



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
E BIOTECNOLOGIA**



SHEYLA WELMA DUARTE SILVA

**ESTUDOS CRISTALOQUÍMICOS E QUÍMICO-QUÂNTICOS DE SEIS DERIVADOS
TIOFÊNICOS 2-[(ARILIDENO)-AMINO]-4,5-CICLOALQUIL-TIOFENO-3-
CARBONITRILA**

**Maceió-AL
2016**

SHEYLA WELMA DUARTE SILVA

**ESTUDOS CRISTALOQUÍMICOS E QUÍMICO-QUÂNTICOS DE SEIS DERIVADOS
TIOFÊNICOS 2-[(ARILIDENO)-AMINO]-4,5-CICLOALQUIL-TIOFENO-3-
CARBONITRILA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Físico-Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Valéria Rodrigues dos Santos Malta

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Tatiane Luciano Balliano

**Maceió-AL
2016**

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

S586e Silva, Sheyla Welma Duarte.
Estudos cristalquímicos e químico-quânticos de seis derivados tiofênicos 2-
[(arilideno)-amino]-4,5-cicloalquil-tiofeno-3-carbonitrila / Sheyla Welma Duarte Silva.
– 2016.
228 f. : il., grafs., tabs.

Orientadora: Valéria Rodrigues dos Santos Malta.

Coorientadora: Tatiane Luciano Balliano.

Tese (doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas.
Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Química e
Biotecnologia. Maceió, 2016.

Bibliografia: f. 163-169.

Apêndices: f. 170-228.

1. Derivados tiofênicos. 2. Cristalografia. 3. Modelagem molecular. I. Título.

CDU: 548.73



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 Tese do Doutorando **Sheyla Welma Duarte Silva** intitulada: **“Estudos Cristalquímicos e Químico-Quânticos de Seis Derivados Tiofênicos 2[Aridileno)- Amino]-4,5-Cicloalquil-Tiofeno-3-Carbonitrila”**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas no dia 24 de fevereiro de 2016, às 09h30, na Sala de Reuniões do IQB, na Universidade Federal de Alagoas.

COMISSÃO JULGADORA

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

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

Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento
(PPGCS/ESENFAR/UFAL)

Prof^a. Dr^a. Ana Catarina Rezende Leite
(PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. Josealdo Tonholo
(PPGQB/IQB/UFAL)

Dedico este trabalho à minha mãe, Francis, que sempre acreditou em mim e me deu forças para superar toda e qualquer dificuldade da vida. Ao meu pai, Cícero, e aos meus irmãos, Charles, Wesley, Júnior, Warley e Emyle, que são a fortaleza de minha alma. A todos da minha família, por me amarem e serem meus amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela maravilhosa vida que me concede, pelas graças que tem me permitido alcançar, por me fazer trilhar um caminho no qual eu posso sentir sua presença a todo momento.

A minha família, que é a base formadora para tudo o que sou.

A Prof^a. Dr^a. Valéria Rodrigues dos Santos Malta, por me receber e acolher nesse Laboratório. Além da fundamental participação em minha formação profissional e pessoal, com seus valorosos ensinamentos de vida.

A Prof^a. Dr^a Tatiane Luciano Balliano, por sua dedicação e por tudo o que me ensinou até agora.

Ao Prof^o. Dr^o. Mariano Alves Pereira, pela sua preocupação constante em transformar seus alunos em bons profissionais.

A todos do Laboratório de Cristalografia, por estarem presentes nesta jornada.

A equipe do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF, por fornecer as amostras estudadas neste trabalho.

A todos os meus inestimáveis amigos, por transmitirem mais harmonia à minha vida.

As minhas amigas Jumelice dos Santos Silva e Isabela Nunes Lemos, pelo carinho incondicional, e pelo apoio que delas tenho recebido durante esta etapa da minha vida.

Minha eterna gratidão à Prof^a. Dr^a Nely Targino do Valle Cerqueira, que representa, para mim, o início de uma longa jornada.

A CAPES pelo apoio financeiro concedido.

A UFAL pela oportunidade de prosseguir em minha vida acadêmica.

RESUMO

Este trabalho consistiu na realização de um estudo cristalográfico e químico-quântico de seis derivados tiofênicos 2-[(arilideno)-amino]-4,5-cicloalquil-tiofeno-3-carbonitrila (LPSF/SB). Esta classe de compostos é considerada de fundamental importância para o estudo e planejamento de novos fármacos, visto que apresentam uma larga escala de propriedades farmacológicas, tais como bactericida, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral e anestésica. Neste âmbito, o presente trabalho teve como objetivo estudar parâmetros estruturais e eletrônicos dos derivados supracitados, a fim de avaliar e compreender características químicas que forneçam informações sobre a reatividade e estabilidade dos mesmos. As estruturas dos referidos compostos foram determinadas através da técnica de cristalografia de raios X, empregando o programa WingX v1.80.05. Tais estruturas foram obtidas também por otimização de geometria, utilizando o método semi-empírico Recife Model 1 (RM1), por meio do programa HyperChem. Com isto, foi possível verificar a aplicabilidade da metodologia computacional da Modelagem Molecular (MM) em prever características estruturais, tais como distâncias, ângulos de ligações, ângulos de torção e parâmetros QSAR. Os resultados obtidos a partir das coordenadas cristalográficas (no estado sólido) foram comparados aos resultados gerados por minimização de energia (que fornece a configuração geométrica da molécula no estado de equilíbrio). Com esta análise, foi possível observar uma boa concordância entre os resultados cristalográficos e os otimizados. A partir de então, foi possível correlacionar os parâmetros calculados e realizar uma análise estrutural dos compostos, para verificar a relação quantitativa entre a estrutura química e algumas propriedades físico-químicas (QSPR), bem como, a relação quantitativa entre a estrutura química e a atividade biológica (QSAR) dos derivados em estudo.

Palavras-chaves: Derivados Tiofênicos. Cristalografia. Modelagem Molecular.

ABSTRACT

This work consists in carrying out a crystallochemical and quantum chemical study of six thiofênicos derivative 2 - [(arylidene) amino] -4,5-cycloalkyl-thiophene-3-carbonitrile (LPSF / SB). This class of compounds is considered of fundamental importance for the study and design of new drugs, since they exhibit a wide range of pharmacological properties, such as antibacterial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, antioxidant, antitumor and anesthetic. In this context, the present work was to study structural and electronic parameters of the above-mentioned compounds, in order to assess and understand chemical characteristics that provide information about the reactivity and stability of the same. The structures of these compounds were determined by X ray crystallography technique, employing WingX v1.80.05 program. Such structures have also been obtained by geometry optimization using the semi-empirical method Recife Model 1 (RM1) by means of HyperChem program. Therefore, it was possible to verify the applicability of the computational method of molecular modeling (MM) to predict structural characteristics, such as distances, bonding angles, torsion angles and QSAR parameters. The results obtained from crystallographic coordinates (solid state) were compared to the results generated by energy minimization (which provides the geometric configuration of the molecule at equilibrium). With this analysis, we observed a good agreement between the crystallographic results and optimized. Thereafter, it was possible to correlate the calculated parameters and perform a structural analysis of the compounds, to verify the quantitative relationship between the chemical structure and some physicochemical properties (QSPR) and the quantitative relationship between chemical structure and biological activity (QSAR) of derivatives under study.

Keywords: Derivatives Thiophenes. Crystallography. Molecular Modelling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	–	Estrutura do prontossil (a), e da sulfonamida (b).....	26
Figura 2	–	Estrutura do derivado 2-aminotiofeno.....	29
Figura 3	–	Diagrama de síntese dos derivados 2-amino-tiofeno (LPSF/SB-1, LPSF/SB-50 E LPSF/SB-2).....	30
Figura 4	–	Diagrama de síntese dos derivados 2-[(arilideno)-amino]-4,5-cicloalquil tiofeno-3-carbonitrila (LPSF/SB).....	31
Figura 5	–	Pontos de um retículo cristalino com a cela unitária em destaque.....	32
Figura 6	–	Cela unitária destacando os parâmetros lineares e angulares.	33
Figura 7	–	Os 14 retículos de Bravais.....	34
Figura 8	–	O espalhamento de raios X por um átomo no espaço.....	36
Figura 9	–	Modificação no comportamento da difenidramina mediante a alteração na sua estrutura molecular.....	41
Figura 10	–	Estrutura geral dos derivados tiofênicos.....	54
Figura 11	–	Estruturas químicas dos compostos derivados tiofênicos.....	55
Figura 12	–	a) Difratorômetro automático Kappa CCD do Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular do IQB-UFAL; b) visão detalhada da região onde os raios X são incididos no cristal...	56
Figura 13	–	Estrutura geral dos derivados tiofênicos em estudo.....	65
Figura 14	–	Representação Ortep dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	66
Figura 15	–	Representação Ortep dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	67
Figura 16	–	Aldeídos aromáticos usados na reação de condensação dos compostos em estudo.....	70
Figura 17	–	Sobreposição dos compostos SB-33 (Verde), SB-39 (cian), SB-46 (violeta), SB-70 (amarelo), SB-83 (azul) e SB-200 (castanho).....	72
Figura 18	–	Ângulos de torção dos átomos da cadeia principal dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83.....	74

Figura 19 –	Ângulos de torção dos átomos da cadeia principal dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200.....	75
Figura 20 –	Planos, 1 e 3, traçados para o composto SB-33.....	77
Figura 21 –	Sobreposição dos compostos pertencentes a série cicloexila: SB-39 (cian) e SB-83 (azul).....	78
Figura 22 –	Sobreposição dos compostos pertencentes a série cicloexila: SB-39 (cian) e SB-83 (azul), destacando a posição dos aldeídos substituintes.....	79
Figura 23 –	Planos, 1 e 2, traçados para o composto SB-39.....	79
Figura 24 –	Planos, 4 e 5, traçados para o composto SB-83.....	80
Figura 25 –	Sobreposição dos compostos pertencentes a série cicloeptila: SB-46 (violeta), SB-70 (amarelo) e SB-200 (castanho).....	82
Figura 26 –	Plano 1 traçado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200...	83
Figura 27 –	Plano 2 traçado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200...	85
Figura 28 –	Relação entre os planos (1 e 2), dos compostos SB-46 e SB-70.....	87
Figura 29 –	Sobreposição dos compostos SB-39 (cian) e SB-46 (violeta)..	87
Figura 30 –	Sobreposição dos compostos SB-83 (azul) e SB-200 (castanho).....	88
Figura 31 –	Planos calculados para os compostos SB-83 e SB-200.....	89
Figura 32 –	Relação entre os planos (4 e 5) do composto SB-83, e (1 e 2) do composto SB-200.....	90
Figura 33 –	Empacotamento cristalino destacando as quatro moléculas das celas unitárias dos compostos em estudo.....	91
Figura 34 –	Cela unitária do composto SB-33, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	93
Figura 35 –	Parte do empacotamento cristalino do composto SB-33, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	93
Figura 36 –	Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-33.....	94
Figura 37 –	Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-33.....	94

Figura 38 –	Cela unitária do composto SB-39, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	95
Figura 39 –	Parte do empacotamento cristalino do composto SB-39, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	95
Figura 40 –	Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-39.....	96
Figura 41 –	Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-39.....	96
Figura 42 –	Cela unitária do composto SB-83, destacando as ligações intermoleculares de hidrogênio.....	97
Figura 43 –	Parte do empacotamento cristalino do composto SB-83, destacando as ligações intermoleculares de hidrogênio.....	97
Figura 44 –	Ligações intermoleculares de hidrogênio do composto SB-83.	98
Figura 45 –	Análise de possíveis interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-83.....	98
Figura 46 –	Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-83.....	99
Figura 47 –	Visualização de distância e ângulo de ligação entre H(17) e N(1) para o composto SB-83.....	99
Figura 48 –	Representação em dots, com base nos raios de Van der Waals, para os átomos N(1), N(2) e H(17) do composto SB-83.....	100
Figura 49 –	Cela unitária do composto SB-46, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	100
Figura 50 –	Parte do empacotamento cristalino do composto SB-46, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	101
Figura 51 –	Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio, entre N(1) e H(2B), do composto SB-46.....	101
Figura 52 –	Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio, entre S(1) e H(3B), do composto SB-46.....	102
Figura 53 –	Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-46.....	102

