da molécula absorver ou liberar energia, quando em contato com solvente aquoso e interfere no transporte e na distribuição do fármaco.
- Logaritmo do coeficiente de partição (Log P) - É um parâmetro de solubilidades, que indica a razão entre a lipossolubilidade e hidrossolubilidade. De tal forma que:

$\text{Log P} = 0$, $P = 1$. Indica que este composto é lipossolúvel e hidrossolúvel na mesma proporção.

$\text{Log P} < 0$, $P < 1$. Indica que o composto é mais hidrossolúvel.

$\text{Log P} > 0$, $P > 1$. Indica que o composto é mais lipossolúvel

- Refratividade molar- parâmetro físico-químico dependente da estrutura do composto químico. Esta propriedade está relacionada com o efeito estérico e

como ele influencia na interação fármaco-receptor, de tal forma que, quanto mais positivo for o valor da refratividade molar, maior será o efeito estérico e, conseqüentemente, menor interação fármaco-receptor.

- Polarizabilidade- É a medida da facilidade relativa da distorção da nuvem eletrônica de um sistema quando exposto a um campo elétrico externo e como influencia na interação fármaco-receptor. De tal forma que, quanto maior o número de elétrons numa molécula, mais polarizável ela será, ou seja, maior sua tendência na interação com outras moléculas.
- Energia orbitais moleculares HOMO e LUMO - Que medem, respectivamente, a capacidade doadora e receptora de elétrons. A diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO é chamada *gap* e é um importante indicador de estabilidade molecular. Onde, menor valor de *gap*, mais reativa, ou seja, menos estabilidade.

2.4 Cristal

É um sólido que apresenta os seus constituintes ordenados internamente de uma maneira periódica tridimensional. Dessa forma, pode ser representado por uma rede tridimensional que, no caso, recebe o nome de retículo cristalino. Tal retículo – figura 9 – pode ser visto como constituído de uma unidade menor que se repete nas três dimensões. Esta unidade menor – figura 10 - é denominada, na literatura específica, **cela unitária** (BRANDÃO, 2013).

Figura 9- Representação de um reticulo cristalino.

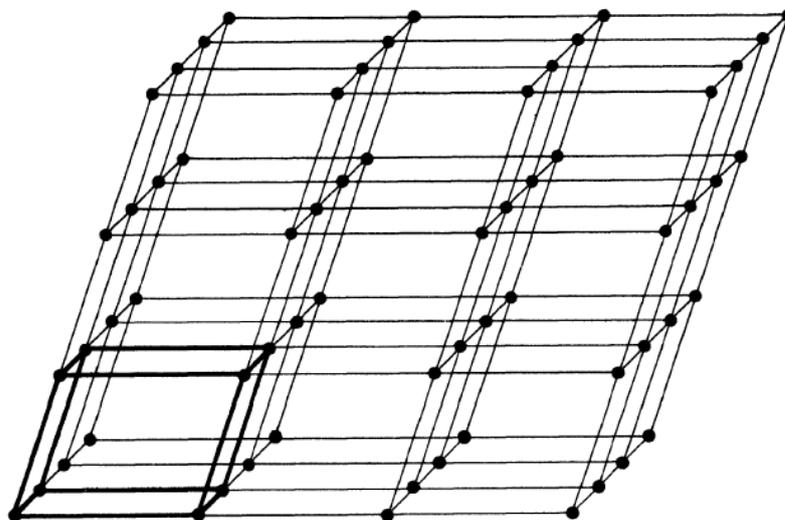
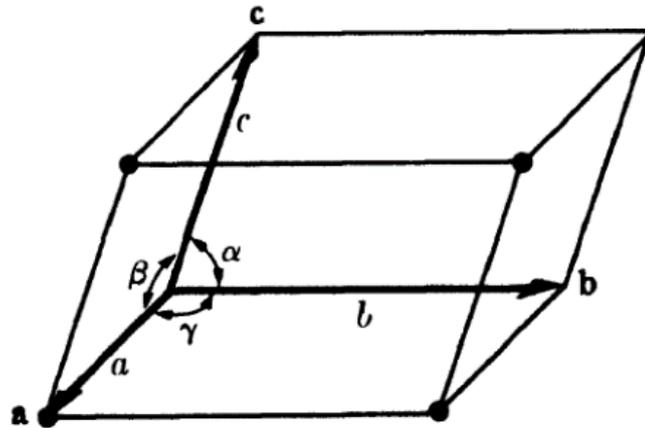


Figura 10- Representação de uma cela unitária com seus parâmetros angulares e lineares.

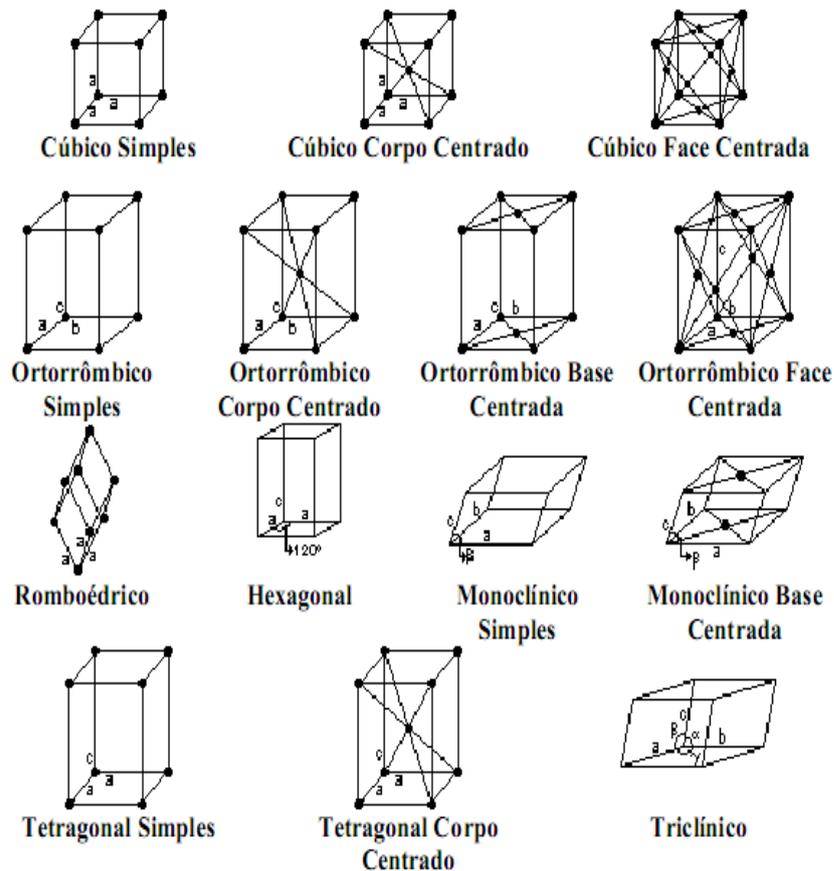


Fonte: CULLITY, 2000.

A cela unitária é caracterizada por três parâmetros lineares (a , b , c) e três parâmetros angulares (α , β e γ). Sete possibilidades - denominadas **sistemas cristalinos**- são obtidas através das variações nos parâmetros mencionados. Vale ressaltar que os sistemas cristalinos também diferem em seu conteúdo. Quando a cela unitária possui pontos apenas nos nós é denominado de primitiva (**P**), enquanto a que apresenta pontos também em pares de faces opostas é chamada de **A**, **B** ou **C**, conforme o par de faces centradas sejam as que interceptam o eixo x , y ou z , respectivamente. Se a cela apresentar ponto no seu interior ela é dita de corpo centrada e é representada pela letra **I**. Pontos presentes, simultaneamente, em todas as faces da cela caracterizam uma cela unitária denominada **F**.

A combinação de sistemas cristalinos com conteúdo de cela unitária fornece quatorze possibilidades chamada **Reticulo de Bravais**, que é representado na figura 11 e é resumido na tabela 2.

Figura 11- Representação dos quatorze retículos de Bravais.



Fonte: CULLITY, 2000.

Tabela 2- Retículos de Bravais.

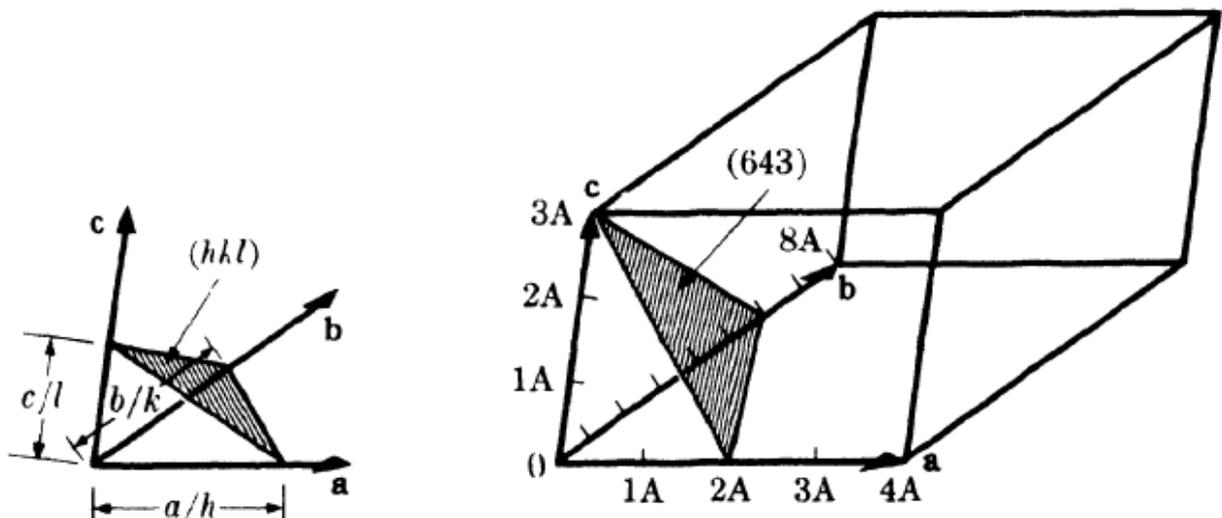
Sistema Cristalino	Parâmetros Lineares	Parâmetros Angulares	Tipos de Rede
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, I, F
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, I
Ortorrômbo	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, I, C, F
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = 90 \neq \gamma$	P, C
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	P
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	R
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	P

Fonte: CULLITY, 2000.

2.5 Índices de Miller

Na determinação estrutural via difração de raios X, os dados experimentais consistem em intensidades de tais raios em determinadas direções. Dessa forma, deve-se conhecer as orientações de um conjunto de planos em relação à cela unitária do cristal em estudo. O posicionamento de tais planos é feito através de um conjunto de números inteiros - h, k, l – conhecidos, na literatura específica, como **índices de Miller**. Cada plano é, então, identificado por esses três números que são obtidos através dos inversos dos interceptos que um determinado plano faz com os três eixos da cela unitária, multiplicado pelo comprimento desses mesmos eixos, conforme ilustrado na figura 12, no qual mostra como determinar os índices de Miller de um plano dentro da cela unitária. Observa-se que no eixo a (comprimento $4A$), b (comprimento $8A$) e c (comprimento $3A$), o plano intercepta nas posições $2A$, $6A$ e $3A$, respectivamente. Desta forma, os interceptos fracionários são representados por $1/2$, $3/4$ e 1 , seus inversos são, respectivamente, 2 , $4/3$ e 1 . Como os índices de Miller devem ser representados por números inteiros, esses inversos dos interceptos fracionários devem ser multiplicado por 3 , proporcionando os índices de Miller $(6, 4, 3)$ (CULLITY, 2000).

Figura 12- plano designado pelos índices de Miller.



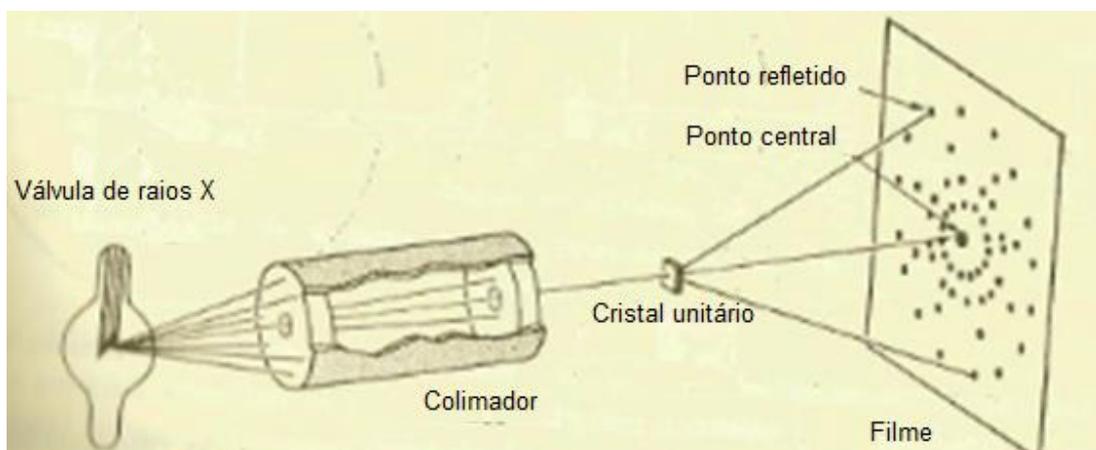
Fonte: CULLITY, 2000.

2.6 Raios X e difração

A radiação conhecida como raios X foi descoberta pelo cientista W. K. Röntgen em 1895, através de estudos com raios catódicos (MARTINS, 1998). Porém, foi apenas em 1912, com os experimentos desenvolvidos pelo físico alemão Max Von Laue, que essa radiação ficou caracterizada, uma vez que persistia uma dúvida no sentido de não saber se estava lidando com partículas ou radiação. Este tipo de radiação tem comprimento de onda compreendido entre 0.1 e 100 Å, correspondente a mesma ordem de grandeza dos parâmetros de redes das estruturas cristalinas (PECHARSKY, 2005).

Laue propôs que os cristais eram formados por átomos regularmente espaçados e que os raios X eram ondas eletromagnéticas (PADILHA, 2007). Desta forma, para que a comprovação da hipótese proposta por Laue fosse possível, quando uma radiação com comprimento de onda da mesma ordem de grandeza do espaçamento anteriormente mencionado incidisse sobre o material, deveria ser observado o fenômeno de difração. Foi em 21 de abril de 1912 que Laue realizou o experimento (Figura 13) que concretizou sua teoria e causou um grande impacto na ciência da época, pois não só caracterizou os raios X, como também revelou a ordem interna que, até então, se suspeitava que os cristais deveriam apresentar. O experimento consistiu, basicamente, na incidência de um feixe de raios X em um cristal de sulfato de cobre e o resultado do fenômeno de difração foi registrado em uma chapa fotográfica (PADILHA, 2007).

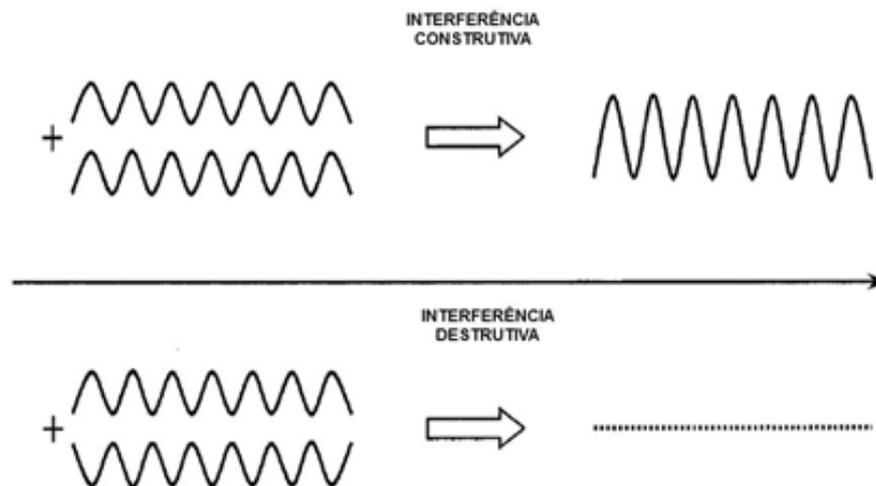
Figura 13 – Experimento de Laue.



Fonte: CASTELLAN, 1973.

Quando um feixe de raios X atinge um arranjo ordenado tridimensionalmente, os elétrons desse arranjo absorvem parte dessa energia e atuam como fontes para novas frentes de onda, espalhando essa energia com mesma frequência e comprimento de onda. Algumas dessas ondas, para determinadas direções, estarão fora de fases - interferência destrutiva - enquanto outro conjunto delas estarão em fases - interferência construtiva - (figura 14) e serão registradas num detector. Este fato, de uma forma bem resumida, consiste no fenômeno da difração dos raios X pela amostra em estudo (KLEIN; DUTROW; 2008).

Figura 14 - Representação da interferência construtiva e destrutiva.



Fonte: PECHARSKY, 2005.

2.6.1 Equação de Bragg.

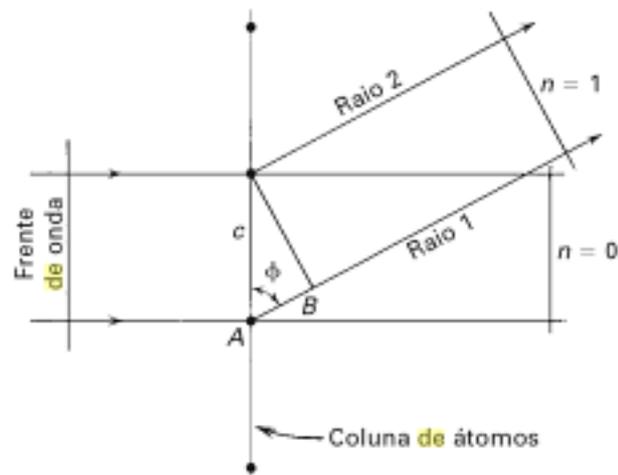
Para que ocorra a difração a interferência deve ser construtiva, ou seja, as ondas devem estar em fase. Desta forma, é necessário saber quais condições devem ser estabelecidas para que as ondas estejam em fase. A figura 15 mostra que os raios 1 e 2 só estarão em fase quando a distância AB for um número inteiro de comprimentos de onda, ou seja, a distância AB tem que ser um múltiplo de λ (KLEIN; DUTROW; 2008).

Assim,

$$AB = n \lambda = c \cos \vartheta \quad (1)$$

Onde, n representa números inteiros (1, 2, ...)

Figura 15- Condições para difração de raios X a partir de um conjunto de átomos equiespaçados.



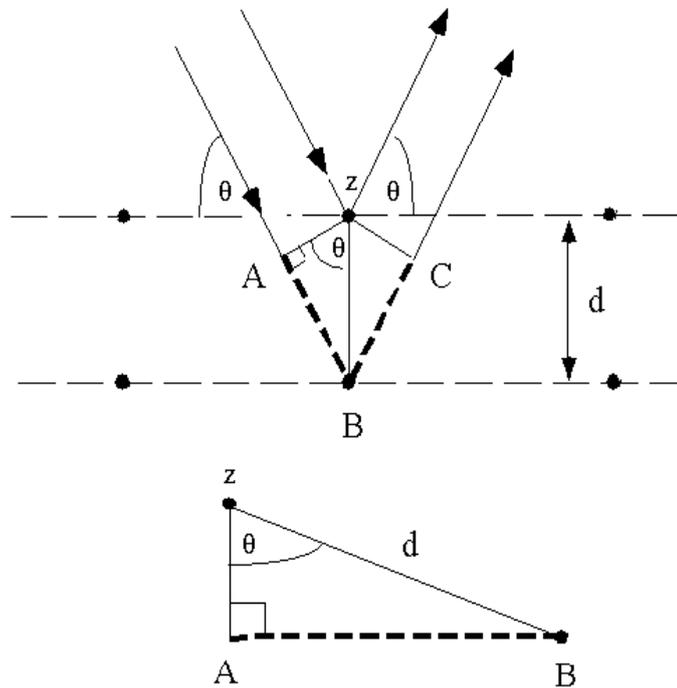
William Bragg (pai) e Lawrence Bragg (filho) consideraram o fenômeno da difração como semelhante ao processo da reflexão da luz e, dessa forma, estabeleceram uma equação simples – conhecida como lei de Bragg da difração – que estabelece uma relação entre o ângulo de difração, comprimento de onda e espaçamento interplanar numa dada direção hkl . A difração ocorre quando esta lei é verificada (GONÇALVES, 2010).

Como já mencionado, a *lei de Bragg* pode ser explicada e visualizada a partir do princípio de reflexão dos raios X nos planos cristalográficos. Todos os planos paralelos estão igualmente espaçados (d) e, desta forma, a difração só ocorre a um ângulo específico, que pode ser determinado pela lei de Bragg. A figura 16 representa a geometria usada para deduzir a lei de Bragg. Os raios dos feixes incidentes estão sempre em fase até o momento em que o feixe superior bate no átomo z e o segundo feixe continua até o átomo localizado em B. A diferença entre os caminhos dos dois raios pode ser representada por $AB + BC$ e para que estes raios permaneçam em fase, essa diferença de caminho deverá ser múltiplo do comprimento de onda (λ).

Assim,

$$AB + BC = n \lambda \quad (2)$$

Figura 16 – Geometria usada para definir a lei de Bragg.



Observa-se que dois raios X incidem nos seus respectivos planos com ângulo θ com a horizontal e através das propriedades de trigonometria é possível obter uma relação entre d , θ e a distância $AB+CB$.