Figura 54 –	Cela unitária do composto SB-70, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	103
Figura 55 –	Parte do empacotamento cristalino do composto SB-70, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	103
Figura 56 –	Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-70.....	104
Figura 57 –	Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio que envolvem o grupo etoxila do composto SB-70.....	104
Figura 58 –	Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-70.....	105
Figura 59 –	Cela unitária do composto SB-200, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.....	105
Figura 60 –	Parte do empacotamento cristalino do composto SB-200, destacando as ligações intermoleculares de hidrogênio.....	106
Figura 61 –	Ligações intermoleculares de hidrogênio do composto SB-200.....	106
Figura 62 –	Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-200.....	107
Figura 63 –	Representação em dots, com base nos raios de Van der Walls, para os átomos N(1), N(2) e H(18) do composto SB-200.....	107
Figura 64 –	Estrutura teórica dos compostos SB-33, SB-39, SB-83, SB-46, SB-70 e SB-200.....	108
Figura 65 –	Conformação do composto SB-33 a partir da busca conformacional: a) primeira conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, primeira conformação em azul) e cálculo de RMSD. c) segunda conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; d) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, segunda conformação em azul) e cálculo de RMSD.....	109

Figura 66 –	Conformação do composto SB-39 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.....	110
Figura 67 –	Conformação do composto SB-83 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.....	110
Figura 68 –	Conformação do composto SB-46 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.....	111
Figura 69 –	Conformação do composto SB-70 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.....	111
Figura 70 –	Conformação do composto SB-200 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.....	112
Figura 71 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-33.....	113
Figura 72 –	Modificação conformacional na estrutura otimizada do composto SB-33.....	115
Figura 73–	Conformações e energias da estrutura cristalográfica do composto SB-39: a) estrutura com a desordem; b) estrutura 1 [C(2) – C(3)]; c) estrutura 2 [C(2A) – C(3A)]; d) estrutura 3 [C(2) – C(3A)]; e) estrutura 4 [C(2A) – C(3)]......	116

Figura 74 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-39.....	116
Figura 75 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-39.....	117
Figura 76 –	Modificações conformacionais e energias correspondentes para a estrutura teórica do composto SB-39: cristalográfica em castanho, otimizada em azul.....	119
Figura 77 –	Conformações e energias da estrutura cristalográfica do composto SB-83: a) estrutura com a desordem; b) estrutura 1 [C(3)]; c) estrutura 2 [C(3A)].....	120
Figura 78 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-83.....	121
Figura 79 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-83.....	121
Figura 80 –	Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio da estrutura otimizada do SB-83.....	123
Figura 81 –	Modificações conformacionais e energias correspondentes para a estrutura teórica do composto SB-83: cristalográfica em castanho, otimizada em azul.....	124
Figura 82 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-46.....	125
Figura 83 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-70.....	126
Figura 84 –	Modificação conformacional e energia correspondente para a estrutura teórica do composto SB-70: a) sobreposição das estruturas após alteração (cristalográfica em castanho, otimizada em azul); b) conformação e energia da estrutura teórica após modificação; c) conformação e energia da estrutura teórica após nova otimização.....	129
Figura 85 –	Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-200.....	129
Figura 86 –	Sobreposição das estruturas teóricas SB-83 (laranja) e SB-200 (azul).....	131

Figura 87 –	Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio da estrutura otimizada do SB-200.....	133
Figura 88 –	Modificações conformacionais e energias correspondentes para a estrutura teórica do composto SB-200: cristalográfica em castanho, otimizada em azul.....	132
Figura 89 –	Representação wire mesh da densidade eletrônica das estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.....	138
Figura 90 –	Distribuição da carga atômica para as duas conformações dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83.....	147
Figura 91 –	Distribuição da carga atômica para as duas conformações dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200.....	148
Figura 92 –	Representação wire mesh do mapa de potencial eletrostático molecular (MEP) das estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.....	150
Figura 93 –	Representação gráfica do HOMO (0) para as estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.....	153
Figura 94 –	Representação gráfica do LUMO (0) para as estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.....	154
Figura 95 –	Espectro da energia do orbital molecular (OM) para as duas conformações dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83.....	155
Figura 96 –	Espectro da energia do orbital molecular (OM) para as duas conformações dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200.....	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Parâmetros de rede e ângulos dos 7 sistemas de Bravais.....	33
Tabela 2	–	Comprimentos de onda das radiações mais utilizadas em difração de raios X (em Å).....	35
Tabela 3	–	Propriedades físico-químicas calculadas através do programa HyperChem 8.0.9.....	63
Tabela 4	–	Propriedades físico-químicas calculadas a partir de suas equações.....	64
Tabela 5	–	Principais dados cristalográficos das moléculas SB-33, SB-39 e SB-83.....	68
Tabela 6	–	Principais dados cristalográficos das moléculas SB-46, SB-70 e SB-200.....	69
Tabela 7	–	Distâncias interatômicas em Angstrom (Å) para ligações existentes na estrutura geral dos derivados das séries ciclopentila e cicloexila.....	72
Tabela 8	–	Distâncias interatômicas em Angstrom (Å) para ligações existentes na estrutura geral dos derivados da série cicloeptila.....	73
Tabela 9	–	Ângulos de torção dos átomos da cadeia principal dos compostos em estudo.....	73
Tabela 10	–	Ângulos de torção em (°) para os compostos SB-33.....	76
Tabela 11	–	Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.....	76
Tabela 12	–	Ângulos de torção em (°) para os compostos SB-39 e SB-83..	79
Tabela 13	–	Planos calculados para os composto SB-39 e SB-83, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.....	81
Tabela 14	–	Ângulos de torção em (°) para os compostos SB-46 e SB-70 e SB-200.....	82
Tabela 15	–	Plano 1 calculado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.....	84

Tabela 16 – Plano 2 calculado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.....	85
Tabela 17 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-33.....	91
Tabela 18 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-39.....	92
Tabela 19 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-83.....	92
Tabela 20 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-46.....	92
Tabela 21 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-70.....	92
Tabela 22 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-200.....	92
Tabela 23 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-33.....	113
Tabela 24 – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-33.....	114
Tabela 25 – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-33.....	114
Tabela 26 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-39.....	117
Tabela 27 – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-39.....	118
Tabela 28 – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-39.....	118

Tabela 29 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-83.....	122
Tabela 30 – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-83.....	122
Tabela 31 – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-83.....	123
Tabela 32 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-46.....	125
Tabela 33 – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-46.....	125
Tabela 34 – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-46.....	126
Tabela 35 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-70.....	127
Tabela 36 – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-70.....	127
Tabela 37 – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-70.....	128
Tabela 38 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-200.....	130
Tabela 39 – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-200.....	130

Tabela 40 –	Ângulos de torção em ($^{\circ}$), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-200.....	131
Tabela 41 –	Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.....	133
Tabela 42 –	Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.....	135
Tabela 43 –	Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.....	136
Tabela 44 –	Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.....	137
Tabela 45 –	Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-33.....	139
Tabela 46 –	Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-39.....	140
Tabela 47 –	Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-83.....	142
Tabela 48 –	Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-46.....	143
Tabela 49 –	Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-70.....	144
Tabela 50 –	Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-200.....	145
Tabela 51 –	Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.....	151
Tabela 52 –	Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.....	157

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	OBJETIVOS.....	22
2.1	Objetivo Geral.....	22
2.2	Objetivos Específicos.....	22
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	23
3.1	Planejamento de Fármacos.....	23
3.1.1	Etapas Essenciais no Estudo de Novos Fármacos.....	27
3.2	Derivados Tiofênicos.....	29
3.3	Cristalografia de Raios X.....	31
3.3.1	Cristal e Cella Unitária.....	32
3.3.2	Difração de raios X.....	34
3.4	Modelagem Molecular.....	38
3.4.1	Mecânica Molecular.....	43
3.4.2	Mecânica Quântica.....	44
3.4.3	Propriedades Físico-Químicas em Estudo.....	45
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
4.1	Origem dos Compostos em Estudo.....	54
4.2	Estudos Cristalquímicos.....	56
4.3	Obtenção da Geometria Conformacional de Menor Energia.....	60
4.3.1	Pré-Otimização da Geometria Conformacional.....	60
4.3.2	Otimização da Geometria Conformacional.....	61
4.4	Comparação entre as Geometrias Conformacionais Cristalográficas e Otimizadas.....	62
4.5	Estudos de QSAR/QSPR das Estruturas Cristalográficas e Otmizadas.....	63
4.5.1	Obtenção das Propriedades Físico-Químicas.....	63
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	65

5.1	Estudos Cristaloquímicos: Determinação das Estruturas Cristalinas e Moleculares dos Compostos (SB-33), (SB-39), (SB-46), (SB-70), (SB-83) e (SB-200).....	65
5.1.1	Refinamento das Estruturas Determinadas.....	67
5.1.2	Análise Conformacional dos Derivados Tiofênicos.....	71
5.1.3	Análise do Empacotamento Cristalino dos Derivados Tiofênicos.....	90
5.2	Obtenção da Geometria Conformacional de Menor Energia.....	108
5.3	Comparação entre as Geometrias Conformacionais Cristalográficas e Otimizadas.....	112
5.3.1	Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-33.....	112
5.3.2	Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-39.....	115
5.3.3	Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-83.....	119
5.3.4	Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-46.....	124
5.3.5	Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-70.....	126
5.3.6	Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-200.....	129
5.4	Estudos de QSAR/QSPR das Estruturas Cristalográficas e Otimizadas.....	133
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	160
	REFERÊNCIAS.....	163
	APÊNDICES.....	170

1 INTRODUÇÃO

Os derivados tiofênicos têm sido amplamente utilizados no estudo de planejamento de fármacos por apresentarem uma larga ação biológica, dentre as quais se destaca a atividade bactericida, antifúngica, anti-inflamatória e antitumoral (LOPES et al., 2014; MEOTTI, et al., 2003; MOHAMMAD, et al., 2012). Esta classe de compostos tem se revelado um alvo de interesse para vários tipos de estudos (teóricos e experimentais), que visam otimizar algumas de suas propriedades (SCOTTI et al., 2012). Desta forma, foi proposta neste trabalho, uma investigação por meio da química computacional, das características estruturais e eletrônicas de seis derivados tiofênicos.

Cabe ressaltar que o estudo de compostos candidatos a fármacos, através da química computacional, representa um papel fundamental no planejamento de estruturas biologicamente ativas (BARREIRO et al., 1997; XU; HAGLER, 2002). É importante frisar ainda que o avanço tecnológico de softwares e processadores tem facilitado a rotina dos químicos computacionais, por proporcionarem a aplicação de técnicas que simulam o comportamento de um sistema real com considerável precisão. Desta forma, é possível obter informações sobre parâmetros eletrônicos (energias de ligação, energia total, energias de orbitais etc.) que podem caracterizar o comportamento de compostos com relação à reatividade ou atividade farmacológica (ALCÁCER, 2007).

As energias eletrônicas calculadas num estudo teórico dependem parametricamente das coordenadas dos núcleos de uma estrutura. A energia total, por sua vez, descreve a variação da energia total da molécula em função dessas coordenadas. Se não são conhecidas as coordenadas nucleares, é possível minimizar a energia e obter a conformação geométrica da molécula no estado de equilíbrio (vácuo) (ALCÁCER, 2007).

As posições dos núcleos podem, em princípio, ser obtidas experimentalmente por difração de raios X, no estado sólido, ou por técnicas de RMN para moléculas em solução. A técnica de difração de raios X é um dos melhores métodos experimentais aplicados à determinação da estrutura molecular no estado sólido, visto que é detalhado e eficiente. Também fornece informações do arranjo cristalino, formado a partir do agrupamento das estruturas. Além disso, vale ressaltar que esta

técnica pode ser aplicada a sistemas de pequenas moléculas ou mesmo para a determinação de macromoléculas (CATLOW, 1997; DAVID et al., 2002).