Utilizando a relação:

$$\text{sen} = \frac{\text{cateto oposto}}{\text{hipotenusa}}$$

Tem-se:

$$\text{sen}\theta = \frac{AB}{d}$$

Assim,

$$AB = d \text{ sen}\theta$$

$$\text{sen}\theta = \frac{BC}{d}$$

Assim,

$$BC = d \text{ sen}\theta$$

(3)

Como, $AB + BC = n \lambda$

Onde, $AB = BC$

\therefore

$$2AB = n \lambda \quad (4)$$

Substituindo a eq. 4 na eq. 5, tem-se:

$$2d \operatorname{sen}\theta = n \lambda$$

Esta equação é conhecida como lei de Bragg e pode ser representada por:

$$2d_{hkl} \operatorname{sen}\theta_{hkl} = n \lambda \quad (5)$$

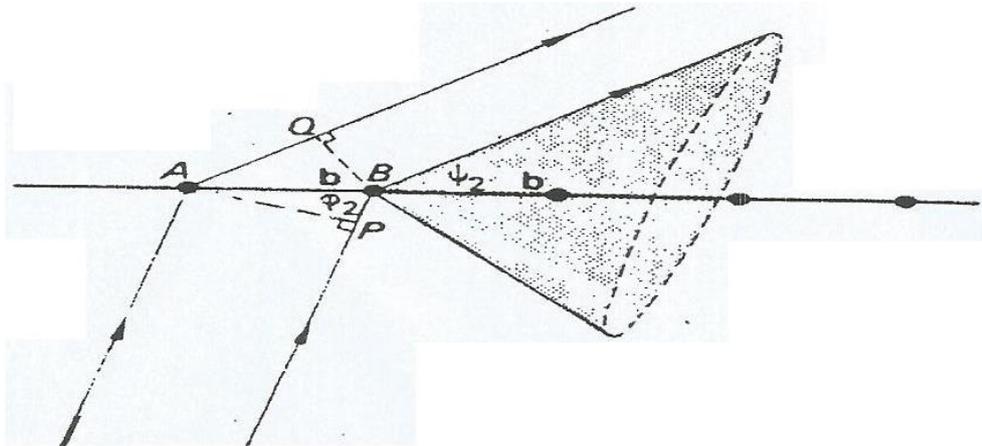
Onde $h k l$ corresponde a direção utilizada.

O fenômeno de difração de raios x por um cristal foi interpretado por Von Laue da seguinte maneira:

Considerando uma série de centros difratantes com espaçamento b como indica a figura 17. Observa-se que ao incidir os raios x com um ângulo φ_2 , estes se dispersam com um ângulo ψ_2 . A diferença de caminho entre os raios dispersados por pontos vizinhos é dado por:

$$\delta_2 = AQ - BP \quad \text{ou} \quad \delta_2 = b (\cos \psi_2 - \cos \varphi_2) \quad (6)$$

Figura 17 – Difração por um arranjo linear de centros difratantes.

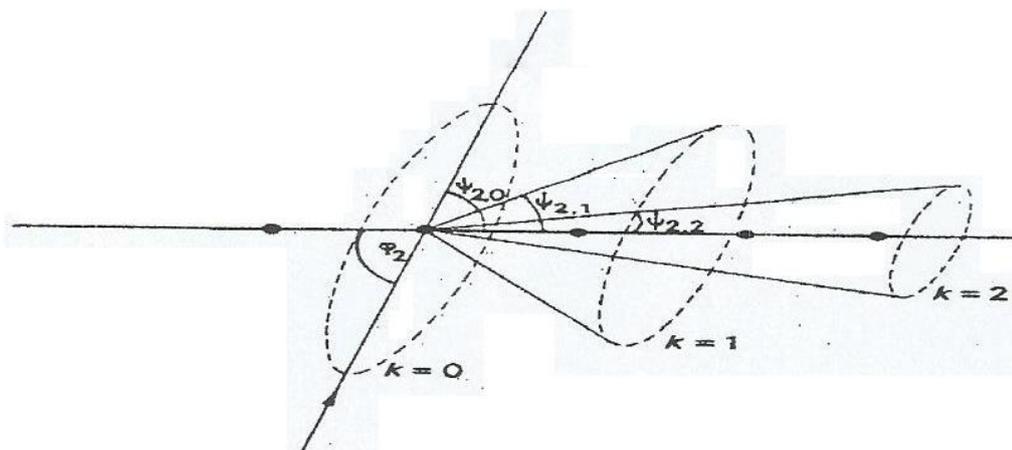


Para que exista uma interferência construtiva, a diferença de caminho δ_2 deve ser um número inteiro de comprimento de onda, logo, podemos escrever:

$$b(\cos \psi_2 - \cos \varphi_2) = k\lambda \quad (7)$$

A equação anterior é satisfeita por geradores de um cone que é coaxial com a linha de centros dispersores e com ângulo semi-vertical ψ_2 . Portanto, para uma série de valores φ_2 , existirão um conjunto de cones, cada um dos quais correspondente a uma ordem de difração k e um ângulo semi-vertical ψ_{2k} (figura 18).

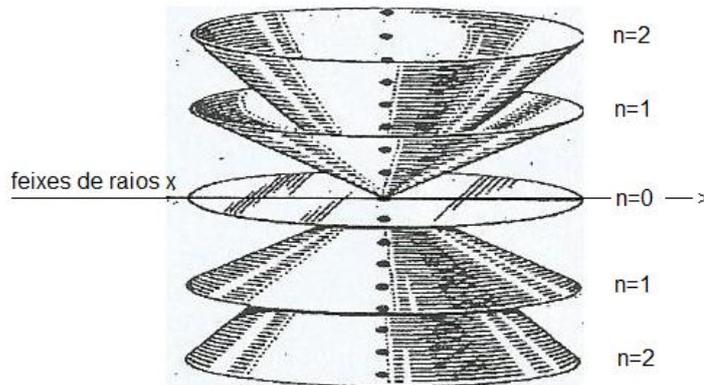
Figura 18 – Cones de difração de distintas ordens de um arranjo linear de centros difratantes.



Devido ao fato dos feixes espalhados estarem também em fase no mesmo ângulo ψ , mas do outro lado do feixe incidente, então haverá um outro cone similar,

porém invertido, em relação ao primeiro (figura 19). Quando n assumir o valor zero, o cone transforma-se num círculo que contém o feixe incidente. A figura ilustra o conjunto de cones gerados para diversos valores de n .

Figura 19 – Conjunto de cones mostrando a direção de difração.



Entretanto, num retículo tridimensional existem três direções para os eixos, cada uma com sua periodicidade característica de pontos espalhadores e sua capacidade de gerar sua série de cones alinhados. Dessa forma, a geometria de difração a partir de uma estrutura pode ser representada por três equações independentes conhecidas como *equações de Laue* (equação 8).

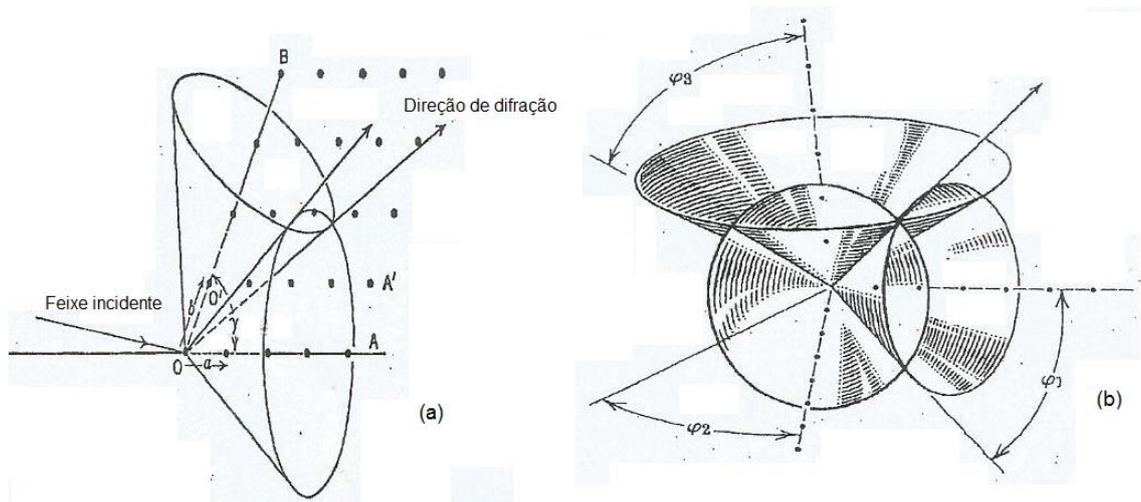
$$a(\cos \psi_1 - \cos \varphi_1) = h\lambda$$

$$b(\cos \psi_2 - \cos \varphi_2) = k\lambda$$

$$c(\cos \psi_3 - \cos \varphi_3) = l\lambda \quad (8)$$

Quando duas destas equações se satisfazem simultaneamente (dois cones se interceptam), e se produz o espectro hk proveniente de um arranjo bidimensional dispersando em fase, figura, e quando os três cones se interceptam, um arranjo tridimensional dispersa em fase produzindo o espectro hkl , figura 20.

Figura 20 – Cones de difração para duas e três linhas de centros espalhadores não coplanares, interceptando numa linha em comum.



2.6.2 Interação dos raios X com um átomo.

Quando um feixe de raios X incide sobre um átomo os elétrons, por serem muito mais leves que o núcleo do átomo, constituirão unidades espalhadoras dessa radiação, ou seja, o espalhamento do átomo é decorrente do espalhamento de todos os seus elétrons. Se um elétron tem o poder de espalhamento designado por x , então o poder de espalhamento de um determinado átomo com Z elétrons, seria Zx ? Isso só seria verdadeiro se todos os elétrons tivessem posicionados na mesma direção do feixe de raios X incidente. Na verdade, o poder de espalhamento de um átomo – **fator de espalhamento atômico** – depende do número de elétrons do átomo em questão, da própria radiação incidente, do ângulo de difração e da amplitude de vibração deste átomo. A equação 9 relaciona as grandezas aqui mencionadas (DELATORRE; JUNIOR, 2001).

$$f = f_0 e^{-B \frac{\sin^2 \theta}{\lambda^2}} \quad (9)$$

onde f_0 corresponde ao fator de espalhamento do átomo estacionário, B é fator de temperatura global, λ é o comprimento de onda da radiação incidente e θ é o ângulo de incidência da radiação.

2.6.3 Interação dos raios X com um cristal

Se para um determinado átomo as unidades espalhadoras são os elétrons, para uma determinada substância melhor seria considerar os seus elementos constituintes como unidades espalhadoras, e, da mesma forma que os elétrons, o arranjo desses átomos também influenciará no poder de espalhamento.

Cada átomo que compõe a cela unitária espalha os raios X com eficiência diferente, o que proporciona a formação de ondas com amplitudes diferentes e o fato de possuírem posições diferentes, dentro da cela unitária, faz com que as ondas difratadas defiram também em fase. Desta forma, a grandeza que mede o espalhamento de um conjunto de átomo é chamada de *Fator de Estrutura* (equação 10) e é definida como a soma da contribuição do *fator de espalhamento atômico* de cada átomo em um determinado plano cristalino (DELATORRE; JUNIOR, 2001).

$$F_{hkl} = \sum_1^N f_N e^{2\pi i(hu_N + kv_N + lw_N)} \quad (10)$$

onde F_{hkl} corresponde ao fator de estrutura, N é o número de átomos na cela unitária, hkl define uma direção, f_N é o fator de espalhamento atômico e u, v, w são as coordenadas fracionárias, ou seja, as coordenadas atômicas x, y, z em função dos parâmetros lineares da cela unitária.

2.7 Densidade eletrônica

Como já foi mencionado anteriormente, o espalhamento da radiação por um átomo depende do arranjo dos seus elétrons, e o espalhamento por um conjunto de átomo depende do arranjo desses átomos. Desta forma, pode-se perceber que a difração de um dado sistema depende da posição dos seus constituintes, gerando um modelo específico de difração. Em outras palavras, torna-se possível prever a distribuições dos átomos dentro da cela unitária a partir dos feixes difratados.

As posições dos átomos estão associadas diretamente as regiões de densidade eletrônica relativamente alta e a função que representa a densidade eletrônica de um cristal é contínua e periódica (característica do estado cristalino) e pode ser expressa através das séries de Fourier mostrada na equação 11.

$$\rho_{(wuv)} = \frac{1}{V} \sum_{h \rightarrow -\infty}^{+\infty} \sum_{h \rightarrow -\infty}^{+\infty} \sum_{h \rightarrow -\infty}^{+\infty} F_{hkl} e^{i\phi_{hkl}} e^{2\pi i(hu_N + kv_N + lw_N)} \quad (11)$$

Onde ρ corresponde a densidade eletrônica, V é o volume da cela unitária, $u v w$ são as coordenadas fracionárias, F_{hkl} é o fator de estrutura, hkl direção do feixe difratado e ϕ é a fase da onda difratada.

Com as séries de Fourier pode-se resolver estruturas cristalinas utilizando os dados experimentais (as intensidades dos feixes difratados pelos átomos) isso é possível porque existe uma relação entre essas intensidades e o fator de estrutura ($I \propto F^2$).

Com essas equações é possível construir um mapa de densidade eletrônica e identificar as posições dos átomos dentro da cela unitária e, assim, propor uma estrutura molecular e cristalina. Porém, algumas vezes, somente parte da estrutura é obtida e a partir do fragmento conhecido pode-se determinar o restante da estrutura utilizando a síntese de *Fourier diferença* ($\Delta \rho$) - que consiste no cálculo da densidade eletrônica usando o módulo das diferenças entre os fatores de estrutura observados e calculados, representada na equação 12 (FERNANDES, 2010).

$$\Delta \rho = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l (|F_o| - |F_c|) e^{i\phi_c} e^{2\pi i(hu_N + kv_N + lw_N)} \quad (12)$$

Onde, $\Delta \rho$ é a diferença entre a densidade eletrônica real e a calculada com o fragmento conhecido, V é o volume da cela unitária, $|F_o|$ é o módulo do fator de estrutura observado, $|F_c|$ é o módulo do fator de estrutura calculado e ϕ_c corresponde à fase do fator de estrutura calculado a partir dos fragmentos conhecidos.

O modelo molecular proposto deve ter coerência química e deve ser o mais próximo do modelo real, desta forma, existe uma grandeza utilizada para fazer essa avaliação. Esta é conhecida por índice de discordância (R), e que pode ser calculado a partir do quantitativo total desviado entre o $\sum |F_o|$ e o $\sum |F_c|$, representada na equação 13.

$$R = \frac{\sum(K|F_o| - \sum|F_c|)}{\sum K|F_o|} \quad (13)$$

em que K corresponde ao fator de escala.

Depois de obtido o modelo molecular adequado, inicia-se os cálculos das grandezas de interesse, que são: distâncias e ângulos entre os átomos, ângulos de torção para verificar a planaridade da molécula. Também serão analisadas a conformação molecular e a estrutura cristalina, bem como as interações intermoleculares.

2.8 O problema da fase

A determinação da estrutura cristalina a partir da análise do mapa de densidade eletrônica, obtida através de uma série de Fourier, apresenta um problema relacionado com as fases dos feixes difratados. Como foi mencionada anteriormente, a intensidade dos feixes difratados é proporcional ao quadrado do fator de estrutura, assim:

$$I \propto |F|^2 \quad (14)$$

O fator de estrutura é uma grandeza complexa e pode ser representada por:

$$F = A e^{i\phi} \quad (15)$$

em que A é a amplitude e ϕ corresponde a fase. O módulo do fator de estrutura ao quadrado pode ser obtido multiplicando F por seu conjugado. Assim:

$$|F|^2 = A e^{i\phi} \cdot A e^{-i\phi} = A^2 \quad (16)$$

Sabe-se que os dados experimentais obtidos por difração de raios X por um cristal se baseia na medida das intensidades dos feixes difratados em várias direções. Porém, a equação 14 mostra que todas as informações sobre a fase é perdida, ou seja, é impossível determinar qualquer estrutura cristalina a partir dos dados experimentais, já que não é possível a construção do mapa de densidade eletrônica.

Este fato mencionado é conhecido como *problema da fase* e é um obstáculo para a determinação da estrutura cristalina utilizando a difração de raios X e, entretanto, existem métodos que podem contornar esse problema. Um dos mais utilizados é conhecido como *Métodos Diretos* e consiste na determinação de fases através da comparação das grandezas dos fatores de estrutura observado. Este método consiste, basicamente, em submeter os dados experimentais a uma sequência de operações matemáticas, que, ao serem interpretadas fornecem informações sobre as fases.

Depois de resolvido o *problema da fase*, é possível determinar a estrutura molecular e cristalina do composto em estudo. A difração de raios X é a técnica mais importante na identificação e caracterização de polimorfos, já que fornece informações sobre a modificação cristalina, o que é essencial para o polimorfismo.

Com a difração de raios X por monocristais, é possível a análise de diversas grandezas e propriedades do composto em estudo - distâncias de ligações, ângulos entre os átomos, planaridade da molécula, conformação molecular, empacotamento cristalino e interações intermoleculares - que são importantes na caracterização e identificação de polimorfos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

- O composto em estudo neste trabalho é um derivado diidroisoxazol e foi sintetizado pelo Núcleo de Química de Heterociclos –NUQUIMHE, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).
- Solventes: metanol, acetato de etila, hexano, clorofórmio e acetona.

3.2 Métodos

Para a determinação e identificação dos possíveis polimorfos foram utilizadas as técnicas de difração de raios X de monocristais, espectroscopia Raman e o cálculo de propriedades físico-químicas e a análise dos orbitais moleculares.

3.2.1 Difração de raios X de monocristais

3.2.1.1 Recristalização

A recristalização foi realizada pelo método de evaporação lenta do solvente (figura 21). Inicialmente a amostra foi solubilizada, separadamente, em solventes diferentes - metanol, hexano, acetona, acetato de etila e clorofórmio -, entretanto só foram obtidos cristais adequados quando dissolvidos em metanol e acetato de etila. Selecionou-se um monocristal adequado à técnica de difração de raios X, com auxílio de um microscópio de polarização.

Figura 21 – Recristalização da amostra pelo método da evaporação lenta do solvente.



A amostra solubilizada em acetato de etila neste trabalho será chamada de CPISOX02 e a solubilizada em metanol de CPISOX04.

3.2.1.2 Difratorômetro e determinação estrutural

Após a escolha do cristal adequado, tanto em metanol como em acetato de etila, para difração de raios X, a determinação estrutural e análise conformacional da referida molécula obedeceram à seguinte metodologia: cada cristal foi colocado em uma fibra fina de vidro onde foi, posteriormente, fixado na cabeça goniométrica do difratômetro automático Kappa CCD (figura 22), equipamento para difração de raios X empregado nesse experimento, onde foram coletadas as intensidades dos feixes de raios X difratados.

Tais dados foram processados e as estruturas foram resolvidas utilizando o pacote de programas contidos no WingX v1.80.05 (SHEL97) (SHELDRICK, 1998). Ciclos de refinamentos foram feitos até que os dados convergissem, o que acontece quando as variações dos parâmetros não são mais perceptíveis. Depois da resolução das estruturas a representação gráfica das estruturas cristalinas foram executadas através dos programas Ortep-3 e Mercury (GROOM, 2008).

Figura 22 - Difratorômetro Kappa CCD.



3.2.2 Espectroscopia Raman

Os dados experimentais da espectroscopia Raman foram obtidos utilizando o aparelho Renishaw InVia Raman Microscope (figura 23). Este é composto por um laser com potência de 0,05% e comprimento de onda de 785nm. A fenda do espectrógrafo foi ajustada para 65 μm e a aquisição do sinal foi configurada para 10 acumulações no tempo de exposição de 10s cada. O sinal dispersado pelo espectrógrafo foi detectado por uma câmera objetiva com ampliação de 50x.

Figura 23 – Microscópio Renishaw.

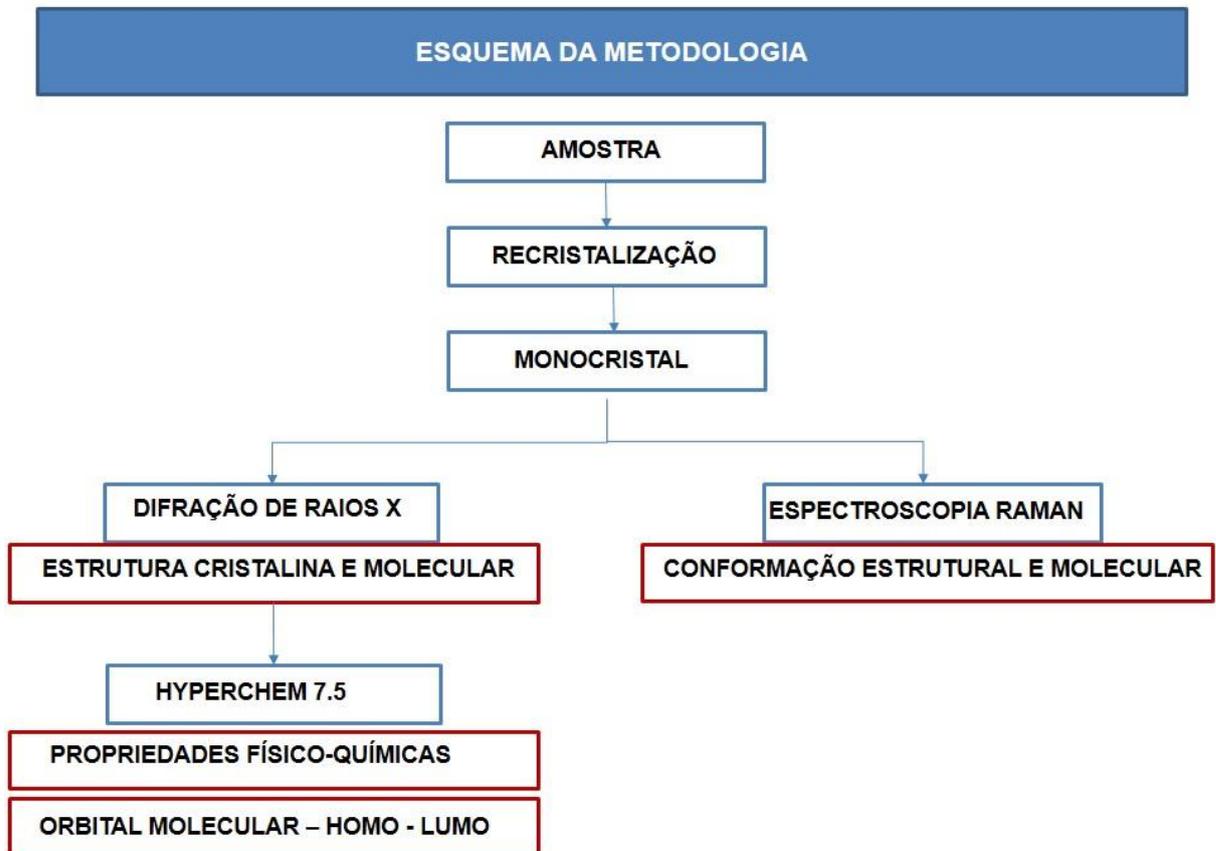


3.2.3 Cálculos das propriedades físico-químicas e orbitais moleculares.

Depois da resolução estrutural dos dois polimorfos foi possível analisar outras propriedades importante para a caracterização desses polimorfos. Através dos dados obtidos, foram calculadas as propriedades físico-químicas (log P, energia de hidratação, refratividade e polarizabilidade) e as energias dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, assim como, também suas representações gráficas para os dois polimorfos foram calculadas utilizando o software de computação química HyperChem 7.5 (HYPERCUBE INC., 2002).

A figura 24 mostra de forma esquemática todas as etapas da metodologia.

Figura 24 – Esquema geral da metodologia.



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Determinação da estrutura cristalina e molecular da CPISOX02

4.1.1 Resultados cristalográficos para o composto CPISOX02

Os parâmetros cristalinos da cela unitária e os outros dados relevantes na determinação estrutural são mostrados na tabela 3. As coordenadas de posições atômicas e parâmetros isotrópicos para todos os átomos, exceto os átomos de hidrogênio, são mostrados nas tabelas 4 e 5.

Nas tabelas 6 e 7 são mostradas, respectivamente, as distâncias interatômicas das estruturas CPISOX02(a) e CPISOX02(b). E os ângulos de ligação entre os átomos, exceto átomos de hidrogênio dessas estruturas estão representados nas tabelas 8 e 9.

Na figura 25 tem a representação ORTEP da molécula CPISOX02, com os seus respectivos átomos identificados. E nas figuras 26 e 27 têm a representação ORTEP de cada estrutura.

Os ângulos de torção da CPISOX02(a) e CPISOX02(b), respectivamente, estão representados nas tabelas 10 e 11 e foram calculados com o objetivo de definir, de forma mais exata, a conformação de cada estrutura.

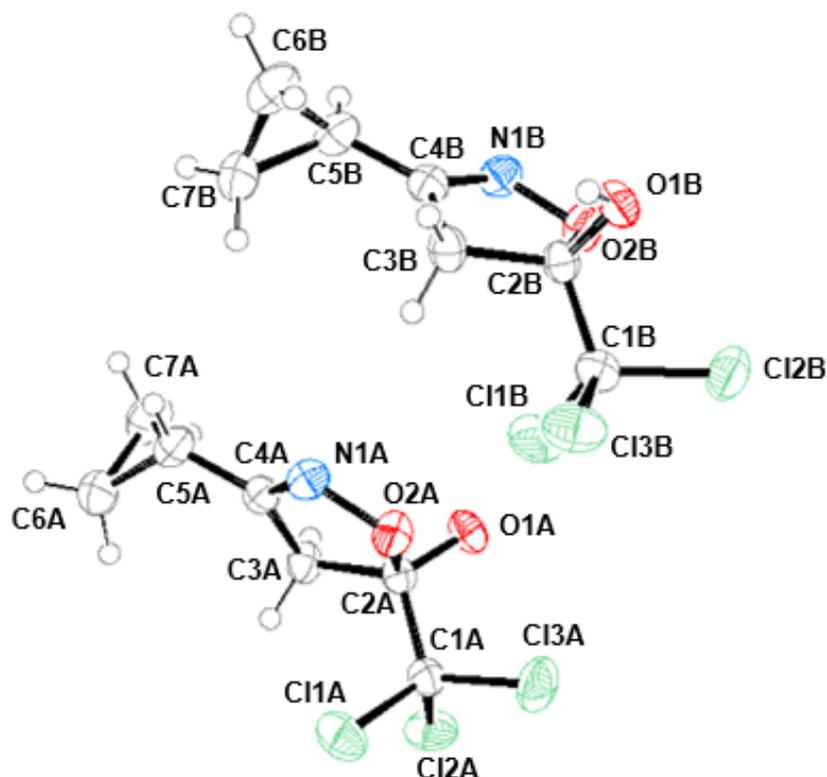
Na figura 32 estão representadas, por meio de linhas tracejadas, as ligações de hidrogênio com as suas distâncias que se encontram dispostas na tabela 12 juntamente com os ângulos de ligação.

A figura 33 mostra o empacotamento cristalino das 32 moléculas dentro da cela unitária.

Tabela 3 - Principais dados cristalográficos pra o composto CPISOX02.

Fórmula Molecular	C ₇ H ₈ Cl ₃ N O ₂
Massa molar	244,49 g/mol
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	F2dd
Parâmetros de rede	$a = 14,3320(2) \text{ \AA}$ $b = 14,7242(2) \text{ \AA}$ $c = 37,5249(5) \text{ \AA}$
Volume	7918,78(19) \AA^3
Z	32
Densidade calculada	1,637 Mg/m ³
F (000)	3952
Dimensões do cristal	0,30 x 0,22 x 0,02 mm ³
<u>Dados da coleta</u>	
Temperatura (K)	293 K
Radiação (Mo K α)	0,71073 \AA
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados completa em F ²
Intervalo de θ para a coleta	2,97 – 28,27°
Intervalo de indexação	$-18 \leq h \leq 19$; $-19 \leq k \leq 19$; $-49 \leq l \leq 49$
Reflexões coletadas	17393
Reflexões únicas	4807
R interno	0.0399
<u>Refinamento</u>	
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	0,0350
Índice R para todos os dados	0,0394
Densidade residual min e max	0,619 e -0,588 e. \AA^{-3}

Figura 25 – Representação ORTEP da CPISOX02 com os seus respectivos átomos identificados.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 4 - Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX02(a), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)[Å ²] x10 ⁻⁴
Cl1A	3424,5(4)	3754,5(5)	1890,2(2)	490(2)
Cl2A	2305,1(5)	2194,3(4)	1712,3(2)	516(2)
Cl3A	1588,3(6)	3547,9(5)	2195,1(2)	532(2)
O1A	1753(1)	4816(1)	1587,3(4)	343(4)
O2A	950(1)	3549(1)	1437,0(4)	343(5)
N1A	817(1)	3398(1)	1064,4(5)	330(5)
C1A	2272(2)	3369(1)	1809,9(6)	321(6)
C2A	1865(1)	3917(1)	1491,2(5)	273(5)
C3A	2379(1)	3780(2)	1137,9(6)	321(6)
C4A	1580(2)	3532(1)	899,5(6)	298(6)
C5A	1618(2)	3432(2)	511,1(6)	377(6)
C6A	2486(2)	3077(2)	333,3(7)	555(9)
C7A	2224(2)	4044(2)	290,6(7)	533(9)

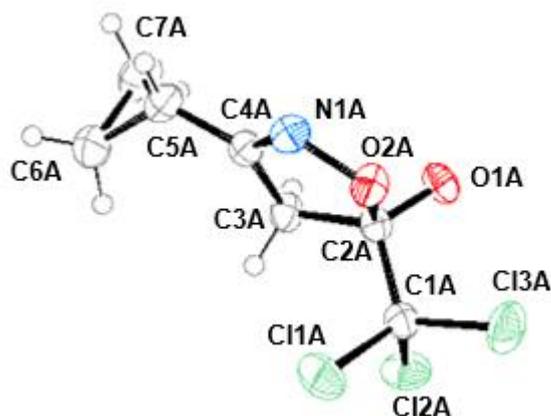
Fonte: Autora, 2013.

Tabela 5 - Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX02(b), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)[Å ²] x10 ⁻⁴
Cl1B	6564,6(4)	1446,6(5)	757,8(2)	507(2)
Cl2B	5149,2(5)	2184,2(5)	291,0(2)	487(2)
Cl3B	4975,6(5)	358,3(4)	562,7(2)	522(2)
O1B	3862(1)	1922(1)	899,9(4)	356(5)
O2B	5153(1)	2727,9(9)	1051,7(4)	351(5)
N1B	5299(1)	2844(1)	1424,5(5)	338(5)
C1B	5353(2)	1473(2)	665,3(6)	334(6)
C2B	4795(2)	1832(1)	988,6(6)	289(6)
C3B	4958(2)	1321(1)	1338,4(6)	327(6)
C4B	5172(2)	2093(1)	1584,2(6)	305(6)
C5B	5241(2)	2044(2)	1972,8(6)	377(7)
C6B	4591(2)	1430(2)	2177,2(7)	516(9)
C7B	4591(2)	1430(2)	2177,2(7)	516(9)

Fonte: Autora, 2013.

Figura 26 – Representação ORTEP da CPISOX02(a) com os seus respectivos átomos identificados.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 6 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
Cl1A	C1A	1,772(2)
Cl2A	C1A	1,769(2)

Tabela 6 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
Cl3A	C1A	1,766(2)
O1A	C2A	1,380(3)
O2A	N1A	1,429(2)
O2A	C2A	1,433(2)
N1A	C4A	1,271(3)
C1A	C2A	1,557(3)
C2A	C3A	1,531(3)
C3A	C4A	1,499(3)
C4A	C5A	1,466(3)
C5A	C6A	1,506(4)
C5A	C7A	1,500(4)
C6A	C7A	1,482(4)
O1A	H1A	0,8700

Fonte: Autora, 2013.

As três ligações existentes entre o Csp^3 e os átomos de Cl, em uma das extremidades da molécula, apresentam valores médio de ligação de 1,769 Å, que é bem próximo do valor esperado para esse tipo de ligação que é 1,767 Å (MARCH, 1992).

A ligação entre os carbonos C2A e C3A, apresenta valor de 1,531(3) Å, que está de acordo com o valor esperado para o tipo de ligação $Csp^3 - Csp^3$ que é de 1,53 Å (MARCH, 1992).

Porém, os comprimentos de ligação encontrados entre os carbonos C1A e C2A foi de 1,557(3) Å, um pouco maior que o valor esperado para o tipo de ligação para dois carbonos Csp^3 . Isso pode ser explicado pelo fato desses carbonos serem atraídos pelos átomos de oxigênio e de cloro, respectivamente, deixando-os, assim, mais distantes um do outro.

O comprimento de ligação entre os átomos N1A e C4A é de 1,271(3), que está adequado para a ligação dupla entre esses dois átomos, já que na literatura o valor da ligação simples entre N—C é de 1,31 Å e como na ligação dupla os átomos estão mais próximos a tendência é apresentar menor comprimento de ligação.

As ligações entre N1A—O2A e O2A—C2A medem, respectivamente, 1,429(2) Å e 1,433(2) Å e estão bem próximas dos comprimentos de ligação característicos simples entre N e O (1,41 Å) e O e Csp³ (1,43 Å) (MARCH, 1992).

A ligação entre o C e O da hidroxila apresenta valor de 1,380(3) Å para os dois compostos e está abaixo do valor esperado para a ligação Csp³--O que já foi citado acima, devido a uma maior atração entre esse oxigênio e o carbono, e pode ser explicado por deslocamento de carga, quando o átomo de C2A compartilha seu elétron com o átomo O2A, é gerada em C2A uma carga parcial positiva, o que o faz ser atraído mais fortemente pelo O1A.

Esse mesmo fato explica o porquê da ligação do H1A—O1A ter comprimento de 0,8700 Å, que é menor que valor esperado para o comprimento de ligação entre o H e O da hidroxila que é de 0,97 Å (MARCH, 1992).

O comprimento de ligação entre os carbonos C3A—C4A e C4A—C5A são, respectivamente, 1,499(3) e 1,466(3) Å e estão um pouco abaixo do valor esperado para a ligação entre carbonos Csp³—Csp² que é de 1,51 Å devido ao deslocamento de carga que o C4A sofre em função do nitrogênio, o que acaba influenciando na ligação dos carbonos no ciclopropano, que possuem valores compreendidos entre 1,482(4) Å e 1,506(4) Å, menores que o esperado que é de 1,53 Å entre carbonos sp³ (MARCH, 1992).

Figura 27 – Representação ORTEP da CPISOX02(b) com os seus respectivos átomos identificados.

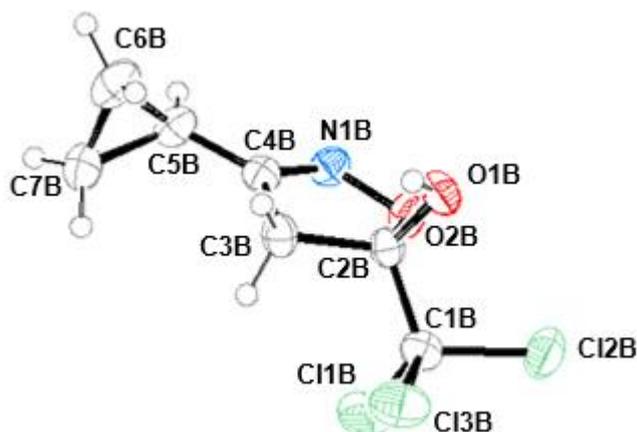


Tabela 7 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
Cl1B	C1B	1,772(2)
Cl2B	C1B	1,776(2)
Cl3B	C1B	1,771(2)
O1B	C2B	1,383(3)
O2B	N1B	1,435(2)
O2B	C2B	1,425(2)
N1B	C4B	1,272(3)
C1B	C2B	1,546(3)
C2B	C3B	1,531(3)
C3B	C4B	1,495(3)
C4B	C5B	1,463(3)
C5B	C6B	1,507(4)
C5B	C7B	1,504(4)
C6B	C7B	1,487(5)
O1B	H1B	0,8400

Fonte: Autora, 2013.

As três ligações existentes entre o Csp^3 e os átomos de Cl, em uma das extremidades da molécula, apresentam valores médio de ligação de 1,773 Å, que é bem próximo do valor esperado para esse tipo de ligação que é 1,767 Å (MARCH, 1992).

A ligação entre os carbonos C2B e C3B, apresenta valor de 1,531(3) Å, que está de acordo com o valor esperado para o tipo de ligação $Csp^3 - Csp^3$ que é de 1,53 Å (MARCH, 1992).

Porém, os comprimentos de ligação encontrados entre os carbonos C1B e C2B foi de 1,546(3) Å, um pouco maior que o valor esperado para o tipo de ligação para dois carbonos Csp^3 . Isso pode ser explicado pelo fato desses carbonos serem atraídos pelos átomos de oxigênio e de cloro, respectivamente, deixando-os, assim, mais distantes um do outro.

O comprimento de ligação entre os átomos N1B e C4B é de 1,272(3), que está adequado para a ligação dupla entre esses dois átomos, já que na literatura o

valor da ligação simples entre N—C é de 1,31 Å e como na ligação dupla os átomos estão mais próximos a tendência é apresentar menor comprimento de ligação.

As ligações entre N1B—O2B e O2B—C2B medem, respectivamente, 1,435(2) Å e 1,425(2) Å e estão bem próximas dos comprimentos de ligação característicos simples entre N e O (1,41 Å) e O e Csp³ (1,43 Å) (MARCH, 1992).

A ligação entre o C e O da hidroxila apresenta valor de 1,383(3) Å para os dois compostos e está abaixo do valor esperado para a ligação Csp³--O que já foi citado acima, devido a uma maior atração entre esse oxigênio e o carbono, e pode ser explicado por deslocamento de carga, quando o átomo de C2B compartilha seu elétron com o átomo O2B, é gerada em C2B uma carga parcial positiva, o que o faz ser atraído mais fortemente pelo O1B.

Esse mesmo fato explica o porquê da ligação do H1B—O1B ter comprimento de 0,8400 Å, que é menor que valor esperado para o comprimento de ligação entre o H e O da hidroxila que é de 0,97 Å (MARCH, 1992).

O comprimento de ligação entre os carbonos C3B—C4B e C4B—C5B são, respectivamente, 1,495(3) e 1,463(3) Å e estão um pouco abaixo do valor esperado para a ligação entre carbonos Csp³—Csp² que é de 1,51 Å devido ao deslocamento de carga que o C4A sofre em função do nitrogênio, o que acaba influenciando na ligação dos carbonos no ciclopropano, que possuem valores compreendidos entre 1,487(5)Å e 1,507(4) Å, menores que o esperado que é de 1,53 Å entre carbonos sp³ (MARCH, 1992).

Tabela 8 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
N1A	O2A	C2A	108,6(1)
O2A	N1A	C4A	109,8(2)
C1A	C1A	C12A	108,9(1)
C1A	C1A	C13A	109,3(1)
C1A	C1A	C2A	108,4(1)
C12A	C1A	C13A	109,3(1)

Tabela 8 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
Cl2A	C1A	C2A	110,9(2)
Cl3A	C1A	C2A	110,1(2)
O1A	C2A	O2A	107,1(2)
O1A	C2A	C1A	109,8(2)
O1A	C2A	C3A	114,1(2)
O2A	C2A	C1A	104,9(2)
O2A	C2A	C3A	105,6(2)
C1A	C2A	C3A	114,6(2)
C2A	C3A	C4A	100,4(2)
N1A	C4A	C3A	113,9(2)
N1A	C4A	C5A	120,0(2)
C3A	C4A	C5A	126,1(2)
C4A	C5A	C6A	120,4(2)
C4A	C5A	C7A	120,6(2)
C6A	C5A	C7A	59,0(2)
C5A	C6A	C7A	60,3(2)
C5A	C7A	C6A	60,7(2)
C2A	O1A	H1A	119,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 9 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
N1B	O2B	C2B	108,9(2)
O2B	N1B	C4B	109,7(2)
Cl1B	C1B	Cl2B	109,2(1)
Cl1B	C1B	Cl3B	108,7(1)
Cl1B	C1B	C2B	111,2(2)
Cl2B	C1B	Cl3B	108,9(1)
Cl2B	C1B	C2B	109,5(2)
Cl3B	C1B	C2B	109,3(2)
O1B	C2B	O2B	107,4(2)
O1B	C2B	C1B	110,1(2)
O1B	C2B	C3B	113,6(2)
O2B	C2B	C1B	104,9(2)

Tabela 9 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
O2B	C2B	C3B	104,8(2)
C1B	C2B	C3B	115,2(2)
C2B	C3B	C4B	100,8(2)
N1B	C4B	C3B	113,6(2)
N1B	C4B	C5B	120,2(2)
C3B	C4B	C5B	126,3(2)
C4B	C5B	C6B	119,7(2)
C4B	C5B	C7B	121,2(2)
C6B	C5B	C7B	59,2(2)
C5B	C6B	C7B	60,3(2)
C5B	C7B	C6B	60,5(2)
C2B	O1B	H1B	114,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 10 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C2A	O2A	N1A	C4A	7,5(2)
N1A	O2A	C2A	O1A	109,1(2)
N1A	O2A	C2A	C1A	-134,2(2)
N1A	O2A	C2A	C3A	-12,8(2)
O2A	N1A	C4A	C5A	-179,1(2)
O2A	N1A	C4A	C3A	1,5(2)
Cl1A	C1A	C2A	O1A	-66,9(2)
Cl1A	C1A	C2A	O2A	178,3(1)
Cl1A	C1A	C2A	C3A	63,1(2)
Cl2A	C1A	C2A	O1A	173,6(1)
Cl2A	C1A	C2A	O2A	58,9(2)
Cl2A	C1A	C2A	C3A	-56,4(2)
Cl3A	C1A	C2A	O1A	52,6(2)
Cl3A	C1A	C2A	O2A	-62,2(2)
Cl3A	C1A	C2A	C3A	-177,5(2)
O1A	C2A	C3A	C4A	-104,6(2)
O2A	C2A	C3A	C4A	12,6(2)
C1A	C2A	C3A	C4A	127,5(2)

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 10 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX02(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C2A	C3A	C4A	N1A	-9,0(2)
C2A	C3A	C4A	C5A	171,6(2)
N1A	C4A	C5A	C6A	-145,9(2)
N1A	C4A	C5A	C7A	144,3(2)
C3A	C4A	C5A	C6A	33,5(3)
C3A	C4A	C5A	C7A	-36,3(3)
C4A	C5A	C6A	C7A	-109,7(3)
C4A	C5A	C7A	C6A	109,3(3)

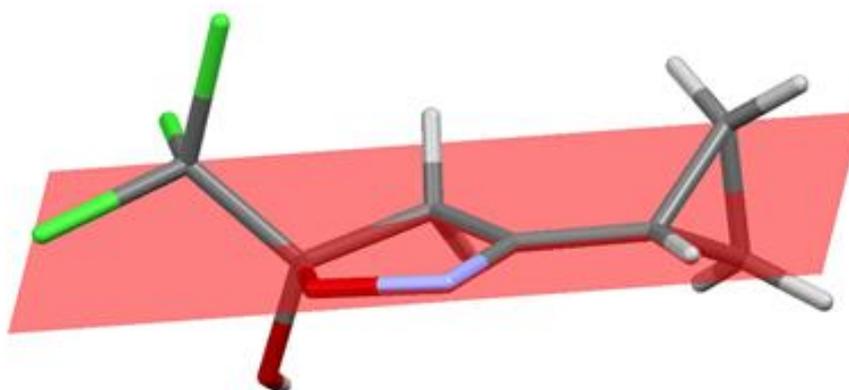
Fonte: Autora, 2013.