As principais estratégias utilizadas para realização de cálculos matemáticos aplicados à modelagem molecular estão contidas em métodos quânticos, tais como: semi-empíricos (SE), *ab initio* (HF) e teoria da densidade funcional (DFT) (ATKINS; PAULA, 2012; SANT'ANNA, 2009). Existe uma grande variedade de métodos semi-empíricos nos quais se fazem várias aproximações adicionais, de modo a reduzir as dificuldades de cálculo encontradas em HF e DFT, e aumentar a precisão dos resultados (ALCÁCER, 2007). Uma vez que nos métodos SE, muitas das integrais são estimadas mediante dados da espectroscopia ou de propriedades físicas.

As aproximações grosseiras das integrais que eram realizadas nos métodos semi-empíricos, no início da química computacional, foram corrigidas e os métodos atuais já fazem simplificações menos rigorosas (ATKINS; PAULA, 2012). Como é o caso do método RM1 (Recife Model 1) (ROCHA et al., 2005), que foi desenvolvido a partir de uma reparametrização do método AM1 (Austin Model 1) (DEWAR et al., 1985), e que pode ser aplicado a sistemas que contenham os seguintes elementos: H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I (ROCHA et al., 2005). Dados da literatura constam que tal método fornece resultados com margens de erros inferiores aos obtidos por métodos semi-empíricos antecessores. Sendo seus resultados, em determinados casos, equivalentes aos calculados por DFT (PUZYN, 2008).

Considerando a importância que a química computacional representa para o estudo e planejamento de novos fármacos, bem como o expressivo interesse em investigar características e propriedades de uma classe de compostos que apresenta importantes funções biológicas, o presente trabalho propôs o estudo, através de cálculos químico-quânticos que aplicam o método semi-empírico RM1, das características estruturais e eletrônicas de seis derivados tiofênicos, tanto a partir de coordenadas cristalográficas, como por otimização da geometria de menor energia.

Assim, o início deste trabalho apresenta a determinação estrutural e análise conformacional dos seis derivados tiofênicos. Esta classe de compostos pertence a um grupo de derivados que foram sintetizados pelo grupo de pesquisa do LPSF (Laboratório de Pesquisa e Síntese de Fármacos) da Universidade Federal de Pernambuco. No processo de síntese, estes derivados foram submetidos a alterações estruturais visando otimizar sua atividade antifúngica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar estudos cristalquímicos e químico-quânticos em seis derivados tiofênicos, identificados neste trabalho como SB-33, SB-39, SB-46, SB-70, SB-83 e SB-200.

2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Realizar a coleta das intensidades dos feixes de raios X difratados.
- ✓ Determinar as estruturas moleculares e cristalinas dos compostos.
- ✓ Refinar os dados coletados.
- ✓ Comparar as estruturas moleculares obtidas pelo estudo cristalquímico, com as propostas fornecidas pelo Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos - LPSF, da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.
- ✓ Caracterizar o empacotamento cristalino identificando as possíveis interações de hidrogênio para cada composto.
- ✓ Aplicar a Modelagem Molecular para a obtenção da geometria conformacional de menor energia de todos os compostos.
- ✓ Comparar as conformações das estruturas cristalográficas e otimizadas.
- ✓ Efetuar cálculos químico-quânticos para as estruturas cristalográficas, e para os modelos teóricos (obtidos por minimização de energia).
- ✓ Realizar uma análise dos parâmetros de QSAR de todas as conformações obtidas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Planejamento de Fármacos

Na procura pela cura de enfermidades, desde tempos da pré-história, o homem soube reconhecer a capacidade curativa de folhas, óleos, extratos, raízes etc., existindo então a utilização de produtos naturais como medicamentos (LAURSEN; NIELSEN, 2004). É interessante mencionar que a busca por tratamento e cura das doenças que afligem a humanidade é tão antiga quanto à própria história da vida humana. Os povos indígenas, por exemplo, desenvolviam seus próprios medicamentos, sendo este conhecimento, passado de gerações a gerações (NOGUEIRA et al., 2008).

A utilização de plantas medicinais no tratamento de enfermidades teve grande contribuição para o desenvolvimento da terapêutica moderna. Há milhares de anos antes de Cristo, já se utilizava plantas para fins medicinais, como a papoula (*Papaver somniferum*), maconha (*Cannabis sativa*), babosa (*Aloe vera*), dentre outras. No entanto, a procura por princípios ativos, presentes nas plantas, teve início somente no século XIX (CALIXTO; SIQUEIRA JÚNIOR, 2008).

A investigação sobre a terapêutica de produtos naturais, no início de seu desenvolvimento, era basicamente o isolamento da substância ativa e a determinação estrutural da mesma. Vale lembrar que esse feito era realizado apenas em plantas cuja ação e aplicação já eram conhecidas e amplamente utilizadas pela população. As plantas representavam assim, grande importância para a medicina, a qual passou a ter uma estreita relação com a química, que por sua vez, contribuiu expressivamente para o desenvolvimento de medicamentos, pois, a partir de estudos em plantas, muitas substâncias ativas foram descobertas e introduzidas em tratamentos terapêuticos (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

As descobertas de novos medicamentos, no início do século XIX, eram resultados de estudos individuais. No entanto, com o passar do tempo, estes feitos começaram a surgir a partir de pesquisas realizadas por grupos, equipes nas quais cada membro integrante possui conhecimentos que se complementam e corroboram para o desenvolvimento dos estudos de interesse, havendo então uma junção de

várias áreas específicas, como medicina, farmácia, farmacologia, microbiologia, toxicologia, fisiologia e patologia, entre outras (THOMAS, 2003b).

As doenças causadas pelo envelhecimento e tantos outros tipos de enfermidades como, diabetes, câncer, doenças cardíacas, entre outras, tem estimulado a procura de novas descobertas, e proporcionado grandes avanços tecnológicos, fazendo com que as indústrias farmacêuticas se desenvolvam cada vez mais (SILVA, 2011).

A indústria farmacêutica surgiu a partir da segunda guerra mundial, tanto nos países da Europa como nos Estados Unidos. As grandes corporações farmacêuticas multinacionais foram sediadas inicialmente nos Estados Unidos, Japão, Alemanha, Suíça, Inglaterra e França. Estas indústrias realizaram uma forte parceria com universidades de vários países e institutos de pesquisas da Europa e dos Estados Unidos, e a partir dessa interação, foi possível aprimorar os estudos sobre medicamentos, o que viabilizou a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos (CALIXTO; SIQUEIRA JÚNIOR, 2008).

As indústrias farmacêuticas apresentam grande interesse em aumentar os seus arsenais terapêuticos, e com base nesta necessidade, as mesmas passaram a utilizar os recursos da química sintética. No intuito de agilizar o processo de desenvolvimento de novos fármacos, além de aplicar a química combinatória em suas pesquisas, as indústrias investiram em robôs de alta capacidade que poderiam testar mais de 1 milhão de amostras a cada ano. A partir deste tipo de investimento foi possível reduzir consideravelmente o tempo da descoberta de novas entidades químicas (NCE, do inglês New Entity Chemistry). No entanto, isto fez com que os custos de desenvolvimento de um novo medicamento aumentassem expressivamente (DIMASI et al., 2003; CALIXTO; SIQUEIRA JÚNIOR, 2008).

Devido à necessidade de estarem sempre disputando o mercado financeiro, empresas do ramo farmacêutico buscam a sofisticação e investem em avanços tecnológicos, constantemente. É interessante mencionar que este comportamento favoreceu o crescimento de várias companhias nacionais, como EMS, Ache, EuroPharma, e estatais como a Fiocruz e Butantã (SILVA, 2011).

No Brasil, devido à falta de recursos, cerca de 50% da população não tem acesso a medicamentos, somente as pessoas que recebem na faixa de cinco salários ou mais, movimentam o mercado privado. Tal mercado chegou a movimentar cerca de 37,5 bilhões de reais no ano de 2010. Em contrapartida, o

mercado público nacional, que atende ao Sistema Único de Saúde (SUS), movimentou em torno de 6,2 bilhões. Mesmo com esta discrepância, o mercado brasileiro farmacêutico apresenta considerável expressividade, podendo tornar-se ainda mais significativo, já que o país se encontra em processo de desenvolvimento. Vale lembrar que o crescimento do PIB (Produto Interno Bruto) e a distribuição da renda são fatores fundamentais para este impulso (CALIXTO; SIQUEIRA JÚNIOR, 2008; PRADO, 2011).

A incessante investigação a cerca dos remédios populares, bem como dos produtos naturais, permite descobrir os princípios ativos responsáveis por determinadas ações farmacológicas. No entanto, muitos destes compostos não são adequados para o uso clínico, pois podem apresentar toxicidade e provocar efeitos colaterais adversos. Apesar destas desvantagens, eles são de fundamental importância terapêutica, pois, servem de compostos protótipos para a investigação e síntese de derivados mais potentes e menos tóxicos (THOMAS, 2003b).

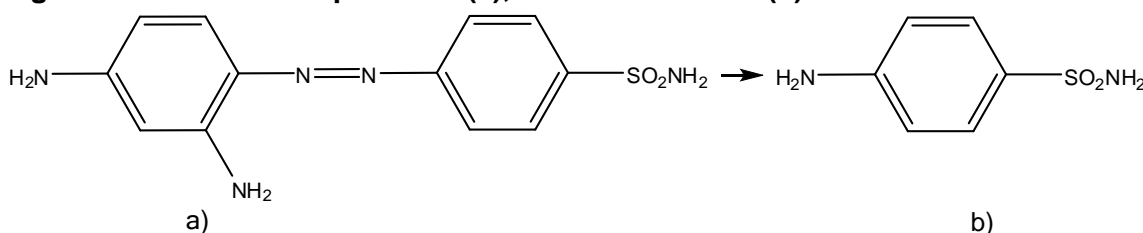
O estudo a respeito de medicamentos é função atribuída, entre outras áreas, à Química Medicinal, que tem o objetivo de realizar o planejamento, descoberta, invenção, identificação e preparação de compostos que apresentem atividades biológicas, ou seja, dos compostos protótipos. É incumbência também da Química Medicinal, estudar o metabolismo do fármaco produzido e interpretar o mecanismo de ação deste, a nível molecular, bem como investigar as relações existentes entre a estrutura química do composto e a atividade farmacológica por ele apresentada, ou seja, a relação estrutura-atividade (SAR) (LIMA, 2007).

Os estudos de SAR podem ser usados para correlacionar o efeito biológico de um composto com a sua estrutura. Com esta investigação é possível apontar quais as partes da estrutura são responsáveis por sua atividade, ou seja, o farmacóforo da mesma, bem como identificar os grupos que provocam os efeitos colaterais adversos. Pode-se determinar a relação estrutura-atividade preparando-se um grande número de análogos a partir de pequenas alterações na estrutura do protótipo, e verificando em paralelo qual a influência desta modificação na atividade biológica (THOMAS, 2003b).

No período da II Guerra Mundial, a pesquisa militar deu um passo considerável nos estudos envolvendo a Relação Estrutura-Atividade (SAR) de compostos. A química sintética ganhou destaque devido a pesquisas realizadas na busca por tratamentos de infecções, da dor, de processos alérgicos e da depressão.

Através dos estudos de SAR os pesquisadores perceberam que um determinado composto que não apresentasse atividade biológica poderia torna-se ativo após algumas modificações em sua estrutura. Em 1932, foi descoberto que o prontossil (Figura 1 a), composto utilizado como corante, apresentava atividade anti-infecciosa após se decompor em sulfonamida (Figura 1 b) (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Figura 1 – Estrutura do prontossil (a), e da sulfonamida (b).



Fonte: Elaborado pela autora – Adaptado de VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006.

Apesar de ser muito importante no estudo de novos fármacos, a aplicação de SAR torna-se um procedimento caro, e que depende tanto da experiência dos pesquisadores como do fator “sorte”. Sendo assim, é viável aplicar as investigações QSAR (Relações Estrutura-Atividade Quantitativas), com a qual se tenta remover o elemento “sorte”. Através de equações matemáticas, parâmetros físico-químicos mensuráveis podem ser relacionados à atividade biológica de um composto ainda não sintetizado, e assim prever a possível atividade deste, possibilitando escolher os análogos mais promissores para o preparo, o que viabiliza a redução de custos no desenvolvimento de fármacos (THOMAS, 2003b; TAVARES, 2004).

É interessante mencionar que a partir dos estudos de QSAR, é possível identificar a probabilidade de um composto apresentar, ou não, atividade biológica. Isto pode ser avaliado ainda em estudos teóricos, ou seja, antes mesmo do início das pesquisas experimentais. Identificando assim, determinadas propriedades e características de compostos ainda não sintetizados. O que permite antecipar etapas, eliminando, em parte, testes de tentativas e erros com um número muito alto de compostos, sintetizados aleatoriamente na busca de uma suposta atividade farmacológica (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; NOGUEIRA et al., 2008).

Desta forma, tem-se que por intermédio dos estudos das Relações Estrutura-Atividade Quantitativas, é possível racionalizar e sistematizar o planejamento de um novo fármaco. Os primeiros estudos sobre QSAR foram realizados pelo pesquisador

Corwin Hansch (HANSCH; FUJITA, 1964). Hansch ficou conhecido como o pioneiro da nova era da Química Medicinal, a era QSAR, ele conseguiu comprovar que a lipofilia de um fármaco influencia diretamente no seu transporte (NOGUEIRA et al., 2009).

É interessante mencionar que no planejamento de novos fármacos, os estudos sobre a influência das propriedades físico-químicas, especialmente a lipofilia, permitem identificar padrões que facilitam a descoberta de moléculas que apresentem atividade biológica. O pesquisador Christopher Andrew Lipinski estabeleceu, em 1995, uma regra geral para o planejamento de fármacos, conhecida como regra de Lipinski ou regra dos cinco (LIPINSKI et al., 1997). Esta, por sua vez, recebe esse nome porque os quatro parâmetros envolvidos são múltiplos de cinco (NOGUEIRA et al., 2009).

Esta regra estabelece que para um composto ser considerado um forte candidato a fármaco, o mesmo precisa apresentar: menos de 10 átomos de oxigênio ou nitrogênio; menos de 5 grupos OH e NH; ter massa molecular menor do 500 unidades; ter o valor da lipofilia ($\log P$) menor ou igual a 5 (LIPINSKI et al., 1997).

A regra de Lipinski foi baseada no estudo que envolveu centenas de fármacos, em uso nos Estados Unidos, onde foi observado que destes, apenas 12% tinha em sua estrutura mais do que 10 átomos de oxigênio ou nitrogênio, potentes receptores de ligação de hidrogênio. Além disso, somente 8% possuíam mais de 5 grupos de OH e NH somados (doares de ligação de hidrogênio). Foi observado ainda, que 11% deles apresentavam massa molecular maior do que 500 unidades, e finalmente, menos de 10% deles tinham $\log P$ maior do que 5 (NOGUEIRA et al., 2008).

A regra de Lipinski é de grande utilidade no processo de desenvolvimento de novos fármacos, pois, em conjunto com outros estudos, auxilia os pesquisadores em suas investigações, possibilitando predizer em uma série de compostos quais moléculas podem ser consideradas fortes candidatas a novos protótipos (NOGUEIRA et al., 2008).

3.1.1 Etapas Essenciais no Estudo de Novos Fármacos

No estudo investigativo à procura de um novo fármaco, até que se chegue ao produto esperado, deve transcorrer um processo de três etapas essenciais: primeiro

surge a descoberta, em seguida a molécula passa pelo processo de otimização, no qual é escolhida a melhor estrutura, e na sequência, passa-se à fase do desenvolvimento (WERMUTH, 2003). A seguir será discutido brevemente sobre cada uma destas etapas.

a) Descoberta

A descoberta de um fármaco é a etapa em que ocorre a eleição do alvo terapêutico. Nesta fase de estudos, são aplicadas estratégias de planejamento molecular para desenho de ligantes do alvo selecionado. Várias técnicas da Química Medicinal são utilizadas para se descobrir novas moléculas, tais como bioisosterismo, homologação, simplificação e hibridação molecular, ou ainda através de técnicas computacionais como a cristalografia de raios X, modelagem molecular e QSAR (BARREIRO et al., 1997; CATLOW, 1997; BARREIRO; FRAGA, 2001).

b) Otimização

A etapa de otimização de um composto consiste em melhorar sua estrutura realizando modificações planejadas no protótipo, no intuito de aumentar a potência do composto e sua seletividade, além de procurar diminuir a toxicidade do mesmo. É também proposta a otimização, adequar o perfil farmacocinético de um fármaco, visando obter um análogo com um perfil adequado das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), bem como, estabelecer a relação estrutura-atividade de todas as moléculas análogas a original (LIMA, 2007).

c) Desenvolvimento

Nesta fase busca-se otimizar tanto as propriedades ADMET do fármaco como as farmacêuticas, sendo que nesta última o estudo é voltado para questões de solubilidade, sabor e odor (WERMUTH, 2003).

Um dos aspectos mais importantes no estudo e planejamento de novos fármacos, é a busca por compostos precursores. Nesse sentido, as características farmacológicas de várias classes de compostos são investigadas, dentre as quais, vale ressaltar a importância dos derivados de tiofenos.

3.2 Derivados Tiofênicos

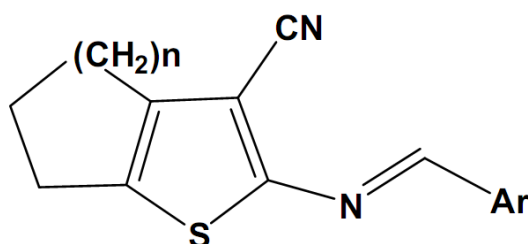
Derivados heterocíclicos representam fundamental importância no estudo de compostos bioativos, uma vez que são bastante utilizados na investigação de candidatos a fármacos, especialmente pelo fato de serem utilizados como base em modificação molecular. Dentre estes tipos de compostos, vale destacar a relevância apresentada por moléculas que possuem átomos de enxofre em suas estruturas (BARREIRO; FRAGA, 2008; MEOTTI et al., 2003).

Os compostos tiofênicos são amplamente distribuídos na natureza, podendo ser encontrados, além de em plantas, no petróleo, no óleo cru, em carvão etc. Os derivados de tiofenos apresentam grande importância em processos bioquímicos, devido à larga escala de atividade farmacológica que lhes são conferidas, tais como antitumorais, anti-inflamatórias, analgésicas, antibacteriana, antifúngica, entre outras (LOPES et al., 2014; MEOTTI et al., 2003; MOHAMMAD et al., 2012).

A importância de derivados tiofênicos torna-se evidente, uma vez que, além de apresentar uma larga escala de ação biológica, há no mercado vários medicamentos cujo princípio ativo é um fármaco pertencente a esta classe de compostos. Como é o caso do Surgam[®] (ácido tiaprofênico), medicamento anti-inflamatório que pode ser ministrado no tratamento de artrite, por exemplo. Ou ainda o Ziprexa[®], medicamento indicado no tratamento de esquizofrenia, cujo princípio ativo é a olanzapina (STEFANI, 2009). Há também o antifúngico comercial Zalain[®], que apresenta como princípio ativo, o sertaconazol. Este fármaco possui o sistema benzo[b]tiofênico, que está frequentemente presente em compostos biologicamente ativos (PINTO et al., 2008).

Os compostos 2-aminotiofeno (Figura 2) são derivados heterocíclicos tiofênicos, cujo interesse medicinal aumentou bastante, especialmente após as inovações da rota de síntese da reação de Gewald (PUTEROVÁ; KRUTOSIKOVÁ; VÉGH, 2009).

Figura 2 – Estrutura do derivado 2-aminotiofeno.

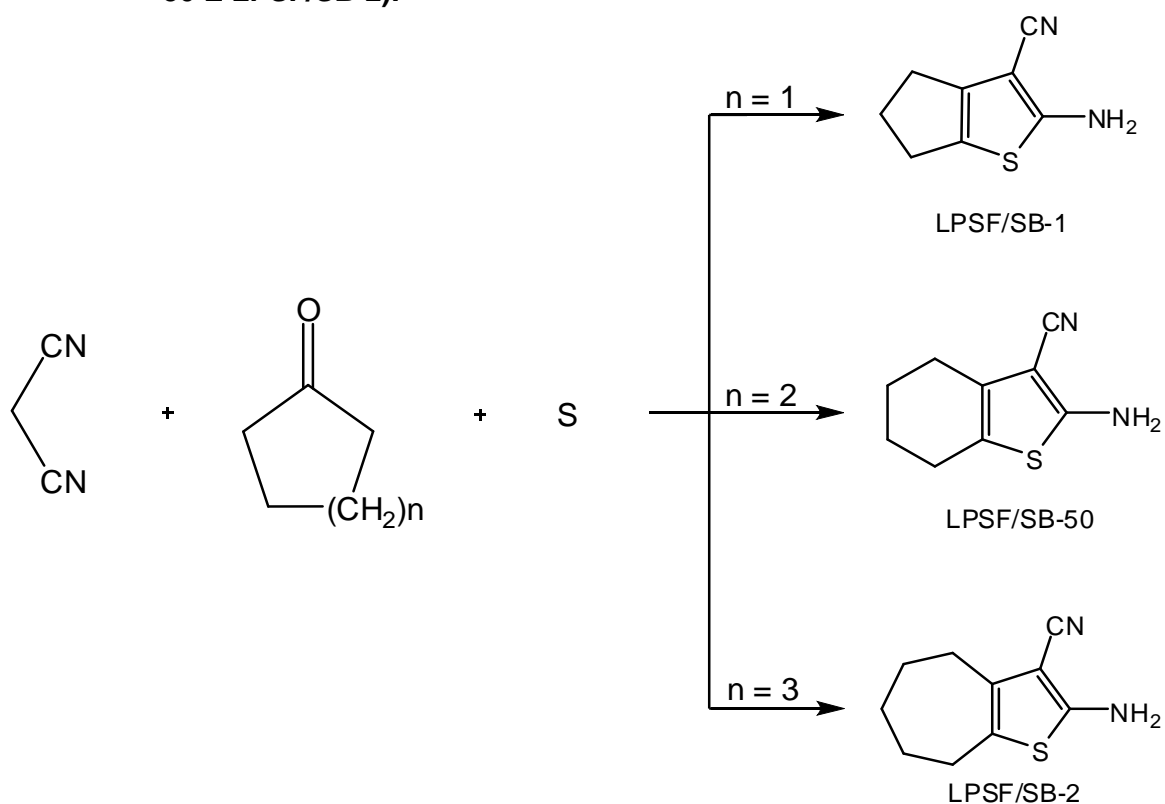


Fonte: SCOTTI et al., 2012.

Dentre as reações de síntese que dão origem ao anel tiofênico, existe a reação de Gewald, que envolve a condensação de uma cetona ou aldeído com um composto metileno ativo na presença de enxofre elementar e de uma base. Desta forma é possível obter derivados 2-amino-tiofeno polissubstituídos (STEFANI, 2009). Uma segunda etapa de síntese ocorre com a substituição, via condensação, com diferentes aldeídos aromáticos (SCOTTI et al., 2012).

Os compostos estudados pertencem a uma classe de derivados tiofênicos (sintetizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos - LPSF) que podem ser divididos em três séries: ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. A primeira parte da rota sintética dessas moléculas é realizada através da síntese de Gewald, como pode ser observado no esquema resumido da Figura 11 (GEWALD, 1965). Com a aplicação desta rota sintética é possível obter os compostos, precursores de derivados com anéis cíclicos laterais de cinco, seis e sete membros. Denominadas LPSF/SB-1, SB-50 e SB-2 respectivamente.