A partir dos ângulos de torção acima é possível perceber que na parte cíclica central apenas o átomo C2A está um pouco fora do plano, enquanto que o carbono C5A, pertencente ao ciclopropano, está no mesmo plano dos átomos C3A C4A N1A O2A C5A.

A região coplanar mencionada acima pode ser observada na figura 28 e na figura 29 é possível visualizar o quanto o carbono C2A está distante do plano.

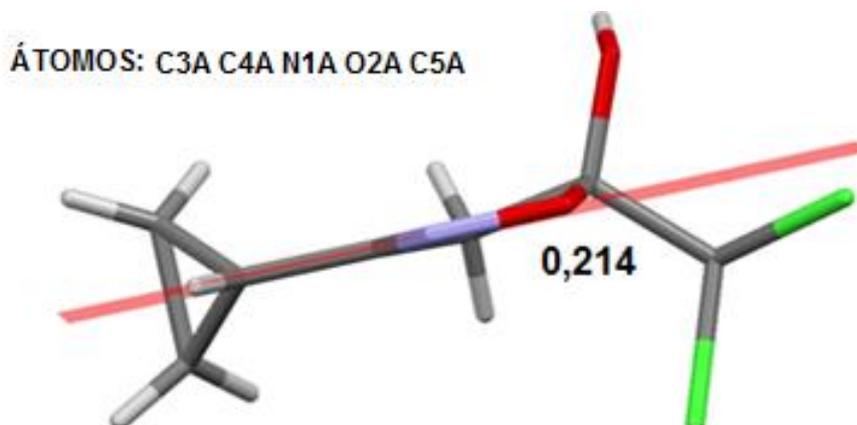
Figura 28 – Representação do composto CPISOX02(a) evidenciando o plano formado pelos átomos C3A, C4A, N1A, O2A, C5A.

ÁTOMOS: C3A C4A N1A O2A C5A



Fonte: Autora, 2013.

Figura 29 – Representação do composto CPISOX02(a) evidenciando a distância (Å) que o átomo C2A está do plano formado pelos átomos C3A, C4A, N1A, O2A, C5A.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 11 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C2B	O2B	N1B	C4B	7,5(2)
N1B	O2B	C2B	O1B	107,4(2)
N1B	O2B	C2B	C1B	-135,5(2)
N1B	O2B	C2B	C3B	-13,8(2)
C11B	C1B	C2B	O1B	174,8(1)
C11B	C1B	C2B	O2B	59,6(2)
C11B	C1B	C2B	C3B	-55,1(2)
C12B	C1B	C2B	O1B	54,1(2)
C12B	C1B	C2B	O2B	-61,2(2)
C12B	C1B	C2B	C3B	-175,9(2)
C13B	C1B	C2B	O1B	-65,2(2)
C13B	C1B	C2B	O2B	179,6(2)
C13B	C1B	C2B	C3B	64,9(2)
O1B	C2B	C3B	C4B	-102,8(2)
O2B	C2B	C3B	C4B	14,1(2)
C1B	C2B	C3B	C4B	128,9(2)
C2B	C3B	C4B	N1B	-10,8(3)
C2B	C3B	C4B	C5B	169,2(2)
C3B	C4B	N1B	O2B	2,7(3)
C5B	C4B	N1B	O2B	-177,3(2)
N1B	C4B	C5B	C6B	143,1(2)
N1B	C4B	C5B	C7B	-147,0(3)

Tabela 11 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX02(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C3B	C4B	C5B	C6B	-36,8(3)
C3B	C4B	C5B	C7B	33,1(4)
C4B	C5B	C6B	C7B	110,8(2)
C4B	C5B	C7B	C6B	-108,2(3)

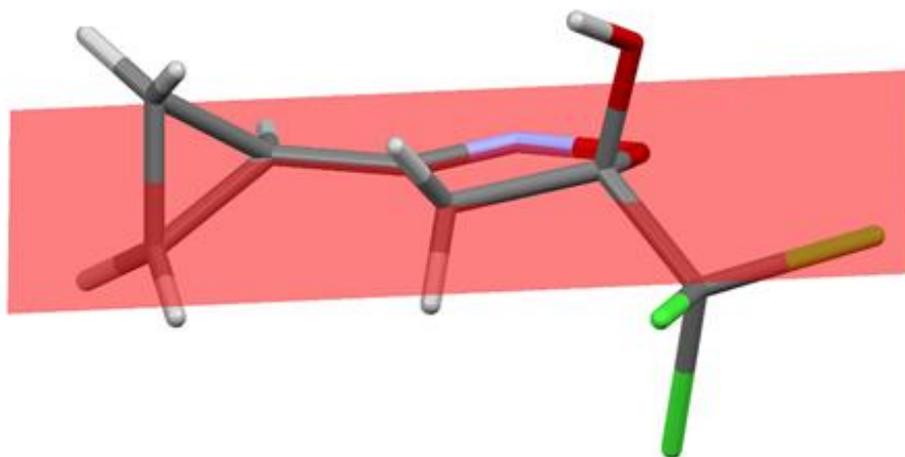
Fonte: Autora, 2013.

A partir dos ângulos de torção acima é possível perceber que na parte cíclica central apenas o átomo C2B está um pouco fora do plano, enquanto que o carbono C5B, pertencente ao ciclopropano, está no mesmo plano dos átomos C3B C4B N1B O2B C5B.

A região coplanar mencionada acima pode ser observada na figura 30 e na figura 31 é possível visualizar o quanto o carbono C2B está distante do plano.

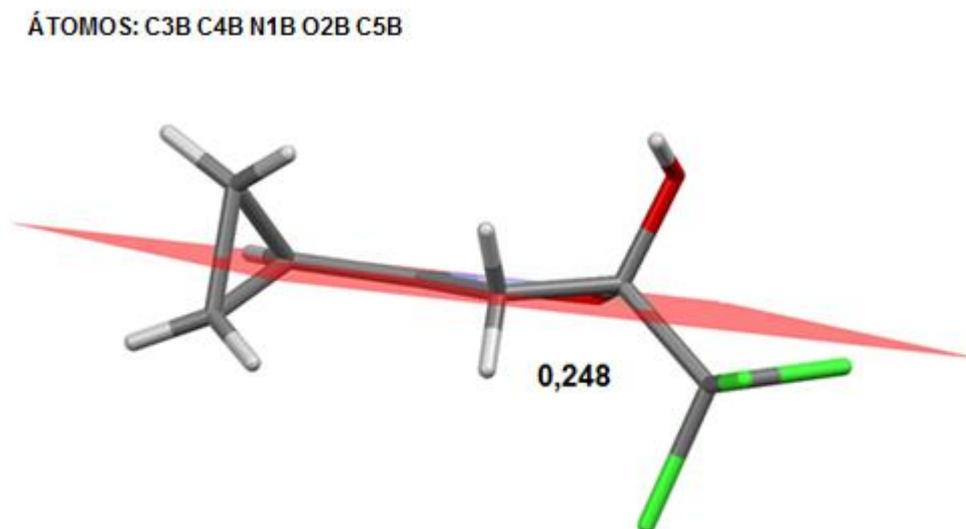
Figura 30 – Representação do composto CPISOX02(b) evidenciando o plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.

ÁTOMOS: C3B C4B N1B O2B C5B



Fonte: Autora, 2013.

Figura 31 – Representação do composto CPISOX02(b) evidenciando a distância (Å) que o átomo C2B está do plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 12 – Distâncias (Å) e ângulos (°) de possíveis ligações de hidrogênio intermoleculares com os respectivos desvios padrão para a CPISOX02(a).

	D-H-A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	ÂNGULO (DHA)
(**) O1A	H1A N1A	0,8700	1,944	2,809(2)	171,00
(*) O1B	H1B N1B	0,8400	2,026	2,855(2)	169,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 13 – Operações de simetria do composto CPISOX02.

(*)	$-1/4+x$	$-1/4+y$	$1/4-z$
(**)	$1/4+x$	$1/4+y$	$1/4-z$

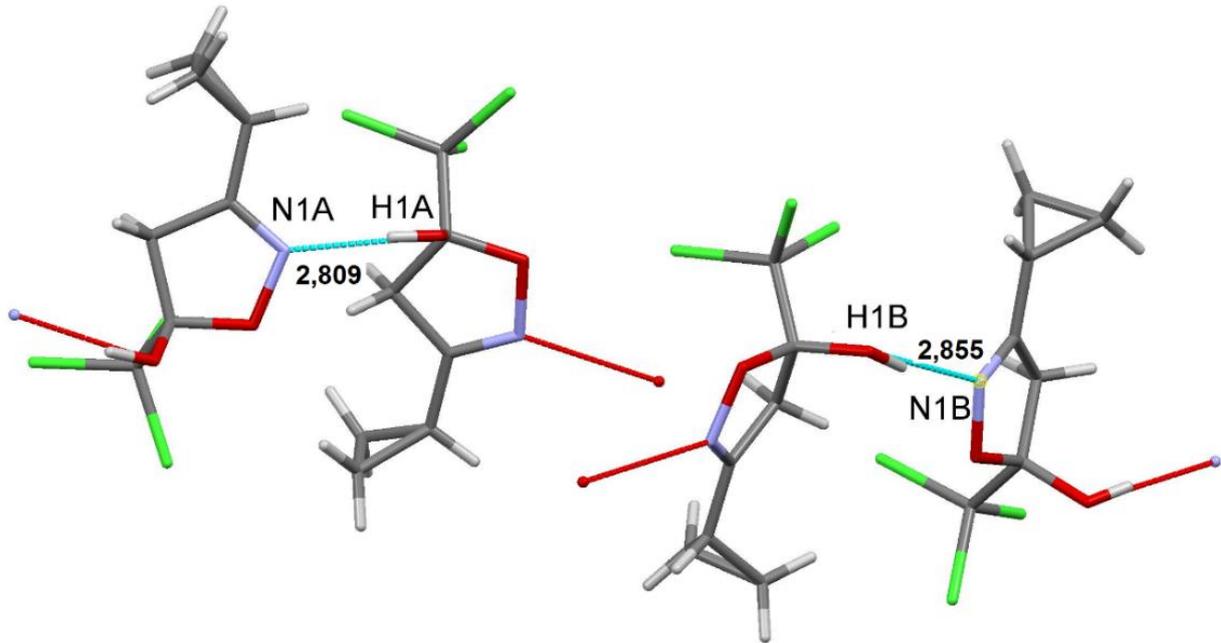
Fonte: Autora, 2013.

Como já foi mostrada na tabela 3 a CPISOX02 cristaliza no grupo espacial F2dd com 32 moléculas por cela unitária. Essas moléculas são mantidas no retículo cristalino através de interações intermoleculares, ou seja, ligação de hidrogênio e forças de Van der Waals.

A figura 32 mostra as ligações de hidrogênio entre os hidrogênios da hidroxila e os átomos de nitrogênio, com os seus respectivos comprimentos de ligação e a

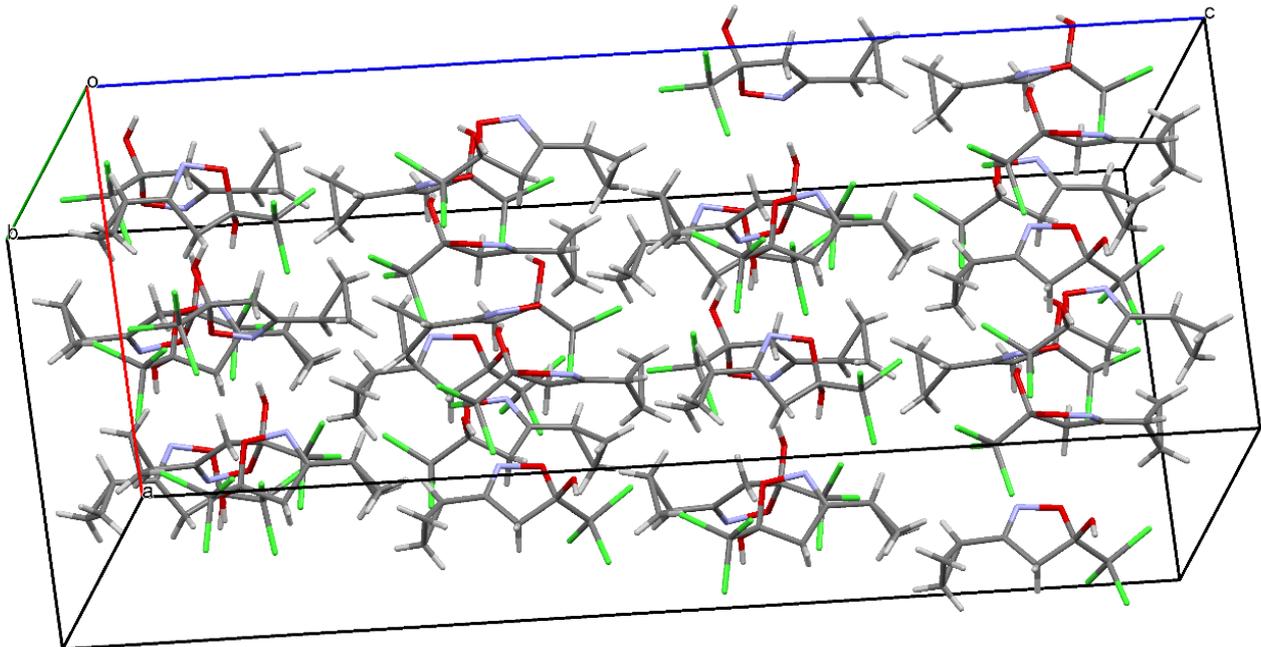
figura 33 mostra o empacotamento cristalino dessas moléculas dentro da cela unitária para o CPISOX02.

Figura 32 – Representação das moléculas da CPISOX02 mostrando as ligações de hidrogênio, com seus respectivos comprimentos (Å).



Fonte: Autora, 2013.

Figura 33 – Empacotamento cristalino do composto CPISOX02.



Fonte: Autora, 2013.

4.2 Determinação da Estrutura Cristalina e Molecular da CPISOX04

4.2.1 Resultados cristalográficos para o composto CPISOX04

Os parâmetros cristalinos da cela unitária e os outros dados relevantes na determinação estrutural são mostrados na tabela 14. As coordenadas de posições atômicas e parâmetros isotrópicos para todos os átomos, exceto os átomos de hidrogênio, são mostrados nas tabelas 15, 16, 17 e 18.

Nas tabelas 19, 20, 21, e 22 são mostradas, respectivamente, as distâncias interatômicas das estruturas CPISOX04(a), CPISOX04(b), CPISOX04(c) e CPISOX04(d). E os ângulos de ligação entre os átomos, exceto átomos de hidrogênio dessas estruturas estão representados nas tabelas 23, 24, 25 e 26.

Na figura 34 tem a representação ORTEP da molécula CPISOX04, com os seus respectivos átomos identificados. E nas figuras 35, 36, 37 e 38 têm a representação ORTEP de cada estrutura.

Os ângulos de torção da CPISOX04(a), CPISOX04(b), CPISOX04(c) e CPISOX04(d), respectivamente, estão representados nas tabelas 27, 28, 29 e 30 e foram calculados com o objetivo de definir, de forma mais exata, a conformação de cada estrutura.

Na figura 47 estão representadas, por meio de linhas tracejadas, as ligações de hidrogênio com as suas distâncias que se encontram dispostas na tabela 31 juntamente com os ângulos de ligação.

A figura 48 mostra o empacotamento cristalino das 16 moléculas dentro da cela unitária.

Tabela 14 - Principais dados cristalográficos pra o composto CPISOX04.

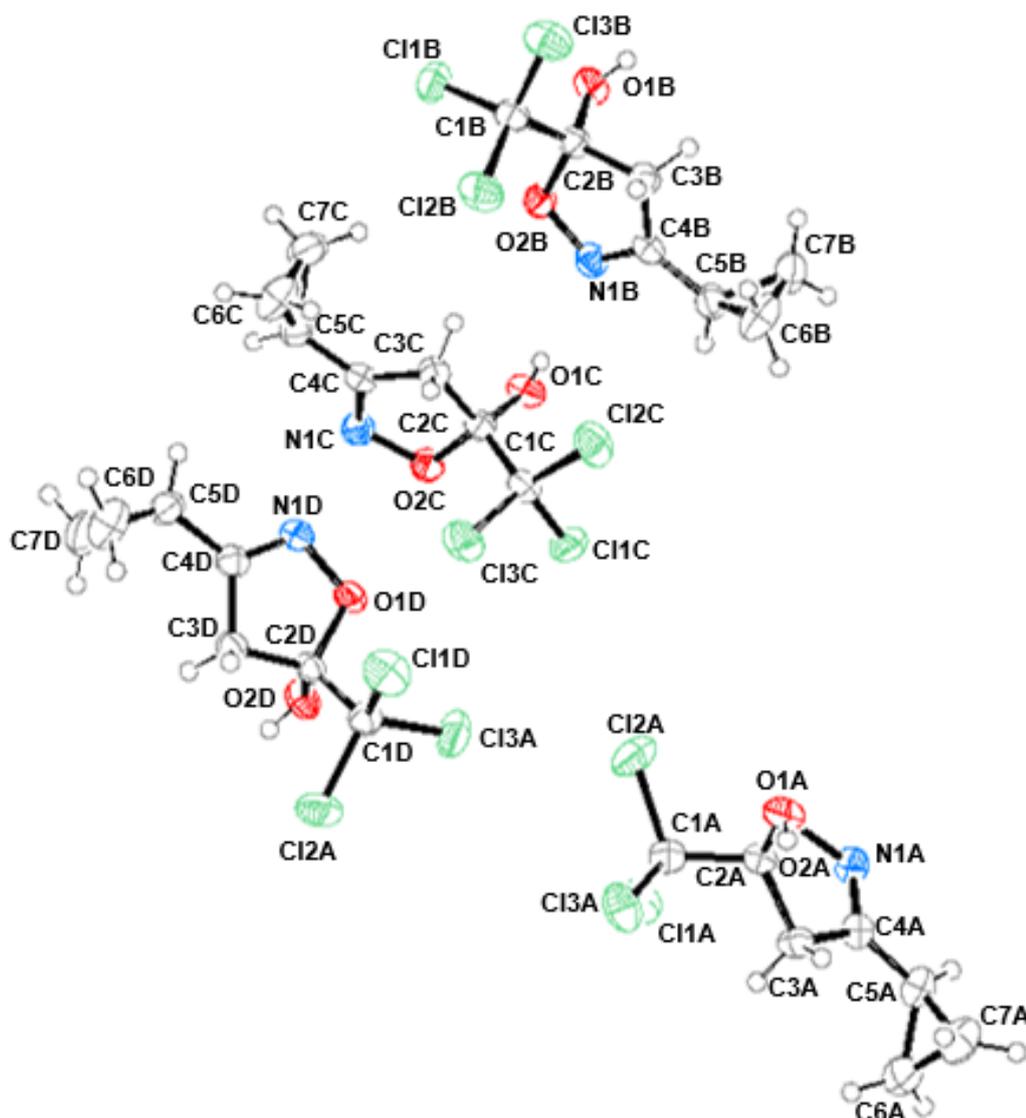
Fórmula Molecular	C ₇ H ₈ Cl ₃ N O ₂
Massa molar	244,49 g/mol
Sistema cristalino	Monoclínico

Tabela 14 - Principais dados cristalográficos pra o composto CPISOX04 (continuação).

Grupo espacial	Cc
Parâmetros de rede	$a = 14,3215(4) \text{ \AA}$ $b = 14,7233(3) \text{ \AA}$ $c = 20,0773(5) \text{ \AA}$ $\beta = 110,914(1)^\circ$
Volume	$3954,58(17) \text{ \AA}^3$
Z	16
Densidade calculada	$1,643 \text{ Mg/m}^3$
F (000)	1984
Dimensões do cristal	$0,43 \times 0,34 \times 0,30 \text{ mm}^3$
<u>Dados da coleta</u>	
Temperatura (K)	293(2) K
Radiação (Mo K α)	$0,71073 \text{ \AA}$
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados completa em F ²
Intervalo de θ para a coleta	$2,97 - 27,86^\circ$
Intervalo de indexação	$-18 \leq h \leq 18; -19 \leq k \leq 19; -26 \leq l \leq 26$
Reflexões coletadas	9104
Reflexões únicas	9099
R interno	0,0174
<u>Refinamento</u>	
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	0,0476
Índice R para todos os dados	0,0523
Densidade residual min e max	$0,7757$ e $0,7004 \text{ e. \AA}^{-3}$

Fonte: Autora, 2013.

Figura 34 – Representação ORTEP da CPISOX04 com os seus respectivos átomos identificados.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 15 - Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(a), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)[Å ²] x10 ⁻⁴
Cl1A	5200,8(8)	15572(6)	8128,0(6)	540(3)
Cl2A	4967,1(9)	203,4(7)	9093,7(5)	553(3)
Cl3A	6498,7(7)	-3,7(7)	8484,2(6)	511(3)
O1A	4524(2)	-1065(2)	7878(1)	363(7)
O2A	3572(2)	204(2)	7577(1)	365(8)
N1A	3069(2)	353(2)	6835(2)	347(8)
C1A	5268(3)	381(2)	8321(2)	352(10)

Tabela 15 - Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(a), com os respectivos desvios padrão entre parênteses(continuação).