Figura 3 – Diagrama de síntese dos derivados 2-amino-tiofeno (LPSF/SB-1, LPSF/SB-50 E LPSF/SB-2).

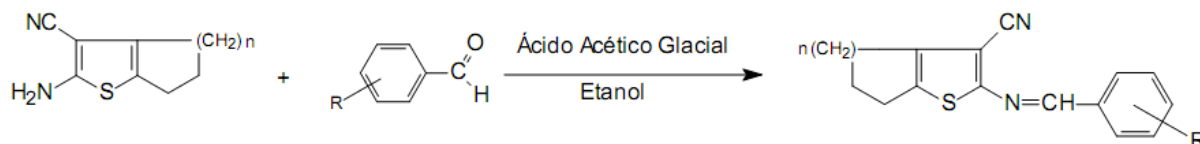


Fonte: Elaborado pela autora – Adaptado de OLIVEIRA, 2013.

No procedimento da segunda etapa de síntese, reação de condensação, os compostos são submetidos a uma reação com os aldeídos aromáticos de interesse.

O que possibilita a obtenção de diferentes compostos derivados tiofênicos (Figura 4).

Figura 4 – Diagrama de síntese dos derivados 2-[(arilideno)-amino]-4,5-cicloalquil tiofeno-3-carbonitrila (LPSF/SB).



Fonte: Elaborado pela autora – Adaptado de OLIVEIRA, 2013.

A arte da descoberta de novas entidades químicas mudou drasticamente em consequência do avanço tecnológico, a partir da inclusão de técnicas que permitiram uma revolução na análise de compostos. A pesquisa estrutural recebe contribuição significativa de técnicas que revelam detalhes a respeito de estruturas, dentre as quais, se destaca a cristalografia de raios X (MONTANARI, 2011).

Além disso, o uso de computadores, associado à modelagem molecular, tornou-se indispensável no planejamento e descoberta de fármacos, bem como na elucidação de processos bioquímicos através da estrutura tridimensional de micro e macromoléculas. Nesse âmbito, será descrita uma breve introdução conceitual sobre as duas técnicas aplicadas neste trabalho: cristalografia de raios X e modelagem molecular (MONTANARI, 2011).

3.3 Cristalografia de Raios X

A cristalografia é tida como um dos ramos da ciência, cuja importância tem sido fundamental para o desenvolvimento da Química em todo o mundo (CSIC, 2011). Através desta ciência, é possível estudar a estrutura da matéria em nível atômico, possibilitando a determinação, classificação e interpretação da estrutura geométrica dos sólidos cristalinos (SCHWARZENBACH, 1996).

O interesse da cristalografia está voltado para o estado cristalino, vale ressaltar que os conceitos da cristalografia química encontram-se inseridos nos conceitos da cristalografia estrutural. A partir da cristalografia estrutural é possível determinar a estrutura interna de cada espécie cristalina, através principalmente da difração de raios X. Já a cristalografia química, em especial, estuda os tipos de ligações químicas entre os átomos nas diferentes estruturas cristalinas (BORGES, 1982).

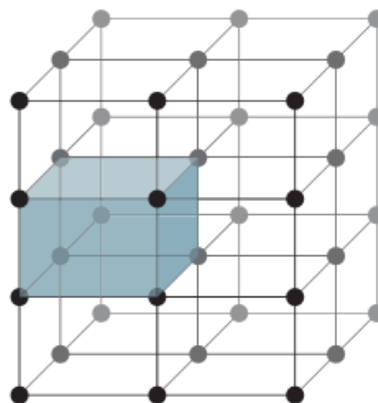
Por meio da cristalografia, aplicando o método experimental de difração de raios X por cristais, é possível determinar a estrutura de compostos moleculares, inorgânicos, e ainda, de macromoléculas, obtendo assim informações como distâncias interatômicas e ângulos de ligação, bem como, a estereoquímica do composto (SCHWARZENBACH, 1996). A partir da difração de raios X é possível colher dados a respeito da natureza e dos parâmetros do retículo cristalino, permitindo assim, identificar o tipo de rede e a separação entre os planos de pontos da mesma, além de fornecer informações sobre o tamanho, perfeição e orientação dos cristais (PADILHA, 2000; ATKINS; PAULA, 2010).

3.3.1 Cristal e Cella Unitária

Um cristal é definido como sendo um sólido que tem seus átomos arranjados em um reticulado periódico tridimensional. Tem-se que num cristal, o arranjo mais estável dos átomos ocorre quando é possível preservar a neutralidade elétrica, satisfazer o caráter direcional das ligações covalentes e, além de minimizar as repulsões íon-íon, conseguir agrupar os átomos o mais compactamente possível (PADILHA, 2000).

O conjunto de pontos dispostos numa rede cristalina origina uma divisão no espaço, produzindo células idênticas em tamanho e forma (Figura 5), que recebem o nome de cela unitária, esta é a unidade mais simples de um retículo e contém toda a informação necessária para conhecer um cristal como um todo (CULLITY; STOCK, 2001; KLEIN; HURLBUT, 1985). A partir da mesma é possível construir a rede cristalina inteira, bastando apenas efetuar operações de translação apropriadas (ATKINS; PAULA, 2012).

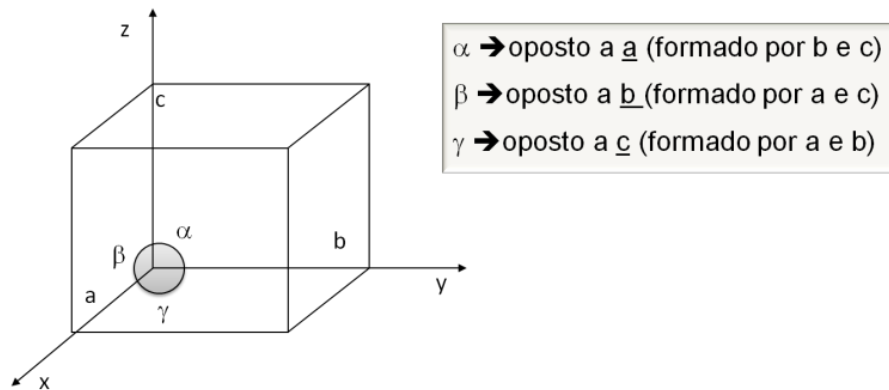
Figura 5 – Pontos de um retículo cristalino com a cela unitária em destaque.



Fonte: ATKINS; PAULA, 2010.

A cela unitária é caracterizada por três parâmetros lineares (a , b e c) e três angulares (α , β , e γ), que irão determinar o tamanho e a forma da mesma, como mostra a Figura 6 (KLEIN; HURLBUT, 1985; CULLITY; STOCK, 2001; KITTEL, 2005; GRAEF; McHENRY, 2007).

Figura 6 – Cela unitária destacando os parâmetros lineares e angulares.



Fonte: Elaborado pela autora.

Variando os parâmetros lineares (a , b , c) e angulares (α , β , γ), é possível obter 7 tipos diferentes de celas unitárias, que são denominados de sistemas cristalinos. Desta variação provêm os diferentes tamanhos e formas dos reticulados, que são mostrados na Tabela 1 com seus respectivos parâmetros de rede e os ângulos característicos para cada um dos sete sistemas cristalinos (PADILHA, 2000).

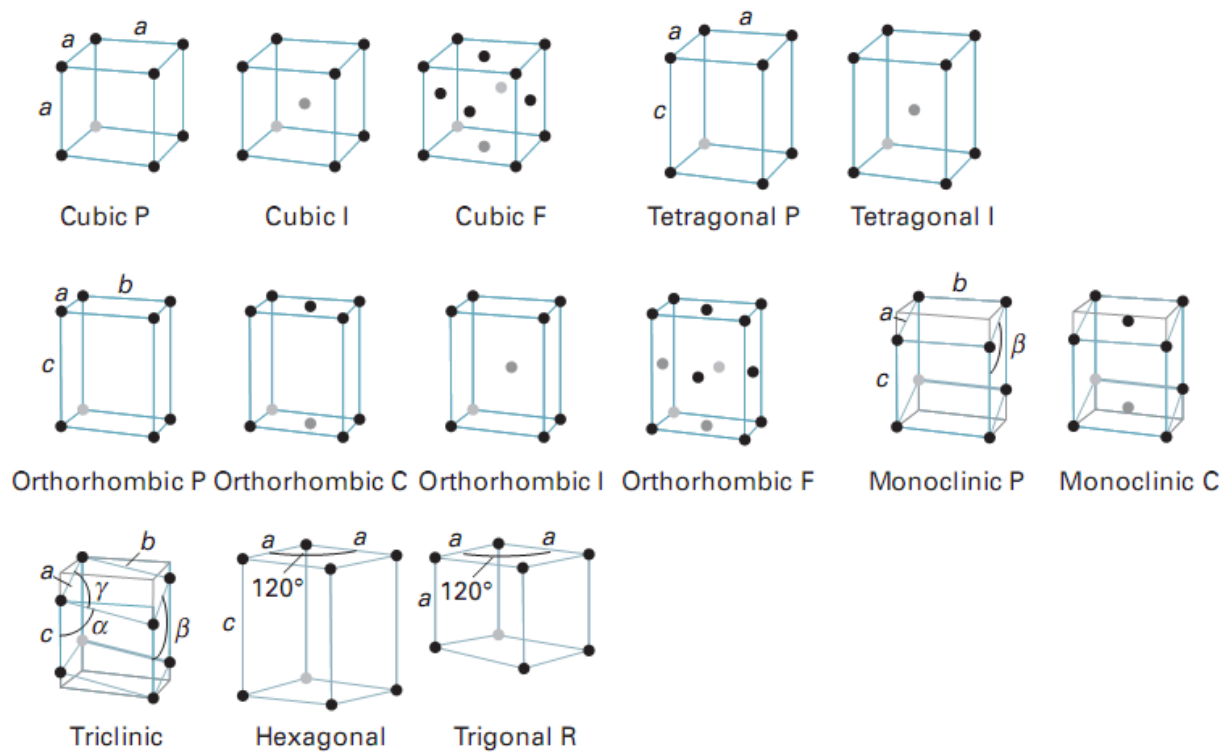
Tabela 1 – Parâmetros de rede e ângulos dos 7 sistemas de Bravais

Sistema	Parâmetros de rede	Ângulos
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ \neq \gamma$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$

Fonte: Elaborado pela autora – Adaptado de PADILHA, 2000.

As sete figuras geométricas da tabela anterior representam os sete sistemas cristalinos. A partir da distribuição e variação dos pontos é possível obter quatorze estruturas cristalinas chamadas Redes de Bravais (JENKINS; SNYDER, 1996; PADILHA, 2000). Os 7 sistemas e os 14 retículos de Bravais são mostrados na Figura 7.

Figura 7 – Os 14 retículos de Bravais.



Fonte: ATKINS; PAULA, 2010.

3.3.2 Difração de raios X

O uso de raios X possibilita investigar a estrutura de compostos cristalinos, revelando detalhes internos numa ordem de 10^{-8} cm de tamanho. Apesar de apresentar algumas propriedades em comum com outras ondas eletromagnéticas, os raios X diferem nos comprimentos de onda, podendo variar entre 0,1 Å e 100 Å (BUNN, 1972; CULLITY; STOCK, 2001; JENKINS; SNYDER, 1996; KLEIN; HURLBUT, 1985).

As radiações mais utilizadas em trabalhos de difração de raios X (Tabela 2) apresentam valores de comprimento de ondas com a mesma ordem de grandeza dos espaçamentos interplanares dos cristais (na faixa de 0,5 a 3,0 Å), e das distâncias interatômicas de um sólido cristalino (SCHWARZENBACH, 1996; PADILHA, 2000).

Tabela 2 – Comprimentos de onda das radiações mais utilizadas em difração de raios X (em Å).

Elemento	$K\alpha^*$	$K\alpha_2$	$K\alpha_1$	$K\beta_1$
Cr	2,29100	2,293606	2,28970	2,08487
Fe	1,937355	1,939980	1,936042	1,75661
Co	1,790260	1,792850	1,788965	1,62075
Cu	1,541838	1,544390	1,540562	1,392218
Mo	0,710730	0,713590	0,709300	0,632288

* Média ponderada entre $K\alpha_1$ (peso 2) e $K\alpha_2$ (peso 1).

Fonte: PADILHA, 2000.

Através da microscopia de raios X é possível obter uma imagem que é produzida pela interação das ondas eletromagnéticas com os elétrons da matéria, revelando assim, a distribuição dos elétrons, e conseqüentemente a localização dos átomos (SCHWARZENBACH, 1996).

Quando os raios X incidem sobre o cristal, os feixes são difratados em várias direções e com intensidades distintas, portanto, os dados experimentais obtidos num estudo de difração de raios X são as intensidades dos feixes difratados em dadas direções (I_{hkl}) (PECHARSKY; ZAVALIJ, 2005).

A detecção dos feixes de raios X difratados pode ser realizada através de detectores de área, que são utilizados para se detectar, simultaneamente, vários feixes de raios X. Possibilitando, desta forma, a obtenção da coleta de dados em tempo reduzido. Quando os raios X batem no detector, os mesmos são transformados em luz visível, logo, um filamento de fibra ótica reduz a imagem ao tamanho CCD, que por sua vez converte a luz em elétrons. Tais sinais são encaminhados a um computador, onde são realizadas as primeiras análises. Vale ressaltar que os detectores CCD's (do inglês Charge Coupled Devices) são os mais utilizados, através deles é possível medir as intensidades dos feixes difratados, e ainda, conhecer suas posições (ENRAF NONIUS, 2001).

Quando um feixe de raios X é incidido sobre um átomo, os elétrons deste são excitados e vibram com a mesma frequência do feixe incidente, emitindo raios X em todas as direções e na mesma frequência deste feixe, ocorrendo desta forma um espalhamento de raios X (PADILHA, 2000). Assim, no entendimento de como ocorre o espalhamento de raios X, é interessante observar a importância do espalhamento provocado, tanto por um átomo como pelo próprio cristal.

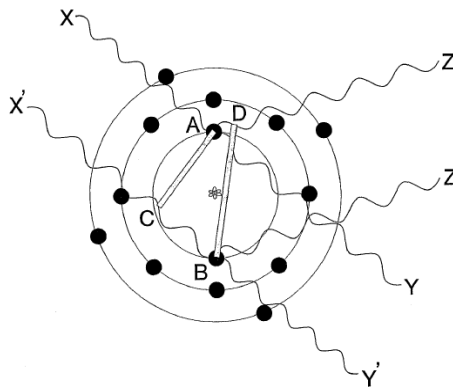
a) Fator de Espalhamento Atômico (f)

O fator de espalhamento atômico descreve a eficiência de espalhamento apresentado por um átomo, e indica a amplitude de onda espalhada por este em função de $\sin\theta/\lambda$ (JENKINS; SNYDER, 1996). A expressão (f) pode ser obtida através da equação 1.

$$f = f_o \exp \left[-B \frac{\sin^2\theta}{\lambda^2} \right] \quad (\text{eq. 1})$$

No espalhamento de raios X através de um átomo, os elétrons são as unidades espalhadoras (Figura 8). É interessante mencionar que a eficiência deste espalhamento é máxima quando ocorre na direção e sentido do feixe incidente. Entretanto, tal eficiência sofre redução à medida que o valor de $\sin\theta/\lambda$ aumenta, devido a uma diferença de fase decorrente da diferença de caminho percorrido pelas duas ondas, provocando assim, uma diminuição na amplitude das ondas, podendo chegar a uma interferência destrutiva. Isso acontece devido à crescente interferência entre as ondas espalhadas pelos diferentes elétrons (JENKINS; SNYDER, 1996).

Figura 8 – O espalhamento de raios X por um átomo no espaço



Fonte: JENKINS; SNYDER, 1996.

b) Fator de Estrutura (F) – Espalhamento de raios X por um Cristal

Os átomos são as unidades espalhadoras num espalhamento por um cristal, e o poder de espalhamento depende da distribuição de seus elétrons. O fator de estrutura expressa a amplitude e a fase da onda resultante espalhada por N átomos numa dada direção hkl . Se cada onda tem amplitude igual a f (fator de espalhamento atômico) e fase ϕ com relação à origem da cela, o fator de estrutura (F_{hkl}) pode ser expresso pela equação 2 (GIACOVAZZO, 1992; JENKINS; SNYDER, 1996).

$$F_{hkl} = \sum_j^N f_j \exp [2\pi i (huj + kvj + lwj)] \quad (\text{eq. 2})$$

Em que:

F_{hkl} → fator de estrutura.

N → número de átomos na cela unitária.

hkl → direção dos planos espalhadores.

f_j → fator de espalhamento atômico dos j átomos.

u, v, w → coordenadas fracionárias em função dos parâmetros lineares da cela unitária.

2π → indica que dois raios diferem no percurso por um número inteiro de comprimento de onda.

Como mencionado, a difração de raios X fornece as intensidades dos feixes difratados, no entanto, para conhecer as posições atômicas é preciso obter dados da densidade eletrônica (número de elétrons por unidade de volume) e da determinação das fases das ondas difratadas. Somente assim, é possível dar início ao processo de identificação dos átomos de um cristal.

c) Densidade Eletrônica, Séries de Fourier e a Fase

Através do mapa de densidade eletrônica pode-se identificar as posições dos átomos de uma estrutura cristalina. À medida que se conhece parte da estrutura, é possível realizar a determinação do restante a partir de uma síntese de Fourier diferença ($\Delta\rho$).

Como foi mencionado, a partir da densidade eletrônica (através da série de Fourier) é possível obter as posições atômicas de uma estrutura cristalina. No entanto, as componentes relativas às fases dos feixes difratados (medidos experimentalmente) não estão presentes. Apenas as intensidades, ou seja, as amplitudes dos raios difratados podem ser medidas, toda informação sobre a fase é perdida. O que torna impossível determinar a estrutura diretamente, através das medidas do padrão de difração registrado, sem realizar qualquer artifício matemático. É interessante mencionar que este impasse é conhecido na literatura como sendo o problema da fase (CULLITY; STOCK, 2001).

Como as intensidades dos feixes difratados por uma amostra cristalina são diretamente proporcionais aos módulos dos fatores de estrutura padrão, pode-se observar a perda da fase na equação 3.

$$I \propto |F|^2 = F \chi F^* = A e^{i\varphi} \chi A e^{-i\varphi} = A^2 \quad (\text{eq. 3})$$

Em que:

$F \rightarrow$ número complexo.

$F^* \rightarrow$ complexo conjugado de F .

No intuito de solucionar o problema da fase e localizar os átomos de uma cela unitária, métodos matemáticos foram desenvolvidos, dentre os quais se destacam: os Métodos Diretos e a Função de Patterson.

Os Métodos Diretos são puramente matemáticos, sua aplicação possibilita determinar as fases de arranjo de F_{hkl} , por meio de informações físicas e químicas do sistema. Este método é utilizado em específico para casos de compostos cujos átomos sejam leves e com número de elétrons aproximadamente iguais, ou seja, átomos pequenos e semelhantes em termo de elétrons (SCHENK, 1991).

Já o Método de Patterson, é aplicado para compostos com átomos que apresentem número de elétrons maior do que onze, os chamados átomos pesados. Este método permite determinar as posições atômicas dos átomos diretamente das amplitudes das reflexões medidas (LADD; PALMER, 1994).

Após a recuperação da fase é possível fazer a identificação dos átomos um a um, onde simultaneamente realiza-se o processo de refinamento estrutural, levando-se em consideração o índice de discordância para a estrutura (R_{obs}), que mostra o quanto a proposta sugerida na determinação difere da obtida pela difração. Além disso, observa-se também o índice de verificação da adequação do sistema de pesos (GOOF ou S), que deve estar em torno de 1,0 para que o modelo estrutural seja considerado confiável.

3.4 Modelagem Molecular

O processo de descoberta de novos fármacos, bem como, a otimização de protótipos já existentes, tem se utilizado de uma ferramenta muito importante, a modelagem molecular. Que pode ser explorada a partir de recursos computacionais em termos de *hardware* (velocidade de cálculo) e *software* (programas de

modelagem molecular). No início, as técnicas da modelagem eram um privilégio apenas para quem desenvolvesse seu próprio programa, no entanto graças às companhias de laboratórios acadêmicos, isso já não é mais necessário, pois podem ser obtidos através das mesmas (RODRIGUES, 2001; VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; SANT'ANNA, 2009).

Modelagem molecular, segundo a IUPAC, é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional. Esta por sua vez, fornece técnicas de visualização gráfica que torna possível obter uma representação tridimensional sob um dado conjunto de circunstâncias. É através de equações da física clássica e quântica que se consegue simular o comportamento de um composto em um sistema real (CARVALHO et al., 2003).

Esta técnica é utilizada com o intuito de entender, prever e descrever o comportamento de sistemas reais, utilizando-se de um número de ferramentas e métodos computacionais e teóricos que tem como finalidade analisar nas estruturas moleculares as suas propriedades do estado de transição e equilíbrio de reações, propriedades termodinâmicas, entre outras. Os métodos da modelagem molecular abrangem estudos de minimização de energia de moléculas, análise conformacional, simulações de dinâmica molecular etc, podendo ser aplicados a átomos isolados, micromoléculas e também macromoléculas (BRITO, 2009). Cabe salientar que as técnicas utilizadas para descobrir compostos ativos, podem ser aplicadas por meio de dois caminhos da modelagem molecular: indireto ou direto (BARREIRO; FRAGA, 2008).

A abordagem direta é aplicada quando, por meio da cristalografia de difração de raios X ou outros métodos, se conhece a estrutura da biomacromolécula alvo. Neste caso, a estrutura da proteína pode ser acessada através de bancos de dados, como o Protein Data Bank (PDB), Cambridge e Brookhaven, caso já se tenha determinado tal estrutura (THOMAS, 2003b; BARREIRO; FRAGA, 2008).

As conformações tridimensionais de um complexo ligante-receptor podem ser determinadas por cristalografia de difração de raios X. As estruturas depositadas nos bancos de dados podem ser visualizadas e manipuladas através de programas computacionais, que permitem realizar o posicionamento da molécula candidata a fármaco no sítio ativo da enzima em estudo, viabilizando desta forma, a análise prévia das interações que podem ocorrer entre o ligante e o sítio ativo da biomacromolécula (THOMAS, 2003b; MORGON; COUTINHO, 2007).

Este processo é chamado de docking molecular, e através dele, o químico medicinal pode prever as interações entre um composto e o seu sítio alvo, antes mesmo de sintetizá-lo, e com isso, podendo reduzir o tempo e os altos custos envolvidos no desenvolvimento de novos fármacos (THOMAS, 2003b; MORGON; COUTINHO, 2007).