Átomo	X	Y	Z	U(eq)[Å ²] x10 ⁻⁴
C2A	4538(2)	-165(2)	7687(2)	295(9)
C3A	4698(3)	-32(2)	6981(2)	347(1)
C4A	3659(2)	218(2)	6502(2)	308(9)
C5A	3311(3)	316(2)	5728(2)	406(1)
C6A	4007(4)	671(3)	5371(2)	581(2)
C7A	3703(4)	-292(3)	5289(2)	552(1)

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 16 - Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(b), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)[Å ²] x10 ⁻⁴
Cl1B	6042,0(7)	5934,6(7)	4122,1(5)	512(3)
Cl2B	6988,8(7)	5196,1(7)	3188,7(6)	532(3)
Cl3B	5597,0(8)	4108,4(7)	3576,9(6)	545(3)
O1B	4148(2)	5674(2)	2903(1)	366(7)
O2B	5288(2)	6479(1)	2602(1)	366(7)
N1B	5059(2)	6595(2)	1858(2)	353(8)
C1B	5870(3)	5222(2)	3375(2)	366(10)
C2B	4990(2)	5581(2)	2727(2)	309(9)
C3B	4801(3)	5068(2)	2025(2)	347(1)
C4B	4770(2)	5846(2)	1537(2)	317(9)
C5B	4451(3)	5793(2)	756(2)	392(1)
C6B	4630(4)	4946(3)	388(2)	584(2)
C7B	3600(3)	5176(3)	354(2)	537(1)

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 17 - Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(c), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)[Å ²] x10 ⁻⁴
Cl1C	1623,7(7)	3433,2(7)	285,4(5)	509(3)
Cl2C	1723,9(8)	1608,5(7)	830,0(6)	543(3)
Cl3C	3504,7(7)	2696,3(7)	1217,5(6)	533(3)
O1C	951(2)	3176(2)	150(1)	380(8)
O2C	2391(2)	3977(1)	1806(1)	371(7)
N2	2908(2)	4093(2)	2553(2)	357(8)
C1C	2202(3)	2724(2)	1034(2)	364(1)
C2C	1965(2)	3080(2)	1683(2)	311(9)
C3C	2477(3)	2570(2)	2384(2)	344(1)
C4C	2939(2)	3340(2)	2874(2)	317(9)
C5C	3396(3)	3292(2)	3652(2)	387(1)
C6C	3938(4)	2455(3)	4016(2)	583(2)
C7C	2953(3)	2678(3)	4054(2)	520(1)

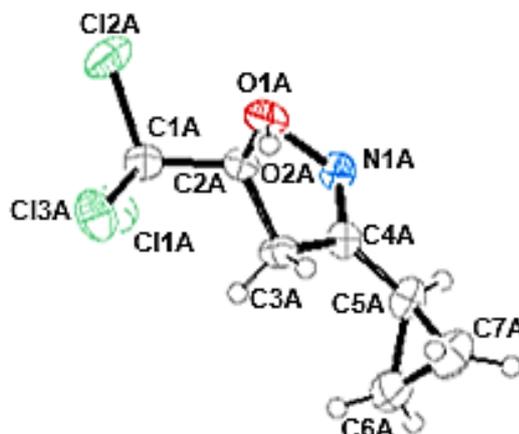
Fonte: Autora, 2013.

Tabela 18 - Coordenadas de posições atômicas fracionárias (Å) e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos não hidrogênio da CPISOX04(d), com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	X	Y	Z	U(eq)[Å ²] x10 ⁻⁴
Cl1D	6775,7(8)	943,8(6)	1279,9(6)	538(3)
Cl2D	7717,5(8)	2504,4(7)	923,5(6)	513(3)
Cl3D	5578,4(8)	2296,1(7)	314,0(5)	554(3)
O1D	6345(2)	3565(2)	1530(1)	371(7)
O2D	5700(2)	2297(2)	1831(1)	367(7)
N1D	5938(2)	2149(2)	2573(2)	345(8)
C1D	6649(3)	2122(2)	1085(2)	340(1)
C2D	6557(2)	2665(2)	1721(2)	296(9)
C3D	7421(2)	2534(2)	2427(2)	350(1)
C4D	6863(3)	2282(2)	2905(2)	322(9)
C5D	7292(3)	2184(2)	3681(2)	400(1)
C6D	8335(3)	1827(3)	4034(2)	588(2)
C7D	8118(4)	2795(3)	4122(2)	550(1)

Fonte: Autora, 2013.

Figura 35 – Representação ORTEP da CPISOX04(a) com os seus respectivos átomos identificados.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 19 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
C1A	C1A	1,770(3)
Cl2A	C1A	1,772(4)
Cl1A	C1A	1,770(3)
Cl2A	C1A	1,772(4)
Cl3A	C1A	1,767(4)
O1A	C2A	1,382(4)
O2A	N1A	1,421(4)
O2A	C2A	1,427(4)
N1A	C4A	1,267(4)
C1A	C2A	1,552(5)
C2A	C3A	1,528(5)
C3A	C4A	1,501(5)
C4A	C5A	1,460(5)
C5A	C6A	1,513(7)
C5A	C7A	1,499(6)
C6A	C7A	1,475(6)
O1A	H1A	0,8500

Fonte: Autora, 2013.

As três ligações existentes entre o Csp³ e os átomos de Cl, em uma das extremidades da molécula, apresentam valores médio de ligação de 1,769 Å, que é

bem próximo do valor esperado para esse tipo de ligação que é 1,767 Å (MARCH, 1992).

A ligação entre os carbonos C2A e C3A, apresenta valor de 1,528(5) Å, que está de acordo com o valor esperado para o tipo de ligação $Csp^3 - Csp^3$ que é de 1,53 Å (MARCH, 1992).

Porém, os comprimentos de ligação encontrados entre os carbonos C1A e C2A foi de 1,552(5) Å, um pouco maior que o valor esperado para o tipo de ligação para dois carbonos Csp^3 . Isso pode ser explicado pelo fato desses carbonos serem atraídos pelos átomos de oxigênio e de cloro, respectivamente, deixando-os, assim, mais distantes um do outro.

O comprimento de ligação entre os átomos N1A e C4A é de 1,267(4), que está adequado para a ligação dupla entre esses dois átomos, já que na literatura o valor da ligação simples entre N—C é de 1,31 Å e como na ligação dupla os átomos estão mais próximos a tendência é apresentar menor comprimento de ligação.

As ligações entre N1A—O2A e O2A—C2A medem, respectivamente, 1,421(4) Å e 1,427(4) Å e estão bem próximas dos comprimentos de ligação característicos simples entre N e O (1,41 Å) e O e Csp^3 (1,43 Å) (MARCH, 1992).

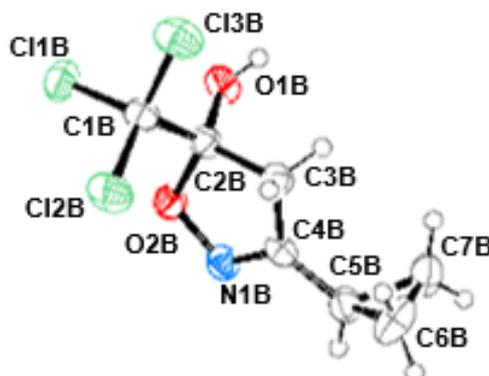
A ligação entre o C e O da hidroxila apresenta valor de 1,382(4) Å para os dois compostos e está abaixo do valor esperado para a ligação Csp^3-O que já foi citado acima, devido a uma maior atração entre esse oxigênio e o carbono, e pode ser explicado por deslocamento de carga, quando o átomo de C2A compartilha seu elétron com o átomo O2A, é gerada em C2A uma carga parcial positiva, o que o faz ser atraído mais fortemente pelo O1A.

Esse mesmo fato explica o porquê da ligação do H1A—O1A ter comprimento de 0,8500 Å, que é menor que valor esperado para o comprimento de ligação entre o H e O da hidroxila que é de 0,97 Å (MARCH, 1992).

O comprimento de ligação entre os carbonos C3A—C4A e C4A—C5A são, respectivamente, 1,501(5) e 1,460(5) Å e estão um pouco abaixo do valor esperado para a ligação entre carbonos $Csp^3 - Csp^2$ que é de 1,51 Å devido ao deslocamento

de carga que o C4A sofre em função do nitrogênio, o que acaba influenciando na ligação dos carbonos no ciclopropano, que possuem valores compreendidos entre 1,475(6) Å e 1,513(7) Å, menores que o esperado que é de 1,53 Å entre carbonos sp^3 (MARCH, 1992).

Figura 36 – Representação ORTEP da CPISOX04(b) com os seus respectivos átomos identificados.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 20 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
Cl1B	C1B	1,774(4)
Cl2B	C1B	1,772(5)
Cl3B	C1B	1,766(3)
O1B	C2B	1,380(4)
O2B	N1B	1,420(4)
O2B	C2B	1,438(4)
N1B	C4B	1,270(4)
C1B	C2B	1,547(5)
C2B	C3B	1,535(5)
C3B	C4B	1,498(4)
C4B	C5B	1,470(5)
C5B	C6B	1,518(6)
C5B	C7B	1,503(6)
C6B	C7B	1,491(7)
O1B	H1B	0,8400

Fonte: Autora, 2013.

As três ligações existentes entre o Csp^3 e os átomos de Cl, em uma das extremidades da molécula, apresentam valores médio de ligação de 1,771 Å, que é bem próximo do valor esperado para esse tipo de ligação que é 1,767 Å (MARCH, 1992).

A ligação entre os carbonos C2B e C3B, apresenta valor de 1,535(5) Å, que está de acordo com o valor esperado para o tipo de ligação $Csp^3 - Csp^3$ que é de 1,53 Å (MARCH, 1992).

Porém, os comprimentos de ligação encontrados entre os carbonos C1B e C2B foi de 1,547(5) Å, um pouco maior que o valor esperado para o tipo de ligação para dois carbonos Csp^3 . Isso pode ser explicado pelo fato desses carbonos serem atraídos pelos átomos de oxigênio e de cloro, respectivamente, deixando-os, assim, mais distantes um do outro.

O comprimento de ligação entre os átomos N1B e C4B é de 1,270(4), que está adequado para a ligação dupla entre esses dois átomos, já que na literatura o valor da ligação simples entre N—C é de 1,31 Å e como na ligação dupla os átomos estão mais próximos a tendência é apresentar menor comprimento de ligação.

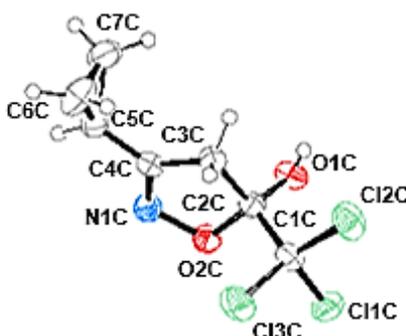
As ligações entre N1B—O2B e O2B—C2B medem, respectivamente, 1,420(4) Å e 1,438(4) Å e estão bem próximas dos comprimentos de ligação característicos simples entre N e O (1,41 Å) e O e Csp^3 (1,43 Å) (MARCH, 1992).

A ligação entre o C e O da hidroxila apresenta valor de 1,380(4) Å para os dois compostos e está abaixo do valor esperado para a ligação Csp^3-O que já foi citado acima, devido a uma maior atração entre esse oxigênio e o carbono, e pode ser explicado por deslocamento de carga, quando o átomo de C2B compartilha seu elétron com o átomo O2B, é gerada em C2B uma carga parcial positiva, o que o faz ser atraído mais fortemente pelo O1B.

Esse mesmo fato explica o porquê da ligação do H1B—O1B ter comprimento de 0,8400 Å, que é menor que valor esperado para o comprimento de ligação entre o H e O da hidroxila que é de 0,97 Å (MARCH, 1992).

O comprimento de ligação entre os carbonos C3B—C4B e C4B—C5B são, respectivamente, 1,498(4) e 1,470(5) Å e estão um pouco abaixo do valor esperado para a ligação entre carbonos Csp³—Csp² que é de 1,51 Å devido ao deslocamento de carga que o C4B sofre em função do nitrogênio, o que acaba influenciando na ligação dos carbonos no ciclopropano, que possuem valores compreendidos entre 1,491(7) Å e 1,518(6) Å, menores que o esperado que é de 1,53 Å entre carbonos sp³ (MARCH, 1992).

Figura 37 – Representação ORTEP da CPISOX04(c) com os seus respectivos átomos identificados.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 21 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(c) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
Cl1C	C1C	1,773(4)
Cl2C	C1C	1,770(3)
Cl3C	C1C	1,768(5)
O1C	C2C	1,374(4)
O2C	N1C	1,426(4)
O2C	C2C	1,438(4)
N1C	C4C	1,275(4)
C1C	C2C	1,551(5)
C2C	C3C	1,531(4)
C3C	C4C	1,492(4)
C4C	C5C	1,465(5)
C5C	C6C	1,500(6)
C5C	C7C	1,495(6)
C6C	C7C	1,477(7)
O1C	H1C	0,9040

Fonte: Autora, 2013.

As três ligações existentes entre o Csp^3 e os átomos de Cl, em uma das extremidades da molécula, apresentam valores médio de ligação de 1,770 Å, que é bem próximo do valor esperado para esse tipo de ligação que é 1,767 Å (MARCH, 1992).

A ligação entre os carbonos C2C e C3C, apresenta valor de 1,531(4) Å, que está de acordo com o valor esperado para o tipo de ligação $Csp^3 - Csp^3$ que é de 1,53 Å (MARCH, 1992).

Porém, os comprimentos de ligação encontrados entre os carbonos C1C e C2C foi de 1,551(5) Å, um pouco maior que o valor esperado para o tipo de ligação para dois carbonos Csp^3 . Isso pode ser explicado pelo fato desses carbonos serem atraídos pelos átomos de oxigênio e de cloro, respectivamente, deixando-os, assim, mais distantes um do outro.

O comprimento de ligação entre os átomos N1C e C4C é de 1,275(4), que está adequado para a ligação dupla entre esses dois átomos, já que na literatura o valor da ligação simples entre N—C é de 1,31 Å e como na ligação dupla os átomos estão mais próximos a tendência é apresentar menor comprimento de ligação.

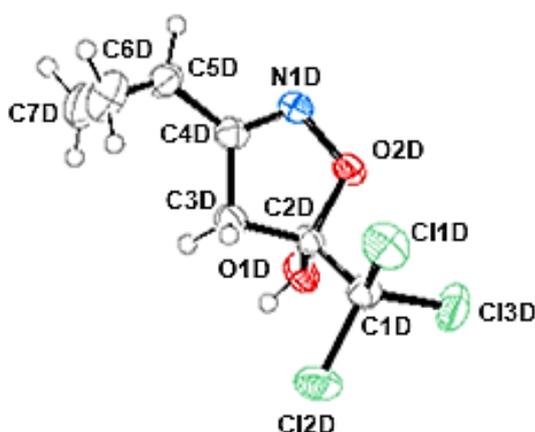
As ligações entre N1C—O2C e O2C—C2C medem, respectivamente, 1,426(4) Å e 1,438(4) Å e estão bem próximas dos comprimentos de ligação característicos simples entre N e O (1,41 Å) e O e Csp^3 (1,43 Å) (MARCH, 1992).

A ligação entre o C e O da hidroxila apresenta valor de 1,374(4) Å para os dois compostos e está abaixo do valor esperado para a ligação Csp^3-O que já foi citado acima, devido a uma maior atração entre esse oxigênio e o carbono, e pode ser explicado por deslocamento de carga, quando o átomo de C2C compartilha seu elétron com o átomo O2C, é gerada em C2C uma carga parcial positiva, o que o faz ser atraído mais fortemente pelo O1C.

Esse mesmo fato explica o porquê da ligação do H1C—O1C ter comprimento de 0,9040 Å, que é menor que valor esperado para o comprimento de ligação entre o H e O da hidroxila que é de 0,97 Å (MARCH, 1992).

O comprimento de ligação entre os carbonos C3C—C4C e C4C—C5C são, respectivamente, 1,492(4) e 1,465(5) Å e estão um pouco abaixo do valor esperado para a ligação entre carbonos Csp³—Csp² que é de 1,51 Å devido ao deslocamento de carga que o C4C sofre em função do nitrogênio, o que acaba influenciando na ligação dos carbonos no ciclopropano, que possuem valores compreendidos entre 1,477(7) Å e 1,500(6) Å, menores que o esperado que é de 1,53 Å entre carbonos sp³ (MARCH, 1992).

Figura 38 – Representação ORTEP da CPISOX04(d) com os seus respectivos átomos identificados.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 22 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
Cl1D	C1D	1,773(3)
Cl2D	C1D	1,766(4)
Cl3D	C1D	1,766(4)
O1D	C2D	1,383(4)
O2D	N1D	1,422(4)
O2D	C2D	1,429(4)
N1D	C4D	1,268(5)
C1D	C2D	1,551(5)
C2D	C3D	1,525(4)
C3D	C4D	1,498(5)
C4D	C5D	1,464(5)
C5D	C6D	1,501(6)

Tabela 22 – Distâncias interatômicas (Å) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
C5D	C7D	1,498(6)
C6D	C7D	1,483(6)
O1D	H1D	0,7800

Fonte: Autora, 2013.

As três ligações existentes entre o Csp^3 e os átomos de Cl, em uma das extremidades da molécula, apresentam valores médio de ligação de 1,754 Å, que é bem próximo do valor esperado para esse tipo de ligação que é 1,767 Å (MARCH, 1992).

A ligação entre os carbonos C2D e C3D, apresenta valor de 1,525(4) Å, que está de acordo com o valor esperado para o tipo de ligação $Csp^3 - Csp^3$ que é de 1,53 Å (MARCH, 1992).

Porém, os comprimentos de ligação encontrados entre os carbonos C1D e C2D foi de 1,551(5) Å, um pouco maior que o valor esperado para o tipo de ligação para dois carbonos Csp^3 . Isso pode ser explicado pelo fato desses carbonos serem atraídos pelos átomos de oxigênio e de cloro, respectivamente, deixando-os, assim, mais distantes um do outro.

O comprimento de ligação entre os átomos N1D e C4D é de 1,268(5), que está adequado para a ligação dupla entre esses dois átomos, já que na literatura o valor da ligação simples entre N—C é de 1,31 Å e como na ligação dupla os átomos estão mais próximos a tendência é apresentar menor comprimento de ligação.

As ligações entre N1D—O2D e O2D—C2D medem, respectivamente, 1,422(4) Å e 1,429(4) Å e estão bem próximas dos comprimentos de ligação característicos simples entre N e O (1,41 Å) e O e Csp^3 (1,43 Å) (MARCH, 1992).

A ligação entre o C e O da hidroxila apresenta valor de 1,383(4) Å para os dois compostos e está abaixo do valor esperado para a ligação Csp^3-O que já foi citado acima, devido a uma maior atração entre esse oxigênio e o carbono, e pode ser explicado por deslocamento de carga, quando o átomo de C2D compartilha seu

elétron com o átomo O2D, é gerada em C2D uma carga parcial positiva, o que o faz ser atraído mais fortemente pelo O1D.

Esse mesmo fato explica o porquê da ligação do H1C—O1C ter comprimento de 0,7800 Å, que é menor que valor esperado para o comprimento de ligação entre o H e O da hidroxila que é de 0,97 Å (MARCH, 1992).

O comprimento de ligação entre os carbonos C3D—C4D e C4D—C5D são, respectivamente, 1,498(5) e 1,464(5) Å e estão um pouco abaixo do valor esperado para a ligação entre carbonos Csp³—Csp² que é de 1,51 Å devido ao deslocamento de carga que o C4C sofre em função do nitrogênio, o que acaba influenciando na ligação dos carbonos no ciclopropano, que possuem valores compreendidos entre 1,483(6) Å e 1,501(6) Å, menores que o esperado que é de 1,53 Å entre carbonos sp³ (MARCH, 1992).