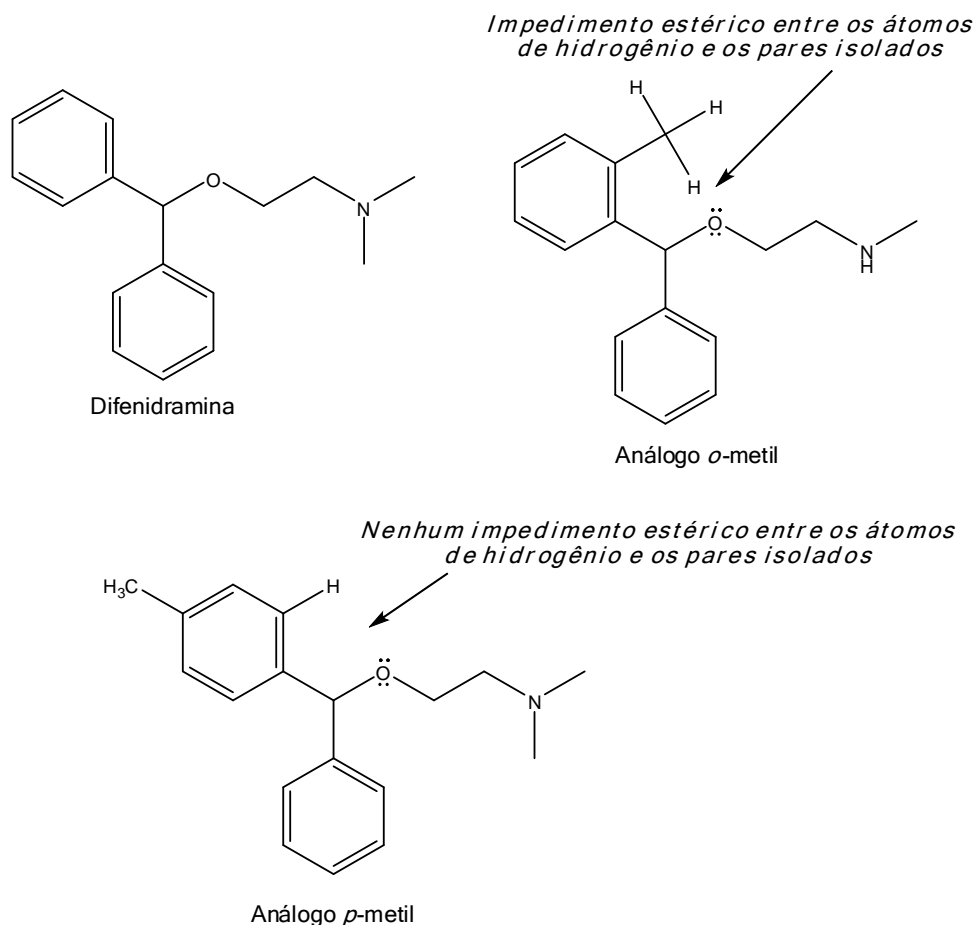
A aplicação do método de docking permite tanto predizer o modo de ligação de uma pequena molécula no sítio ativo da macromolécula, como estimar quantitativamente a afinidade de ligação entre o receptor e o ligante. É, portanto, um método de grande importância na área de Desenho Racional de Fármacos Baseado em Estrutura (DRBE), que consiste no estudo da estrutura da molécula receptora para a predição de compostos protótipos (MORGON; COUTINHO, 2007).

Já o caminho indireto é seguido quando não se conhece a estrutura do alvo biológico, neste caso o processo de planejamento de descoberta de compostos bioativos é feito com base apenas na estrutura do ligante, trabalhando-se então com técnicas de modelagem molecular que envolvem estudos de Relação Estrutura-Atividade (SAR) e Relações Estrutura-Atividade Quantitativas (QSAR) (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Geralmente compostos que apresentam semelhança estrutural tendem a possuir a mesma atividade farmacológica, no entanto, podem diferenciar no seu potencial bem como nos efeitos colaterais. É interessante mencionar que a partir da comparação estrutural entre diferentes moléculas, é possível obter várias informações importantes que podem permitir a geração de um índice de similaridade para correlacionar com a atividade farmacológica, e assim diminuir a toxicidade e/ou aumentar os efeitos benéficos (RODRIGUES, 2001; THOMAS, 2003b).

Qualquer variação estrutural induzida em um fármaco pode ser estudada matematicamente sem que haja a necessidade de experimentos laboratoriais demorados e de alto custo, podendo ser avaliadas as diferenças nas propriedades físico-químicas resultantes dessa variação e, em consequência, na atuação terapêutica do composto. A adição ou substituição de grupamentos em uma molécula pode interferir no seu comportamento (Figura 9), como é o caso da difenidramina, que possui atividade anti-histamínica, e que tem sua atividade alterada a partir dessa prática (THOMAS, 2003a; VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Figura 9 – Modificação no comportamento da difenidramina mediante a alteração na sua estrutura molecular.



Fonte: Elaborado pela autora – Adaptado de THOMAS, 2003b.

O exemplo da figura anterior mostra alterações realizadas na estrutura da difenidramina, que possui atividade anti-histamínica e tem sua ação farmacológica alterada de acordo com o tipo de substituição realizada. É observado que a incorporação de um grupamento metila na posição *orto* gera um análogo com impedimento estérico, devido à restrição de rotação em torno da valência C – O, resultando na perda da atividade. Em contra partida, o análogo *para*-metil além de não apresentar nenhum impedimento, teve sua atividade aumentada tornando-se 3,7 vezes mais ativo do que a difenidramina (THOMAS, 2003a).

A história dos medicamentos mostra que o estudo das características e propriedades físico-químicas de substâncias é fundamental para a produção de novos medicamentos (NOGUEIRA et al., 2008). Pois são geralmente correlacionadas com a atividade biológica que o composto apresenta, essa correlação recebe o nome de Relação Estrutura-Atividade (SAR), e tem sido usada

com sucesso em aplicações farmacêuticas (NOGUEIRA et al., 2008; SANTOS, 2009).

Cabe ressaltar que a partir dos estudos das relações existentes entre uma estrutura química de um composto e a sua atividade farmacológica, a moderna química medicinal pode propor e validar modelos teóricos que simulam o sistema real, e desta forma determinar como será a atuação de um candidato a fármaco. Através desta investigação, com eficiência e rapidez, pode-se chegar à descoberta de novos medicamentos (NOGUEIRA et al., 2008).

Assim, não é mais realizada a busca aleatória com testes em milhares de substâncias para encontrar uma com os efeitos desejados, e os cientistas não dependem mais do achado fortuito de novos medicamentos, como aconteceu muitas vezes com os pioneiros da química e da medicina (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; NOGUEIRA et al., 2008).

Embora isto não represente, à primeira vista, significância para as indústrias farmacêuticas de grande porte, pois, as mesmas investem alto em robôs capazes de realizar triagens de potentes fármacos, quase independentemente. Como é o caso do robô cientista chamado Eve, que é altamente automatizado, e está equipado de modo a realizar triagens de até dezenas de milhares de compostos por dia (STOYE, 2015).

É interessante mencionar que a “era QSAR” não se tornou importante apenas para centros de baixo poder aquisitivo. Mesmo as indústrias que utilizam tecnologia de ponta, já aderiram à aplicação de QSAR em seus estudos, e integraram softwares que utilizam QSAR à aplicação de robôs altamente potentes na busca de novos fármacos. O próprio Eve é um exemplo disto, o que faz o diferencial para a concorrência de “gigantes”, pois desta forma, o processo torna-se mais rápido e mais barato do que os métodos padrões de rastreio de drogas, mesmo aqueles que já usam equipamentos automatizados (WILLIAMS et al., 2015).

Para desenvolver os estudos de modelagem molecular, o primeiro passo a se realizar é o desenho da estrutura do composto. Em seguida, a molécula deve ser otimizada e assim encontrar parâmetros geométricos tais como comprimentos e ângulos de ligação que estejam próximos aos valores determinados experimentalmente (RODRIGUES, 2001).

Na grande maioria dos programas de modelagem molecular é possível desenhar a estrutura molecular e ainda realizar os cálculos de otimização

geométrica além de permitir os estudos de análise conformacional. A partir de então, pode-se utilizar os arquivos de saída, que são gerados após os cálculos, como arquivos de entrada em outros programas (RODRIGUES, 2001; THOMAS, 2003a).

Ao serem desenhadas, as moléculas não estão necessariamente na conformação mais estável, devido a fatores eletrônicos, logo, para que haja a correção destas distorções é necessário que estas estruturas sejam otimizadas pelo processo de minimização de energia, a partir de dois modelos matemáticos, a Mecânica Molecular (MM) e/ou Mecânica Quântica (MQ) (CARVALHO et al., 2003).

O que diferencia um modelo do outro é a forma como a energia é calculada: Na MM a energia é calculada por comparação entre ângulos e distâncias de ligação entre átomos que compõem a molécula, com valores tabelados, pelo emprego do programa MM2. Já a MQ usa as equações de física quântica para calcular as propriedades de uma molécula, a partir das interações entre os seus elétrons e núcleos (CARVALHO et al., 2003).

É importante salientar que os métodos mais empregados na modelagem molecular são a Mecânica Molecular e o método Mecânico-Quântico. Em cálculos mecânicos quânticos, podem ser aplicados os métodos semi-empíricos (SE), *ab initio* (HF) e teoria da densidade funcional (DFT) (ALCÁCER, 2007; ATKINS; PAULA, 2012). Tais métodos diferem no conjunto de funções de energia e parâmetros numéricos associados de acordo com a natureza do campo de força. Desta forma, a escolha do método a ser utilizado irá depender das propriedades que se deseja avaliar (BRITO, 2009; SANT'ANA, 2009).

3.4.1 Mecânica Molecular

Mecânica Molecular (MM) é um método que calcula a estrutura e a energia das moléculas com base nos movimentos dos núcleos. Os elétrons não são considerados explicitamente, no entanto, é assumido que eles encontrarão uma distribuição ótima, uma vez que as posições dos núcleos são conhecidas (RODRIGUES, 2001).

Através da Mecânica Molecular é possível calcular, além das características geométricas dos compostos, as energias conformacionais, dispondo para tanto o uso de uma combinação de campos de força empíricos. Esse método induz à suposição de que possa haver uma transferência das funções de potencial num

dados conjunto de moléculas semelhantes. Também são consideradas, as forças eletrostáticas repulsivas e atrativas entre átomos não ligados, além das forças de Van der Waals (SANT'ANNA, 2002).

3.4.2 Mecânica Quântica

A partir deste método é possível obter vários descritores moleculares, e com isso, além de expressar as interações realizadas pelo composto, determinar suas propriedades geométricas e eletrônicas (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Para se calcular as propriedades de determinada molécula, faz-se necessário o uso de equações de física quântica, a partir das interações entre os seus elétrons e núcleos (CARVALHO et al., 2003). Em especial é utilizada a equação de Schrödinger, na qual é possível obter os valores de propriedades moleculares relacionadas a tais interações (SANT'ANNA, 2002).

A energia eletrônica pode ser obtida separadamente da energia nuclear, já que os elétrons giram em torno do núcleo, sendo ambos os movimentos independentes e de velocidades diferentes. Além disso, os cálculos de aproximação separam o movimento nuclear do movimento eletrônico, pois a massa nuclear é bem maior do que a massa dos elétrons. Baseados em dados empíricos, os valores obtidos a partir deste método recebem aproximações, portanto não são considerados exatos. E podem ser subdivididos em dois métodos, *ab initio* e semi-empírico (CARVALHO et al., 2003; SANT'ANA, 2009).

a) Método *ab initio*

Para efetuar cálculos a partir deste método, não há a necessidade de dados armazenados no computador, no entanto é preciso grande capacidade de memória e tempo de cálculo. Apesar de fornecer informações precisas sobre o comportamento eletrônico da molécula, este tipo de cálculo mostra-se um tanto lento e caro em termos operacionais, e além disso, só pode ser aplicado a moléculas pequenas (CARVALHO et al., 2003; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

No propósito de restringir a complexidade da função de onda eletrônica e tornar os cálculos possíveis, são feitas aproximações de valores. E baseando-se na equação de Schrödinger completa, pode-se tratar todos os elétrons de um sistema químico (SANT'ANNA, 2002).

b) Semi-Empírico

Os cálculos semi-empíricos de orbitais podem ser realizados através de vários programas computacionais, nos quais é possível obter informações estruturais quimicamente precisas, com um custo razoável de tempo de cálculo (SANT'ANNA, 2009).

São cálculos de orbital molecular que usam vários graus de aproximações e apenas elétrons de valência (SANT'ANNA, 2002). Também é baseado na equação de Schrödinger para calcular energia a partir de parâmetros armazenados. Este método pode ser utilizado na minimização de energia e otimização de moléculas que variam de 10 a 120 átomos, apesar de mais rápido, o mesmo não é tão exato quanto o *ab initio* (CARVALHO et al., 2003).