Tabela 23 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
N1A	O2A	C2A	108,8(2)
O2A	N1A	C4A	110,2(3)
C11A	C1A	C12A	108,9(2)
C11A	C1A	C13A	109,1(2)
C11A	C1A	C2A	111,1(2)
C12A	C1A	C13A	109,2(2)
C12A	C1A	C2A	109,8(3)
C13A	C1A	C2A	108,8(2)
O1A	C2A	O2A	107,4(3)
O1A	C2A	C1A	110,0(3)
O1A	C2A	C3A	113,7(3)
O2A	C2A	C1A	105,2(3)
O2A	C2A	C3A	105,4(3)
C1A	C2A	C3A	114,5(3)
C2A	C3A	C4A	100,6(3)
N1A	C4A	C3A	113,3(3)
N1A	C4A	C5A	120,5(3)
C3A	C4A	C5A	126,2(3)
C4A	C5A	C6A	120,4(3)

Tabela 23 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
C4A	C5A	C7A	120,6(3)
C6A	C5A	C7A	58,7(3)
C5A	C6A	C7A	60,2(3)
C5A	C7A	C6A	61,2(3)
C2A	O1A	H1A	115,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 24 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
N1B	O2B	C2B	108,8(2)
O2B	N1B	C4B	109,9(3)
Cl1B	C1B	Cl2B	109,2(2)
Cl1B	C1B	Cl3B	109,3(2)
Cl1B	C1B	C2B	109,6(2)
Cl2B	C1B	Cl3B	108,6(2)
Cl2B	C1B	C2B	110,9(2)
Cl3B	C1B	C2B	109,3(3)
O1B	C2B	O2B	107,2(2)
O1B	C2B	C1B	110,0(3)
O1B	C2B	C3B	113,6(3)
O2B	C2B	C1B	104,9(2)
O2B	C2B	C3B	105,0(2)
C1B	C2B	C3B	115,4(3)
C2B	C3B	C4B	100,3(2)
N1B	C4B	C3B	113,8(3)
N1B	C4B	C5B	120,6(3)
C3B	C4B	C5B	125,7(3)
C4B	C5B	C6B	121,4(3)
C4B	C5B	C7B	119,3(3)
C6B	C5B	C7B	59,2(3)
C5B	C6B	C7B	60,0(3)
C5B	C7B	C6B	60,9(3)
C2B	O1B	H1B	110,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 25 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(c) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
N1C	O2C	C2C	108,7(2)
O2C	N1C	C4C	109,8(3)
Cl1C	C1C	Cl2C	109,0(2)
Cl1C	C1C	Cl3C	109,2(2)
Cl1C	C1C	C2C	109,7(2)
Cl2C	C1C	Cl3C	108,6(2)
Cl2C	C1C	C2C	109,0(2)
Cl3C	C1C	C2C	111,3(2)
O1C	C2C	O2C	107,1(2)
O1C	C2C	C1C	110,1(3)
O1C	C2C	C3C	113,9(3)
O2C	C2C	C1C	104,4(2)
O2C	C2C	C3C	105,0(2)
C1C	C2C	C3C	115,5(3)
C2C	C3C	C4C	100,8(2)
N1C	C4C	C3C	113,6(3)
N1C	C4C	C5C	120,2(3)
C3C	C4C	C5C	126,2(3)
C4C	C5C	C6C	121,0(3)
C4C	C5C	C7C	119,4(3)
C6C	C5C	C7C	59,1(3)
C5C	C6C	C7C	60,3(3)
C5C	C7C	C6C	60,6(3)
C2C	O1C	H1C	109,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 26 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
N1D	O2D	C2D	108,8(2)
O2D	N1D	C4D	110,0(3)
Cl1D	C1D	Cl2D	109,0(2)
Cl1D	C1D	Cl3D	108,9(2)
Cl1D	C1D	C2D	110,8(2)
Cl2D	C1D	Cl3D	109,3(2)
Cl2D	C1D	C2D	108,7(2)
Cl3D	C1D	C2D	110,2(3)

Tabela 26 – Ângulos de ligação (°) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulos
O1D	C2D	O2D	106,9(2)
O1D	C2D	C1D	109,9(3)
O1D	C2D	C3D	113,9(3)
O2D	C2D	C1D	105,2(3)
O2D	C2D	C3D	105,4(2)
C1D	C2D	C3D	114,9(3)
C2D	C3D	C4D	100,7(3)
N1D	C4D	C3D	113,4(3)
N1D	C4D	C5D	120,5(4)
C3D	C4D	C5D	126,1(4)
C4D	C5D	C6D	120,4(4)
C4D	C5D	C7D	120,8(3)
C6D	C5D	C7D	59,3(3)
C5D	C6D	C7D	60,3(3)
C5D	C7D	C6D	60,5(3)
C2D	O1D	H1D	111,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 27 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C2A	O2A	N1A	C4A	-7,6(3)
N1A	O2A	C2A	O1A	-108,7(3)
N1A	O2A	C2A	C1A	134,1(3)
N1A	O2A	C2A	C3A	12,8(3)
O2A	N1A	C4A	C5A	179,1(3)
O2A	N1A	C4A	C3A	-1,3(4)
Cl1A	C1A	C2A	O1A	-173,6(2)
Cl1A	C1A	C2A	O2A	-58,2(3)
Cl1A	C1A	C2A	C3A	57,0(4)
Cl2A	C1A	C2A	O1A	-53,0(3)
Cl2A	C1A	C2A	O2A	62,4(3)
Cl2A	C1A	C2A	C3A	177,5(2)
Cl3A	C1A	C2A	O1A	66,4(3)

Tabela 27 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(a) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C13A	C1A	C2A	O2A	-178,3(2)
C13A	C1A	C2A	C3A	-63,1(3)
O1A	C2A	C3A	C4A	104,8(3)
O2A	C2A	C3A	C4A	-12,5(3)
C1A	C2A	C3A	C4A	-127,6(3)
C2A	C3A	C4A	N1A	8,8(3)
C2A	C3A	C4A	C5A	-171,6(3)
N1A	C4A	C5A	C6A	145,9(4)
N1A	C4A	C5A	C7A	-144,8(4)
C3A	C4A	C5A	C6A	-33,6(5)
C3A	C4A	C5A	C7A	35,7(5)
C4A	C5A	C6A	C7A	109,5(4)
C4A	C5A	C7A	C6A	-109,1(4)

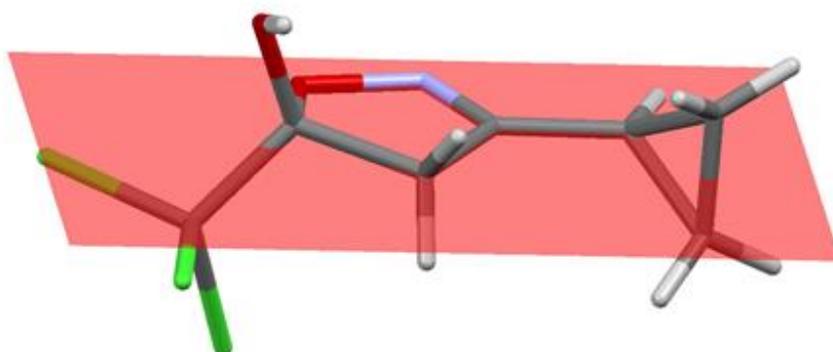
Fonte: Autora, 2013.

A partir dos ângulos de torção acima é possível perceber que na parte cíclica central apenas o átomo C2A está um pouco fora do plano, enquanto que o carbono C5A, pertencente ao ciclopropano, está no mesmo plano dos átomos C3A C4A N1A O2A C5A.

A região coplanar mencionada acima pode ser observada na figura 39 e na figura 40 é possível visualizar o quanto o carbono C2A está distante do plano.

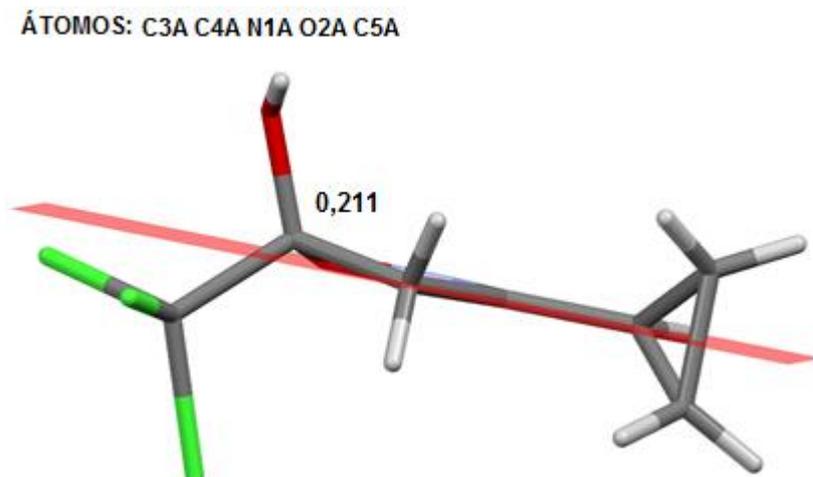
Figura 39 - Representação do composto CPISOX04(a) evidenciando o plano formado pelos átomos C3A, C4A, N1A, O2A, C5A.

ÁTOMOS: C3A C4A N1A O2A C5A



Fonte: Autora, 2013.

Figura 40 – Representação do composto CPISOX02(a) evidenciando a distância (Å) que o átomo C2A está do plano formado pelos átomos C3A, C4A, N1A, O2A, C5A.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 28 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(b) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
Cl2B	C1B	C2B	C3B	55,3(3)
Cl3B	C1B	C2B	O1B	65,7(3)
Cl3B	C1B	C2B	C3B	-64,4(4)
Cl1B	C1B	C2B	O2B	60,9(3)
Cl1B	C1B	C2B	O1B	-54,1(3)
Cl3B	C1B	C2B	O2B	-179,4(2)
Cl2B	C1B	C2B	O2B	-59,7(3)
Cl2B	C1B	C2B	O1B	-174,6(2)
Cl1B	C1B	C2B	C3B	175,9(2)
O1B	C2B	C3B	C4B	102,6(3)
O2B	C2B	C3B	C4B	-14,2(3)
C1B	C2B	C3B	C4B	-129,1(3)
C2B	C3B	C4B	C5B	-169,6(3)
C2B	C3B	C4B	N1B	10,8(4)
N1B	C4B	C5B	C6B	146,8(4)
C3B	C4B	C5B	C7B	37,0(5)
C3B	C4B	C5B	C6B	-32,7(6)
N1B	C4B	C5B	C7B	-143,5(4)
C4B	C5B	C6B	C7B	107,6(4)
C4B	C5B	C7B	C6B	-111,2(4)
C3B	C4B	C5B	C6B	-32,7(6)

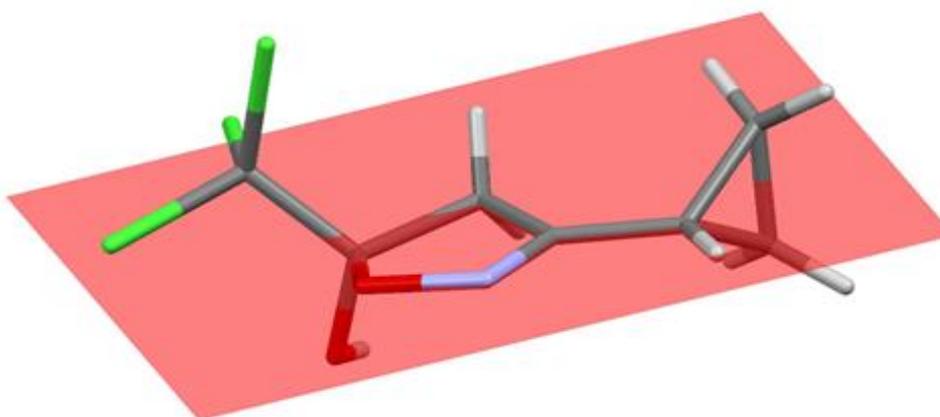
Fonte: Autora, 2013.

A partir dos ângulos de torção acima é possível perceber que na parte cíclica central apenas o átomo C2B está um pouco fora do plano, enquanto que o carbono C5B, pertencente ao ciclopropano, está no mesmo plano dos átomos C3B C4B N1B O2B C5B.

A região coplanar mencionada acima pode ser observada na figura 41 e na figura 42 é possível visualizar o quanto o carbono C2B está distante do plano.

Figura 41 - Representação do composto CPISOX04(b) evidenciando o plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.

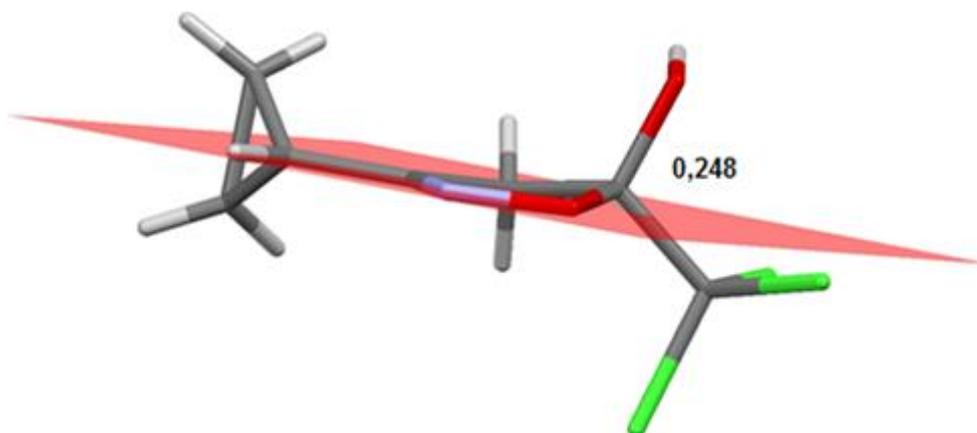
ÁTOMOS: C3B C4B N1B O2B C5B



Fonte: Autora, 2013.

Figura 42 – Representação do composto CPISOX02(b) evidenciando a distância (Å) que o átomo C2B está do plano formado pelos átomos C3B, C4B, N1B, O2B, C5B.

ÁTOMOS: C3B C4B N1B O2B C5B



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 29 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(c) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

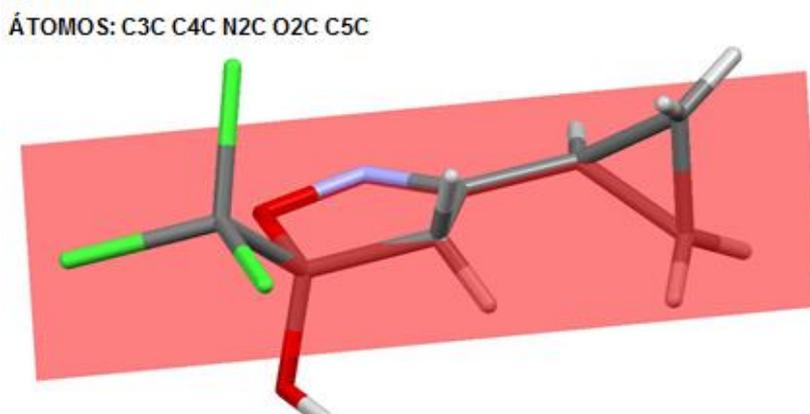
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
Cl3C	C1C	C2C	O1C	174,3(2)
Cl2C	C1C	C2C	C3C	64,8(4)
Cl1C	C1C	C2C	C3C	-176,0(2)
Cl1C	C1C	C2C	O2C	-61,3(3)
Cl1C	C1C	C2C	O1C	53,3(3)
Cl3C	C1C	C2C	C3C	-55,0(3)
Cl2C	C1C	C2C	O2C	179,4(2)
Cl3C	C1C	C2C	O2C	59,7(3)
Cl2C	C1C	C2C	O1C	-65,9(3)
O2C	C2C	C3C	C4C	14,2(3)
C1C	C2C	C3C	C4C	128,5(3)
O1C	C2C	C3C	C4C	-102,7(3)
C2C	C3C	C4C	N1C	-10,7(4)
C2C	C3C	C4C	C5C	169,2(3)
N1C	C4C	C5C	C7C	143,7(4)
N1C	C4C	C5C	C6C	-146,8(4)
C3C	C4C	C5C	C7C	-36,2(5)
C3C	C4C	C5C	C6C	33,4(6)
C4C	C5C	C6C	C7C	-107,9(4)
C4C	C5C	C7C	C6C	110,6(4)

Fonte: Autora, 2013.

A partir dos ângulos de torção acima é possível perceber que na parte cíclica central apenas o átomo C2C está um pouco fora do plano, enquanto que o carbono C5C, pertencente ao ciclopropano, está no mesmo plano dos átomos C3C C4C N1C O2C C5C.

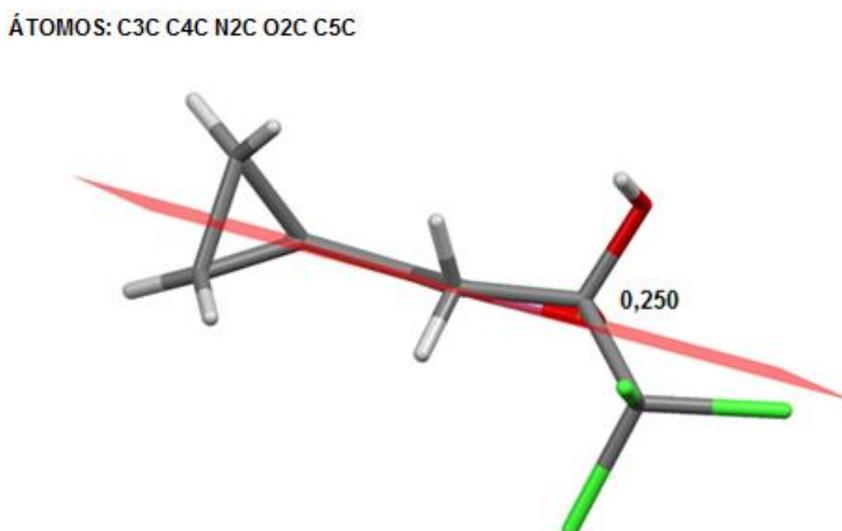
A região coplanar mencionada acima pode ser observada na figura 43 e na figura 44 é possível visualizar o quanto o carbono C2C está distante do plano.

Figura 43 - Representação do composto CPISOX04(c) evidenciando o plano formado pelos átomos C3C, C4C, N1C, O2C, C5C.



Fonte: Autora, 2013.

Figura 44 – Representação do composto CPISOX02(c) evidenciando a distância (Å) que o átomo C2C está do plano formado pelos átomos C3C, C4C, N1C, O2C, C5C.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 30 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
Cl1D	C1D	C2D	C3D	56,9(4)
Cl2D	C1D	C2D	O1D	67,1(3)
Cl1D	C1D	C2D	O2D	-58,5(3)
Cl2D	C1D	C2D	C3D	-62,8(3)
Cl3D	C1D	C2D	O1D	-52,7(3)
Cl2D	C1D	C2D	O2D	-178,2(2)

Tabela 30 – Ângulos de torção (°) para a CPISOX04(d) com os respectivos desvios padrão entre parênteses (continuação).

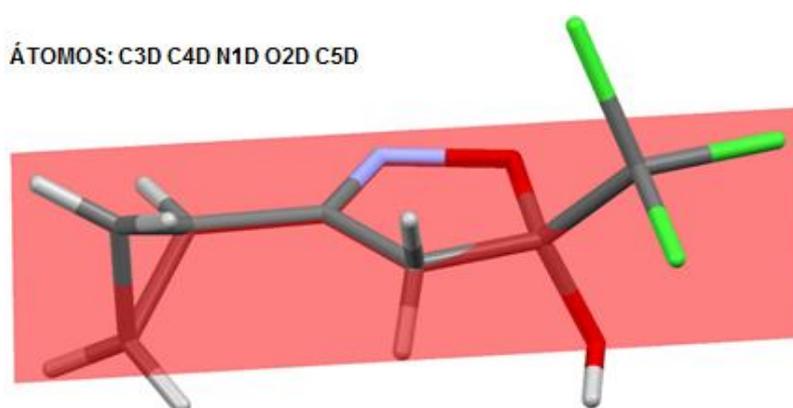
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C13D	C1D	C2D	C3D	177,5(2)
C11D	C1D	C2D	O1D	-173,2(2)
C13D	C1D	C2D	O2D	62,1(3)
O2D	C2D	C3D	C4D	-12,3(3)
O1D	C2D	C3D	C4D	104,6(3)
C1D	C2D	C3D	C4D	-127,5(3)
C2D	C3D	C4D	C5D	-171,7(3)
C2D	C3D	C4D	N1D	8,5(3)
N1D	C4D	C5D	C6D	145,7(4)
N1D	C4D	C5D	C7D	-144,2(4)
C3D	C4D	C5D	C6D	-34,1(5)
C3D	C4D	C5D	C7D	36,0(5)
C4D	C5D	C6D	C7D	110,0(4)
C4D	C5D	C7D	C6D	-109,3(4)

Fonte: Autora, 2013.

A partir dos ângulos de torção acima é possível perceber que na parte cíclica central apenas o átomo C2D está um pouco fora do plano, enquanto que o carbono C5D, pertencente ao ciclopropano, está no mesmo plano dos átomos C3D C4D N1D O2D C5D.

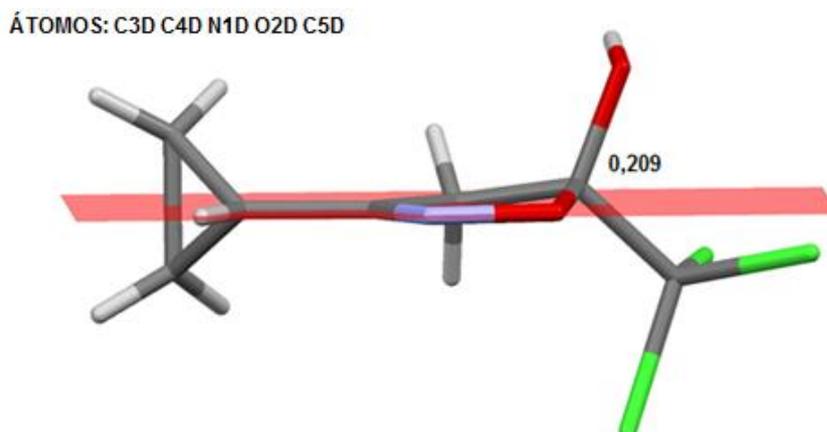
A região coplanar mencionada acima pode ser observada na figura 45 e na figura 46 é possível visualizar o quanto o carbono C2D está distante do plano.

Figura 45 - Representação do composto CPISOX04(d) evidenciando o plano formado pelos átomos C3D, C4D, N1D, O2D, C5D.



Fonte: Autora, 2013.

Figura 46 – Representação do composto CPISOX02(d) evidenciando a distância (Å) que o átomo C2D está do plano formado pelos átomos C3D, C4D, N1D, O2D, C5D.



Fonte: Autora, 2013.

Tabela 31 – Distâncias (Å) e ângulos (°) de possíveis ligações de hidrogênio intermoleculares com os respectivos desvios padrão para a CPISOX04.

	D-H-A	d(D-H)	d(H,,,A)	d(D,,,A)	ÂNGULO (DHA)
(**)	O1A H1A N1D	0,8500	1,9600	2,812(4)	177,00
(***)	O1B H1B N1C	0,8400	2,0200	2,859(4)	175,00
(****)	O1C H1C N1B	0,9040	2,2100	2,864(4)	176,00
(*)	O1D H1D N1A	0,7800	2,0400	2,816(4)	175,00

Fonte: Autora, 2013.

Tabela 32 – Operações de simetria do composto CPISOX04.

(****) x	-y	1/2+z
(*) 1/2+x	1/2-y	1/2+z
(**) x	-y+1	-1/2+z
(***) -1/2+x	1/2+y	Z

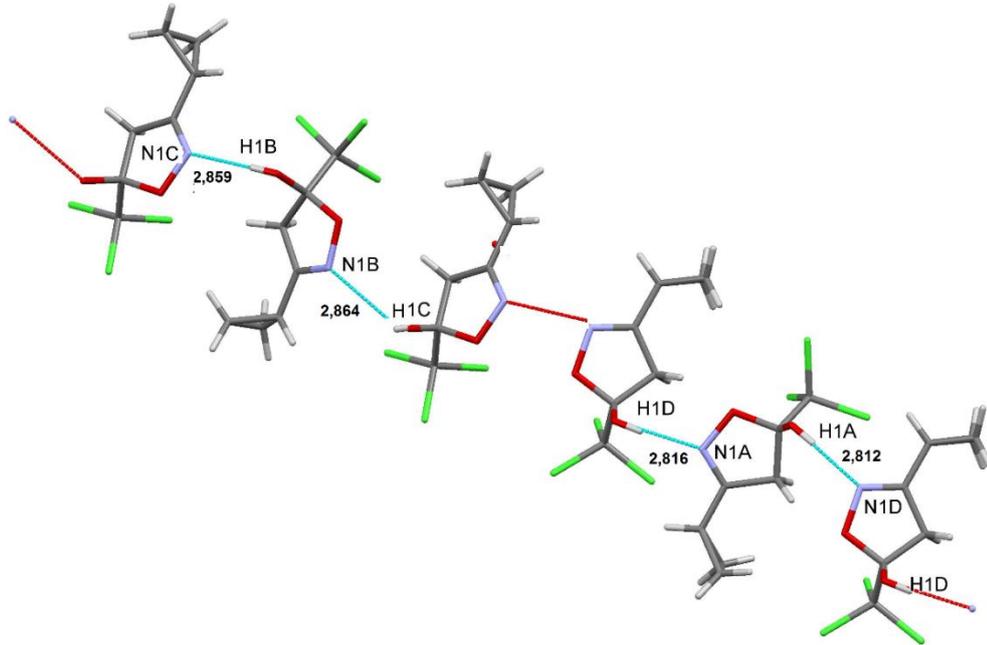
Fonte: Autora, 2013.

Como já foi mostrada na tabela 14 a CPISOX04 cristaliza no grupo espacial Cc com 16 moléculas por cela unitária. Essas moléculas são mantidas no retículo cristalino através de interações intermoleculares, ou seja, ligação de hidrogênio e forças de Van der Waals.

A figura 47 mostra as ligações de hidrogênio entre os hidrogênios da hidroxila e os átomos de nitrogênio, com os seus respectivos comprimentos de ligação e a

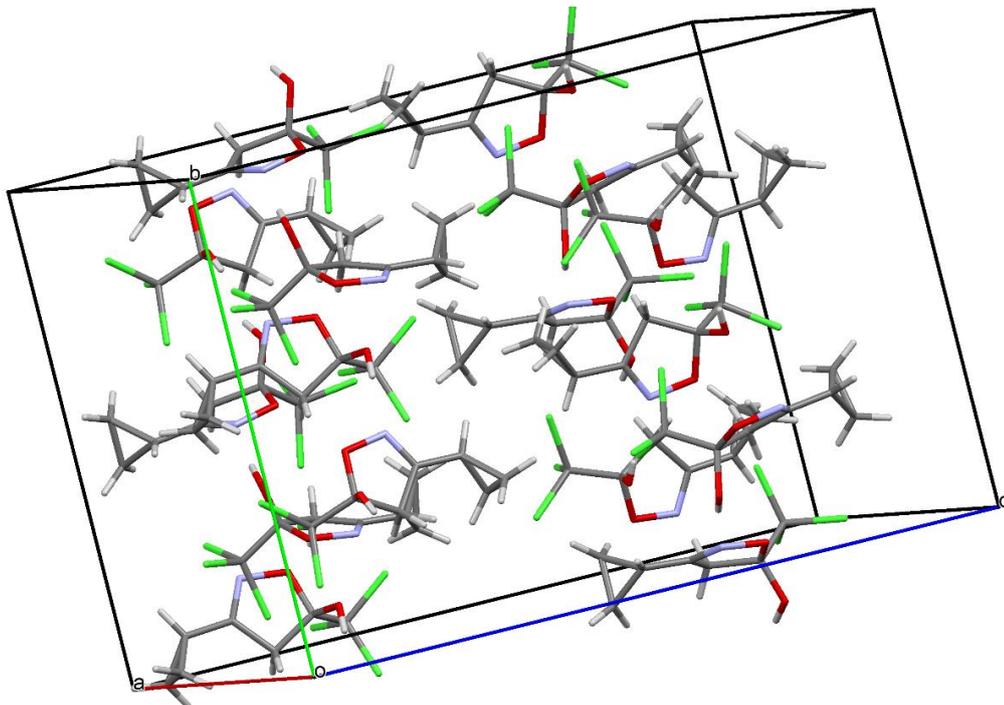
figura 48 mostra o empacotamento cristalino dessas moléculas dentro da cela unitária para o CPISOX04.

Figura 47 - Representação das moléculas da CPISOX04 mostrando as ligações de hidrogênio, com seus respectivos comprimentos (Å).



Fonte: Autora, 2013.

Figura 48 – Empacotamento cristalino do composto CPISOX04.



Fonte: Autora, 2013.

1.2 Sobreposição das estruturas

Todas as estruturas foram sobrepostas com o objetivo de proporcionar um melhor entendimento nas diferenças conformacionais e estão representadas na figura 49.

Figura 49 - Representação da sobreposição das estruturas CPISOX02 e CPISOX04.

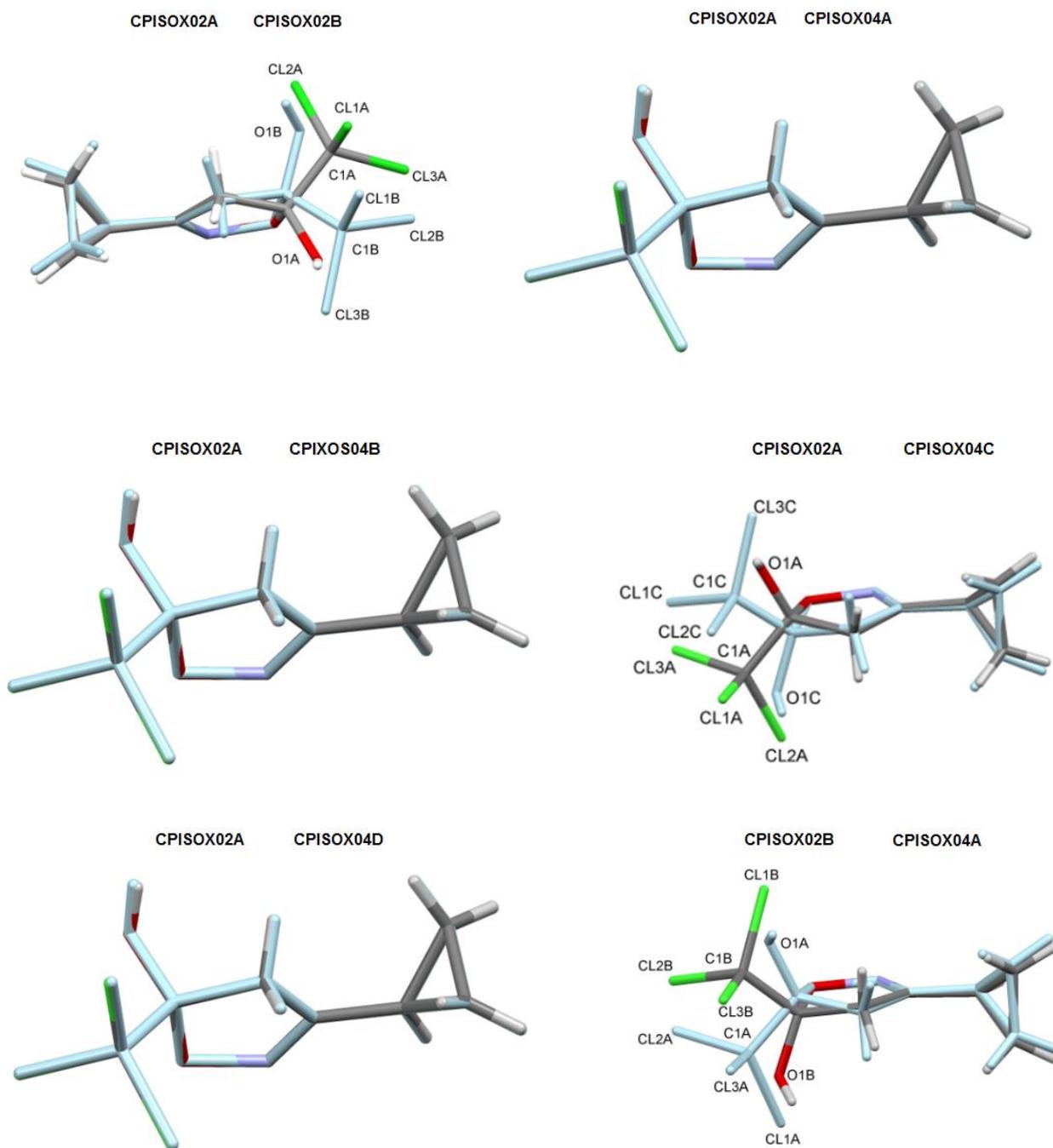


Figura 49 - Representação da sobreposição das estruturas CPISOX02 e CPISOX04 (continuação).

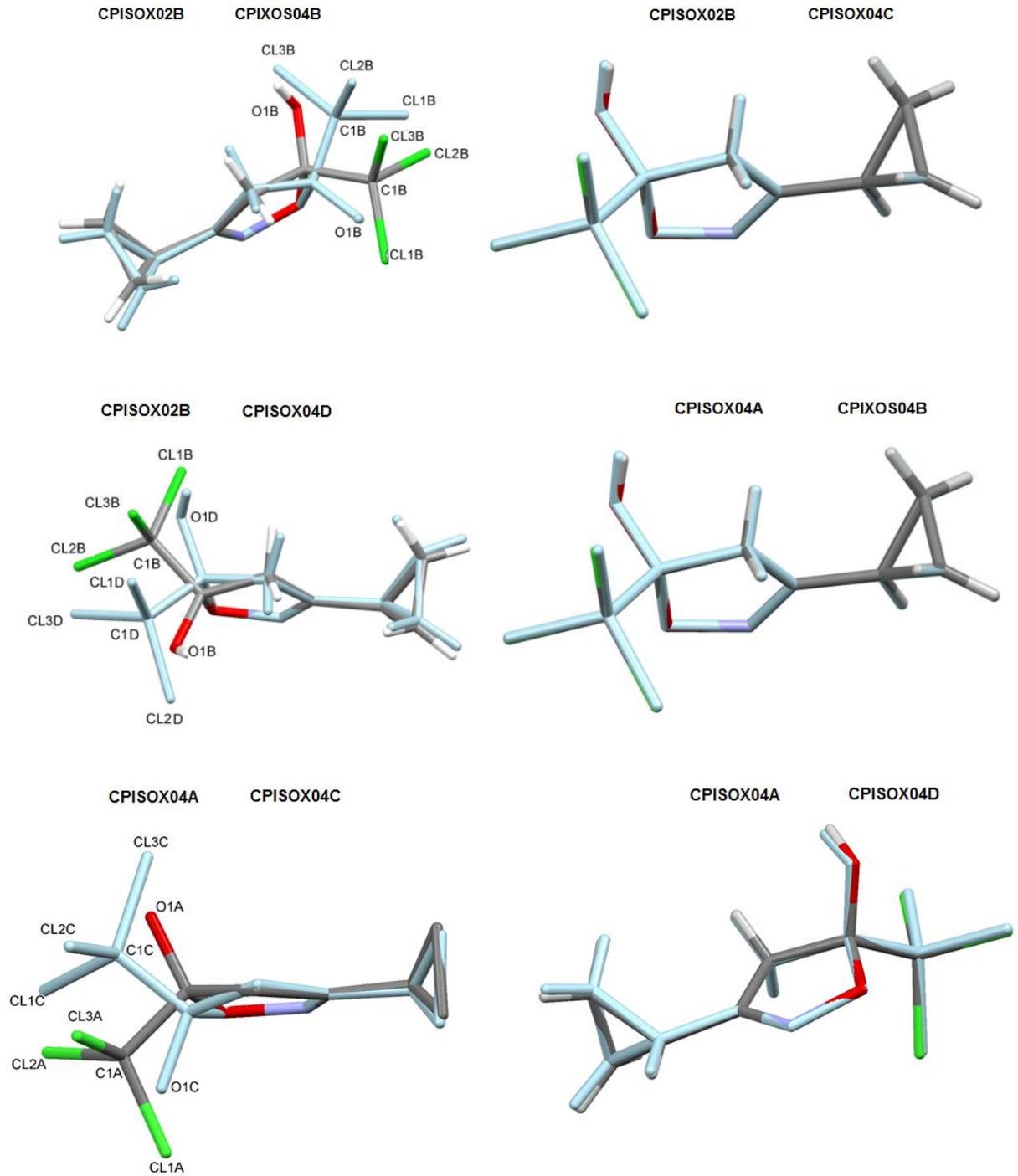
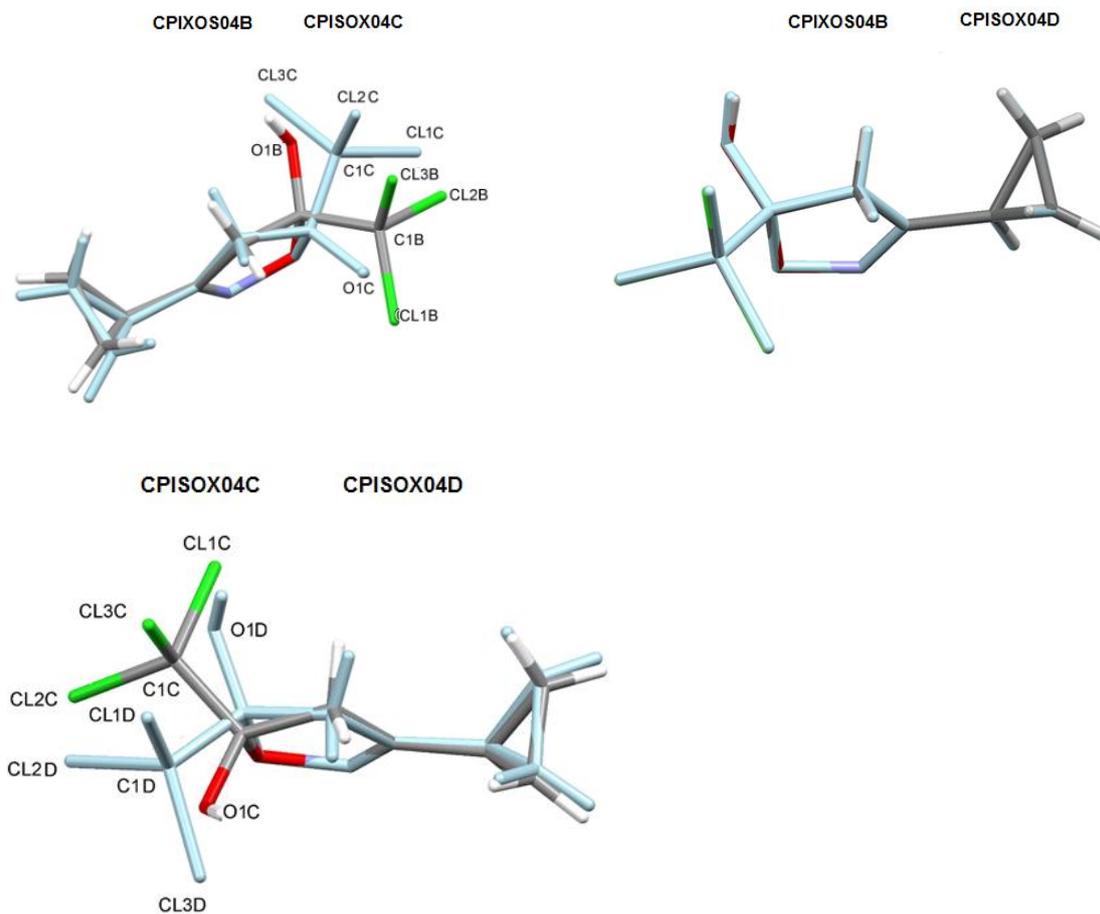


Figura 49 - Representação da sobreposição das estruturas CPISOX02 e CPISOX04 (continuação).



Fonte: Autora, 2013.

Ao analisar a sobreposição das estruturas CPISOX02(a) e CPISOX02(b) observa-se que as duas estruturas são isômeros espaciais e se apresentam numa proporção de 1:1 na unidade assimétrica. A principal diferença na conformação está no carbono ligado aos átomos de cloro e na hidroxila, fazendo com que as duas estruturas sejam imagem especular uma da outra.

Na sobreposição das estruturas do composto CPISOX04 pode-se perceber que as estruturas CPISOX04(a), CPISOX04(c) e CPISOX04(d) são idênticas, enquanto a CPISOX04(b) é imagem especular destas. Desta forma, a diferença na conformação está na proporção de 3:1.

Ao sobrepor estruturas do CPISOX02 com o CPISOX04 é possível observar que a estrutura CPISOX02(a) tem a mesma conformação que as estruturas CPISOX04(a), CPISOX04(b) e CPISOX04(d), enquanto a CPISOX02(b) apresenta a mesma conformação da CPISOX04(c).

4.4 Propriedades físico-químicas

Outras técnicas e cálculos foram realizados para evidenciar maiores diferenças entre esses dois polimorfos. Inicialmente, foram calculadas as energias dos orbitais ligantes (HOMO) e antiligantes (LUMO).

Ao analisar as energias dos orbitais moleculares para a estrutura CPISOX02 e CPISOX04 mostrados na tabela 33, observa-se que a energia do HOMO difere pouco entre todas as estruturas. No entanto, a energia do orbital LUMO tem uma pequena variação na estrutura CPISOX04(a), o que proporciona uma diferença na energia *gap* desta estrutura quando comparada as outras.

Tabela 33 - Energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, e a energia *gap* dos compostos CPISOX02 e CPISOX04.

	Energia HOMO (eV)	Energia LUMO (eV)	Gap (eV)
CPISOX02(a)	-10,9108	-0,49251	10,41829
CPISOX02(b)	-10,9207	-0,50460	10,4161
CPISOX04(a)	-10,2674	-0,67897	9,58843
CPISOX04(b)	-10,9066	-0,50942	10,3972
CPISOX04(c)	-10,9107	-0,51645	10,3943
CPISOX04(d)	-10,9408	-0,51645	10,4244

Fonte: Autora, 2013.

Comparando os orbitais moleculares dos compostos, representados na figura 50, observa-se que tanto para as estruturas do composto CPISOX02 como também para as estruturas CPISOX04, os orbitais ligantes (HOMO) estão praticamente concentrados nos dois anéis, enquanto os antiligantes (LUMO) nos átomos de cloro. Observa-se uma diferença na estrutura CPISOX04(c) com relação as outras, esta apresenta também orbitais HOMO presente nos átomos de cloro.

Figura 50 – Representação dos orbitais HOMO e LUMO das estruturas dos polimorfos CPISOX02 e CPISOX04.

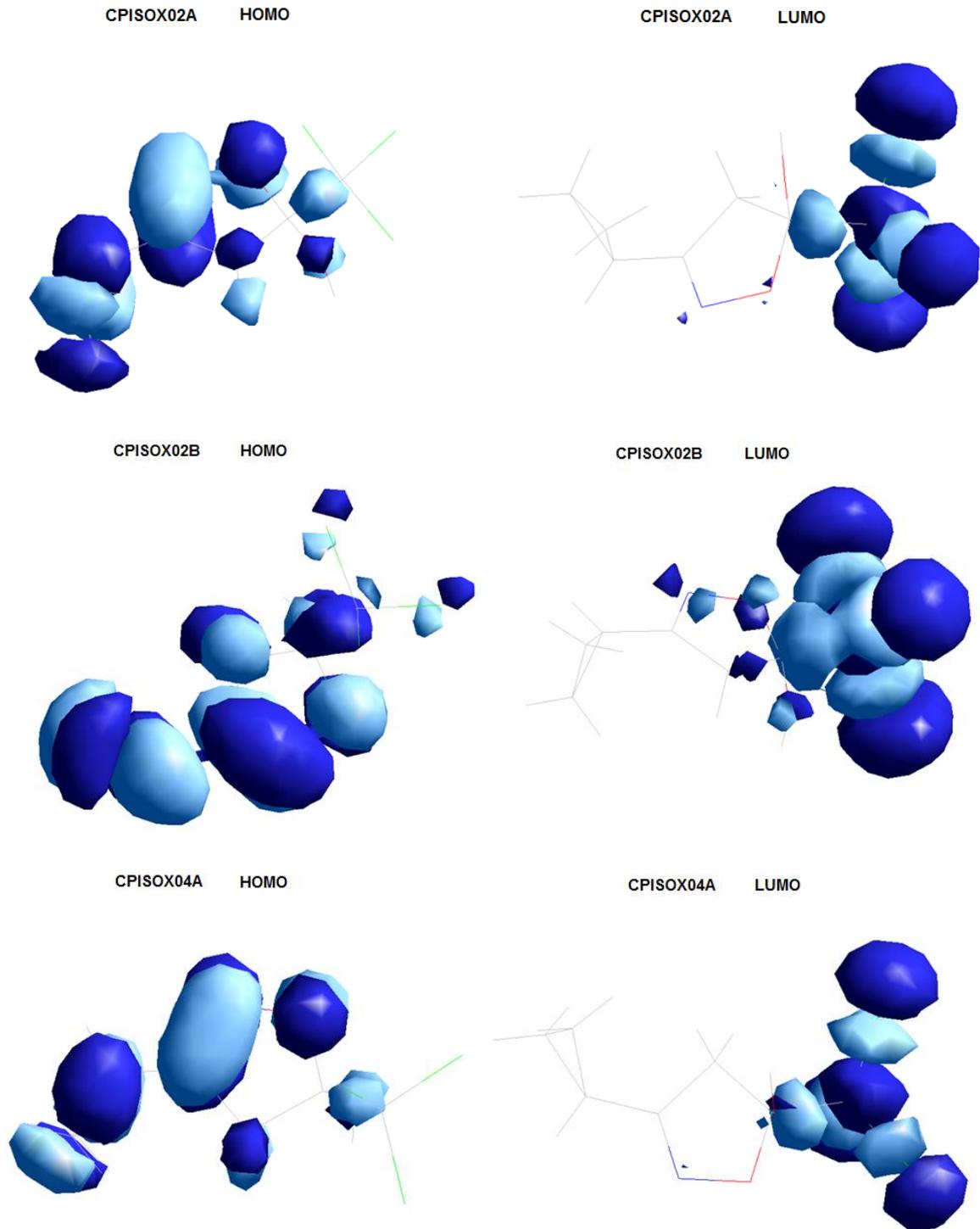
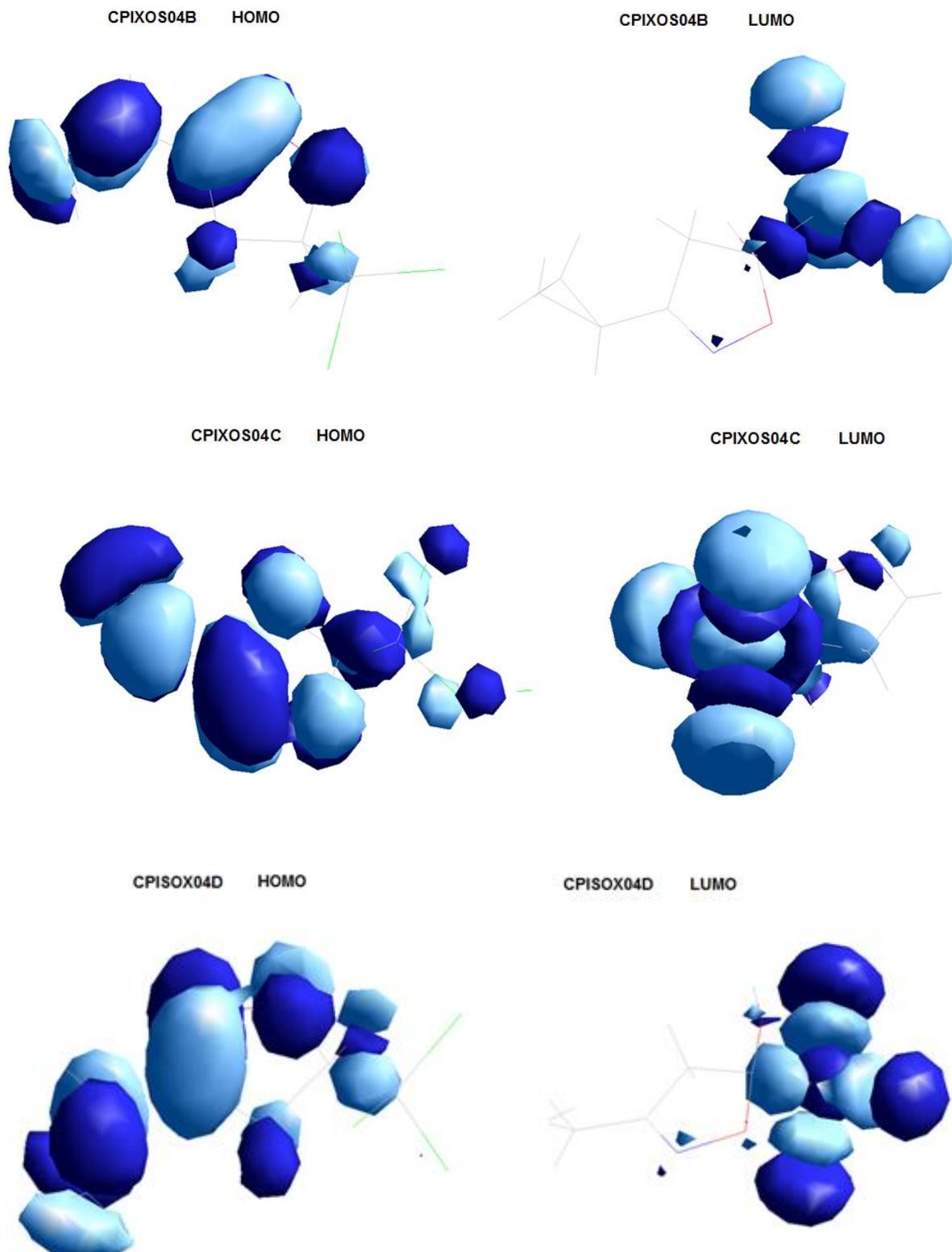


Figura 50 – Representação dos orbitais HOMO e LUMO das estruturas dos polimorfos CPISOX02 e CPISOX04 (continuação).



Fonte: Autora, 2013.

O estudo dos orbitais moleculares para as formas polimorfas desse composto é de fundamental importância para o entendimento das interações destes com receptor, de forma que a diferença da localização desses orbitais e seus valores proporcionarão um arranjo diferente entre o composto e o sítio receptor.

A diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO é denominada *gap* e está relacionada com a estabilidade química de um composto, assim, moléculas com alto valor de *gap* apresentam maior estabilidade química, ocasionando menor reatividade (ZHANG, 2007).

Neste contexto, devido ao fato do composto CPISOX04(d) se apresentar com maior energia *gap*, o mesmo apresentará maior estabilidade quando comparado as outras estruturas. Observa-se, também, que entre as estruturas analisadas, a que possui menor energia *gap* é a CPISOX04(a) caracterizando-a como a menos estável.

Outras propriedades físico-químicas foram calculadas para os dois compostos e estão representadas na tabela a seguir.

O estudo dos orbitais moleculares para as formas polimorfas desse composto é de fundamental importância para o entendimento das interações destes com receptor, de forma que a diferença da localização desses orbitais e seus valores proporcionarão um arranjo diferente entre o composto e o sítio receptor.

Outras propriedades físico-químicas foram calculadas para os dois compostos e estão representadas na tabela a seguir.

Tabela 34 – Representação das propriedades físico-químicas calculada.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	Log P	Energia de Hidratação (Kcal/mol)	Refratividade (Å³)	Polarizabilidade (Å³)
CPISOX02(a)	3,05	-5,36	44,80	20,06
CPISOX02(b)	3,05	-5,37	44,80	20,06
CPISOX02	3,65	-5,36	51,13	20,06
CPISOX04(a)	3,05	-5,37	44,80	20,06
CPISOX04(b)	3,05	-5,38	44,80	20,06
CPISOX04(c)	3,05	-5,43	44,80	20,06
CPISOX04(d)	3,05	-5,43	44,80	20,06
CPISOX04	3,65	-5,46	51,13	20,06

Fonte: Autora, 2013.

Com relação as propriedades físico-químicas calculadas é possível perceber que o log P se apresentou com os mesmos valores para cada estrutura do CPISOX02 e CPISOX04 quando analisadas separadamente. O valor obtido para o log P foi de 3,05, como o valor foi positivo pode-se concluir que todas as estruturas são mais lipossolúveis do que hidrossolúveis. Ao calcular essas propriedades com as estruturas juntas, tanto para o CPISOX02 como para o CPISOX04, pode-se observar que ambas apresentaram o mesmo valor para o log P que foi de 3,65, que é um pouco maior que o obtido para as estruturas quando separadas, desta forma, o empacotamento cristalino proporciona aos dois polimorfos um caráter mais lipossolúvel.

Ao se analisar a energia de hidratação, pode-se observar que houve pequenas diferenças entre os valores de cada estrutura do CPISOX02, como também no CPISOX02 com as duas estruturas juntas. Entretanto, o polimorfo CPISOX04 apresentou as estruturas CPISOX04(a) e CPISOX04(b) com valores próximos, como também a cpisox04(c) e cpisox04(d) com valores idênticos, e as estruturas juntas com valor um pouco maior. A partir da análise dos valores obtidos, pode-se concluir que todas as estruturas separadas, como também quando juntas apresentaram valores negativos, o que indica que os dois polimorfos liberam energia quando em contato com o solvente.

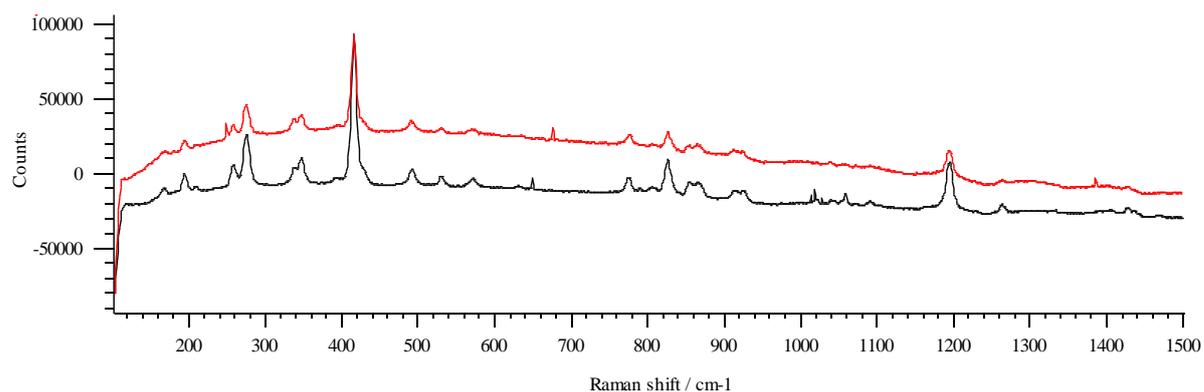
A refratividade molar apresentou o valor de 44,80 para todas estruturas analisadas separadamente e o valor 51,13 quando juntas em cada polimorfo. A refratividade está relacionada com a conformação tridimensional da estrutura, o que interfere no encaixa da molécula com o receptor. Assim, quanto mais positivo o valor, maior o efeito estérico, proporcionando menor interação com o receptor. Desta forma, pode-se concluir que o empacotamento, de ambas estruturas, aumenta o efeito estérico.

A polarizabilidade apresentou os mesmo valores para cada caso, indicando que a possibilidade de distorção da nuvem eletrônica é a mesma para cada estrutura e cada polimorfo.

4.5 Espectroscopia Raman

Foi realizada a técnica de *espectroscopia raman* para as formas polimórficas CPISOX02 e CPISOX04 com o objetivo de identificar a bandas mais importantes e fazer uma comparação entre os dois composto. A figura 41 mostra os espectros raman para os dois polimorfos.

Figura 51 - Espectros Raman para os dois polimorfos. A linha preta representa a amostra cristalizada em acetato de etila (CPISOX02) e a linha vermelha representa o composto cristalizado em metanol (CPISOX04).



Fonte: Autora, 2013.

A técnica de espectroscopia Raman serviu como complemento na caracterização desses polimorfos. Ao se analisar os espectros, observar-se que as duas amostras se apresentaram bastante semelhantes, ou seja, não houve diferenças significativas entre suas estruturas vibracionais, confirmando que a utilização de

solventes diferentes (metanol e acetato de etila) durante a cristalização não interferiu na estrutura química.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da interpretação dos dados cristalográficos é possível concluir que as moléculas destes polimorfos, praticamente não apresentam diferenças com relação às distâncias, porém apresentam ângulos entre seus átomos diferentes, o que gera uma diferença na conformação destes compostos. Desta forma, as duas estruturas polimórficas analisadas apresentam conformações distintas, podendo classificar o polimorfismo como *polimorfismo conformacional*.

Além disso, ao se analisar a cela unitária, nota-se que as moléculas dos dois polimorfos estão empacotadas de forma diferente dentro da cela unitária, o que caracteriza o *polimorfismo de empacotamento* entre a CPISOX02 e CPISOX04. Desta forma, os polimorfos analisados apresentam o *polimorfismo conformacional e de empacotamento*.

Independente do tipo de polimorfismo, a distribuição das cargas, energias e entropia serão diferentes, o que acarreta em diferenças significativas nas propriedades físico-químicas. Desta forma, além da difração de raios X, foram realizados cálculos das energias dos orbitais HOMO e LUMO, como também de algumas propriedades físico-químicas (Log P, refratividade, energia de hidratação e polarizabilidade), e a espectroscopia Raman com o objetivo de propor mais evidências na diferenciação desses polimorfos.

Ao se analisar a energia dos orbitais moleculares observou-se que houve pouca diferença da energia *gap* para os dois polimorfos como também a do orbital HOMO e LUMO. Apesar dessa pouca diferença nessas energias, a estrutura que se apresentou menos estável foi a CPISOX04(a) pois possui o menor valor de energia *gap*.

A técnica de espectroscopia Raman não apresentou diferenças significativas entres dois polimorfos, ou seja, a estrutura química não foi modificada com o uso de solventes diferentes. Desta forma, é interessante verificar se o solvente foi o fator predominante para gerar o polimorfismo ou se foi provocado por outro fator. Neste contexto, outras técnicas serão realizadas para se obter mais informações sobre estes polimorfos, uma destas técnicas será o RMN no estado sólido que é umas das principais na caracterização de polimorfo

REFERÊNCIAS

- AMORIM, P. H. O. **Caracterização térmicas e estudo de polimorfismo de fármacos anti-hipertensivos da classe dos β -bloqueadores: nadolol e atenolol.** 25 F. Dissertação (Mestrado em Ciências) _ Universidade de São Paulo. São Carlos. 2012.
- ARAUJO, G. L. B.; ALTIVO, P.; ANTÔNIO, S. G.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** p. 27-36, 2012.
- BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no Infravermelho: na caracterização de compostos orgânicos.** Editora: UFV. p. 12-30, 2007.
- BERNADI, L. S. **Caracterização e estudos das propriedades no estado sólido do cloridrato de venlafaxina.** 231F. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) _Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2013.
- BRANDÃO, A. L. A. Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral. **Revista Racine.** Disponível em < www.racine.com.br>. Acesso em: 10 de jul. 2013.
- CASTELLAN, G. W. **Fundamentos de Físico-Química.** Livros Técnicos e Científicos, 1973.
- COSTA, L. L. **Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados na produção de medicamentos genéricos no Brasil.** 93F. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) _Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2005.
- CUI, Y. A material Science perspective of pharmaceutical solids. **International Journal of Pharmaceutics.** Elsevier. 18 de jul. de 2007. v. 339. p.3.
- CULLITY, B. D. **Elements of x-ray diffraction.** Editor Morris Cohen. 2000.
- DA SILVA, R. **Cristalografia por difração de Raios-X e a Ciência dos Materiais.** Artigo. Universidade Federal do ABC. São Paulo. < <http://professor.ufabc.edu.br/~leigui/disciplinas/grad/fenomenosondulatorios/apres/diurno/raphael.pdf>> acesso em: 15 de nov. 2013.
- DELATORRE, P.; JUNIOR W. F. A. **A Influência do Fator de Vibração Térmica na Densidade Eletrônica de Cristais Bidimensionais.** Revista Brasileira de Ensino de Física. 23. Jun. 2001.
- ELIMINAÇÃO - METABOLIZAÇÃO E EXCREÇÃO. Disponível em <diariodefarmacia2010.blogspot.com.br> acessa em: 27 jul.2014.
- ELLENA, J. **Polimorfismo em fármaco.** Instituto de física de São Carlos. Universidade de São Paulo. Disponível em <www.labcri.ufmg.br/escola/javier.pdf> acesso em: 12 mar. 2014.
- FARMÁCIA DIARIA. Disponível em <diariodefarmacia2010.blogspot.com.br> acesso em: 22 jun. 2014.
- FARMACOLOGIA: CONCEITOS BÁSICOS. Disponível em <www.portaldaeducacao.com.br> acesso em: 10 de nov. 2013.

FERNANDES, W. B.; NAPOLITANO, H. B.; PÉREZ, C. N.; MARTINS, F. M.; LARIUCCI, C. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. **Revista Processos Químicos**. p. 19-32, 2011.

FIFIELD, F. W.; KEALEY, D. **Principles and Practice of Analytical Chemistry**. Glasgow: Chapman & Hall. 4. ed. p. 378-500, 1995.

GRANT, D. J. W.; BYRN, S. R. A timely re-examination of drug polymorphism in pharmaceutical development and regulation. **Advanced drug delivery reviews**. Elsevier. p. 237-239. 23 de fev. 2004.

GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 64. p. 37-60, 2001.

GONÇALVES, M. V. C. **Aplicação da técnica de difração de raios X usando luz síncrotron para caracterização de esmalte dentário humano fluorótico e de controle**. 97 F. Dissertação (Mestrado em Física) _Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. 2010.

GROOM, C. **The Cambridge Crystallographic Data Centre**. Reino Unido, 2008. Disponível em <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>. Acesso em: 15 set. 2014.

HyperChem Program Release 7.5 for Windows. **Hypercube, Inc.**, Gainesville, FL 2002.

KLEIN, C.; DUTROW, B. **Manual de Ciências de Materiais**. Editora: Bookman. 23. ed. 2008.

LARIUCCI, C.; NAPOLITANO, H. B.; CUNHA, S. Inovação Tecnológica e Polimorfismo de Fármacos. **Revista Processos Químicos**. p. 59-65, 2008.

LIMBERGER, A. L. B. M.; **Estudo do polimorfismo em diferentes fármacos de interesse para a indústria farmacêutica: cimetidina, mebendazol e paracetamol**. 104 F. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) _Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2011.

LIXANDRÃO, K. C. L. **Estudo da estrutura cristalina do albendazol com o uso de difração de raios X**. 97 F. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Materias Avançados). Universidade Federal do ABC. Santo André. 2012.

LONG, S.; PARKIN, S.; SIEGLER, M.; BROCK, C. P.; CAMMERS, A.; LI, T. Polymorphism of an Organic System Effected by the Directionality of Hydrogen-Bonding Chains. **Cryst. Growth Design Reviews**. p. 3137-3140, 2008.

LORINCZ, A.; HADDAD, D.; NAIK, R.; FUNG, A.; CAO, A.; MANDA, P.; PANDYA, A.; AUNER, G.; RABAH, R.; LANGENBURG, S. E.; KLEIN, M. D. Raman spectroscopy for neoplastic tissue differentiation: a pilot study. **Journal of Pediatric Surgery**. v. 39. n. 6. p. 953-956, 2004.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry**, 4. ed., NY, 1992.

MARTINS, I. C. B. **Desenvolvimento de fármacos: melhoria do desempenho de princípios farmacologicamente ativos por síntese supramolecular**. 110 F. Dissertação (Mestrado em Bioorgânica) _ Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. 2013.

MARTINS, R. A. A Descoberta dos Raios X: O Primeiro Comunicado de Rontgen. **Revista Brasileira de Ensino de Física**. v. 20. n. 4, 1998.

NASCIMENTO, C. J.; JÚNIOR. C. B. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento** n. 21. jul.de 2001. p. 52-62.

PADILHA, A. F. Livro: **Materiais de Engenharia**. Editora Hemus, 2007.

PECHARSKY, V. K. **Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials**. Springer. 2005.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**. v. 30, 2007.

POLIMORFISMO E FÁRMACOS. Disponível em <www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br> acessa em 28/08/2014.

SAURABH, G.; KAUSHAL, C. Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application (ANDA) – A Regulatory Perspective. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**. p. 6-17, 2011.

SHELDRIK, G. M. **SHELX97 Program of Crystal Structure Refinement**. University of Goettingen, Germany, 1998.

SIBAJA, A. M. A. **Estudo físico-químico dos polimorfos da progesterona e estabilização da forma metaestável sobre matrizes poliméricas**. 185 F. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) _ Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2012.

SILVIO, C. Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. **Quim. Nova**, v. 31, n. 4, p. 906-909, 2008.

SPONGE, R. B.; PRICE, C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. J. HORNEDO, N. R. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supra molecular perspective. **Adv Drug Deliv Rev**. p. 241-274, 2004.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R. GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. **Equivalência Farmacêutica no Contexto da Intercambialidade entre Medicamentos: Bases Técnicas e Científicas**. Anvisa. 2004.

VIDAL, J. J. G. **Identificación automática de Espectros Raman de pigmentos mediante análisis por componentes principales**. Proyecto Final de Carrera. Universitat Politècnica de Catalunya (UPC).

VIPPAGUNTA, S. R.; BRITTAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 48. p. 3-26, 2001.

YU, L.; REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical Science & Technology Today**. v. 1. n. 3. p. 118-127, 1998.

ZACHARIASEN, W. H.; **Theory of X-Ray Diffraction in Crystals**. Nova Iorque, 1945.

ZHANG, G.; MUSGRAVE, C.B.; Comparison of DFT Methods for Molecular Orbital Eigenvalue Calculations, **J. Phys. Chem.** p. 1554-1561,2007.