Os métodos semi-empíricos são baseados no mesmo formalismo dos métodos *ab initio*, mas parte de seus parâmetros são ajustados a dados experimentais (RODRIGUES, 2001; SANTOS et al., 2009). Cabe salientar que estes métodos usam os parâmetros derivados de dados experimentais para simplificar os cálculos computacionais. Esta simplificação pode ser obtida em vários níveis: como a simplificação do Hamiltoniano, a avaliação aproximada de certas integrais moleculares, e ainda a simplificação da função de onda (SANT'ANNA, 2002).

Utilizando as aproximações semi-empíricas evita-se o cálculo de um grande número de integrais, possibilitando aplicar esses métodos em sistemas com um número maior de átomos. Os núcleos são assumidos em sucessivas posições estacionárias, e nestas é calculada a distribuição espacial ótima dos elétrons através da resolução da equação de Schrödinger. O processo é repetido até que a energia não mais varie dentro de um limite escolhido, ou seja, até se alcançar um ponto estacionário de superfície de energia (SANTOS et al., 2009).

3.4.3 Propriedades Físico-Químicas em Estudo

O estudo de propriedades físico-químicas é importante para prever o comportamento químico de moléculas, bem como a atividade biológica em diversas situações de reatividade (SANTOS et al., 2009). É importante mencionar que os cálculos de modelagem molecular são aplicados no interesse farmacológico, porque através das propriedades específicas de um composto é possível avaliar a importância destas na interação com seu receptor (BRITO, 2009).

Além do que, as interações no sistema biológico, que irão definir a ação terapêutica do fármaco, dependem de fatores relacionados à estrutura química da molécula. Em outras palavras, as propriedades físico-químicas de um composto apresentam influência direta em sua atividade (TAVARES, 2004). Através delas é possível descrever os tipos de interações existentes entre um composto e o seu alvo, pois as forças intermoleculares envolvidas numa interação fármaco-receptor e as propriedades de transporte e de distribuição dos fármacos apresentam relação direta com várias propriedades químico-quânticas (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

É interessante mencionar que a variação das propriedades físico-químicas de um fármaco apresenta influência direta nas etapas da farmacodinâmica, processo de reconhecimento molecular, bem como na farmacocinética, onde ocorre a absorção, distribuição, metabolização e excreção de um medicamento. Interferindo assim na biodisponibilidade e no tempo de meia-vida do fármaco na biofase (BARREIRO; FRAGA, 2008).

A seguir será discutido sobre algumas propriedades físico-químicas que permitem compreender ou prever o comportamento das moléculas, e que representam grande importância para o estudo de Relação Estrutura-Atividade.

a) Energia de Hidratação (E_{HIDRAT})

Quando um composto está se dissociando em água as moléculas ou íons desse soluto atraem as moléculas de água, que por sua vez se separam uma das outras, ocorrendo neste processo, uma liberação de energia que nada mais é do que a energia de hidratação. A qual compreende tanto a interação solvente-solvente quanto solvente-soluto (LEITE, 2007). Esta propriedade é importante, pois permite prever a estabilidade de diferentes conformações moleculares, podendo ser relacionada com o transporte da molécula em solução aquosa (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

b) Logaritmo do Coeficiente de Partição ($\log P$)

Esta propriedade, que também é conhecida como lipofilia, segundo a IUPAC, é a representação da afinidade de uma molécula, ou um fragmento, por ambientes lipofílicos (NOGUEIRA et al., 2008). O $\log P$ é comumente medido baseando-se em

seu comportamento de distribuição em um sistema bifásico, seja líquido-líquido ou sólido-líquido. Num sistema líquido-líquido, esta propriedade irá representar a solubilidade de um composto em fase aquosa ou lipídica. Melhor explicando, log P será o logaritmo da razão entre a solubilidade de um composto em 1-octanol e a sua solubilidade em fase aquosa (SANT'ANNA, 2002; NOGUEIRA et al., 2008; BARREIRO; FRAGA, 2008).

Um valor negativo para log P indica que o composto é mais solúvel em água, ao passo que, um valor positivo aponta para maior solubilidade em 1-octanol, implicando que a interação da droga irá ocorrer na fase lipídica, ou seja, nas membranas. À medida que o logaritmo do coeficiente de partição se aproxima de zero, compreende-se que a droga só será solúvel em água, não sendo capaz de atravessar a fase lipídica (THOMAS, 2003a; NOGUEIRA et al., 2008; BARREIRO; FRAGA, 2008).

É interessante mencionar que nas investigações farmacológicas utiliza-se 1-octanol para medir o coeficiente de partição, devido a sua semelhança estrutural com os fosfolípidios de membrana, no entanto poderiam também ser usados outros solventes orgânicos tais como: butanol, clorofórmio e o óleo de oliva (THOMAS, 2003a; BARREIRO; FRAGA, 2008).

Cabe salientar que a lipofilia, além de apresentar influência direta na atividade farmacológica de um composto, pode também ser relacionada com a atividade biológica, através de equações matemáticas e tratamento estatístico. Desta forma, caso o fármaco dependa da lipofilia, é possível analisar se ele irá ou não apresentar atividade, antes mesmo de iniciar as pesquisas experimentais (NOGUEIRA et al., 2008).

c) Refratividade Molar (RM)

Chega-se a este parâmetro através do volume molar corrigido pelo índice de refração. Esta propriedade representa o tamanho e a polarizabilidade de um fragmento ou de uma molécula (SANT'ANNA, 2002). A refratividade molar depende da estrutura do composto químico, seu valor está relacionado com a conformação tridimensional da estrutura molecular do fármaco, através dela é possível conhecer o caráter lipofílico de grupos substituintes (SILVERMAN, 1992; TAVARES, 2004).

De posse do valor desta propriedade, há como prever se o composto irá apresentar maior ou menor efeito estérico numa interação fármaco-receptor. Pois, quanto mais positivo for o valor obtido maior será o efeito estérico que a estrutura promove no receptor, correspondendo assim a uma menor interação com o substrato. Desta forma pode-se considerar a refratividade como sendo uma medida do encaixe da molécula com seu receptor (MONTANARI; MONTANARI, 2002). Visto que, é através dela que se pode medir o volume do composto e de quão facilmente este se polariza (THOMAS, 2003a). A refratividade pode ser obtida pela expressão:

$$RM_{cal} = \sum n_i a_i \quad (\text{eq. 4})$$

Em que:

n_i → número de átomos do tipo i ;

a_i → contribuição correspondente.

Os valores da refratividade molar também podem ser determinados experimentalmente a partir da relação de Lorentz-Lorenz (TAVARES, 2004). Tal relação também pode ser descrita de acordo com a equação a seguir:

$$RM = [(n^2-1) / (n^2+2)] \cdot (MM / d) \quad (\text{eq. 5})$$

Em que:

n → índice de refração do composto a 20 °C;

d → densidade a 20 °C

MM → massa molecular do composto.

É interessante mencionar que a refratividade molar de um composto está relacionada ao ajuste da mesma no sítio receptor. Outro aspecto importante é que o valor de RM de um determinado grupo substituinte irá também ter relação com a lipofilicidade, resultando numa correspondência significativa de valores, já que ambos dependem, em certa extensão, do volume molar do substituinte (TAVARES, 2004).

d) Polarizabilidade (POL)

Tal propriedade está diretamente relacionada com a refratividade molar de uma estrutura, e representa a facilidade com que uma nuvem eletrônica se deforma

em um campo elétrico. Quanto maior o número de elétrons numa molécula, mais polarizável ela será, o que implica dizer que irá apresentar uma maior tendência a unir-se a outras moléculas, ocorrendo assim maior atração de van der Waals (SANT'ANNA, 2002).

Tratando a polarizabilidade em átomos, pode-se dizer que os maiores são mais polarizáveis do que os menores. Isto se deve ao fato de que quanto maior o número de elétrons maior também será a mobilidade dos elétrons externos, visto que estarão mais distantes do núcleo atômico. Cabe salientar que elétrons participantes de uma ligação são menos polarizáveis do que pares de elétrons livres, devido ao fato de pertencerem a dois núcleos, por quanto são menos móveis. Segundo Miller (MILLER, 1990), a polarizabilidade é definida como:

$$\alpha = \left(\frac{4}{N} \right) [\sum / A x \tau_A]^2 \quad (\text{eq. 6})$$

Em que:

τ_A → componente híbrida atômica para cada átomo A, em um estado de hibridação;

N → número total de elétrons.

e) Parâmetros Estéricos

É interessante chamar a atenção para três propriedades estéricas de grande importância, a massa molecular, o volume molecular e a área superficial. Através destas é possível compreender os mecanismos envolvidos na interação fármaco-receptor, e também nos mecanismos responsáveis pela atividade biológica apresentada pelos compostos. Com o cálculo destas propriedades estima-se o aspecto tridimensional dos compostos, ou seja, seu tamanho e forma (TAVARES, 2004).

f) Energia Eletrônica

Esta energia é obtida mediante a aplicação de métodos quânticos que efetuam cálculos considerando que os núcleos assumem posições fixas (aproximação de Born-Oppenheimer), levando em consideração somente os elétrons (SANT'ANNA, 2009; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

Partindo da premissa de que a melhor função de onda é encontrada quando a energia for o mínimo, e utilizando equações que consideram que cada elétron se

move no campo médio produzido pelos demais elétrons e pelos núcleos, chega-se a energia eletrônica do sistema. Cabe salientar que se obtém a geometria de equilíbrio de uma molécula quando a configuração nuclear corresponder ao valor mínimo de energia (SANT'ANNA, 2009; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

g) Energia Total

Este parâmetro é utilizado para estimar a estabilidade da molécula, é obtido mediante a soma da energia eletrônica com a energia de repulsão internuclear (SANT'ANNA, 2009; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Através de algum algoritmo adequado é possível modificar as posições dos núcleos, e a partir daí, a cada novo conjunto de posições nucleares é resolvida a equação de Schrödinger para os elétrons. E então, as energias obtidas a cada cálculo são comparadas até que não haja variação entre duas estruturas consecutivas (SANT'ANNA, 2009).

h) Momento Dipolar (MD)

Através dessa propriedade é possível conhecer a magnitude da carga deslocada, quando átomos que possuem diferença na eletronegatividade estão ligados. É justamente a eletronegatividade dos átomos de uma molécula que irá definir a direção do momento dipolar da mesma. Pois, através do vetor resultante dos momentos de dipolo de cada ligação, obtém-se o valor de MD. Numa molécula análoga, quando o substituinte apresenta diferença na eletronegatividade pode ocorrer alteração na acidez e/ou basicidade apresentada pelo protótipo. Desta forma, o momento dipolar torna-se fundamentalmente importante no esclarecimento de dúvidas sobre a reatividade do composto, sendo de grande utilidade para os estudos de estrutura-atividade (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

i) Energia do HOMO

Energia do Orbital Molecular Ocupado de Mais Alta Energia (HOMO), do inglês "Highest Occupied Molecular Orbital", é a propriedade que mede a capacidade doadora de elétrons que o composto apresenta (KOROLCOVAS, 1982; SANTOS et al., 2009; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Este parâmetro físico-químico está diretamente relacionado com o potencial de ionização de uma molécula, e também com sua reatividade como nucleófilo (SANT'ANNA, 2002;

ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Quando uma molécula apresenta um HOMO com alto valor indica que a mesma possui uma alta capacidade de doar elétrons (KOROLCOVAS, 1982; SANTOS et al., 2009; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

j) Energia do LUMO

Energia do Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia (LUMO), do inglês “Lowest Unoccupied Molecular Orbital”. Esta propriedade se relaciona com a afinidade eletrônica de uma molécula ou com sua reatividade como eletrófilo, e chega-se ao seu valor através de cálculos de orbital molecular (SANT’ANNA, 2002; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Tal energia mede a capacidade receptora de elétrons, apresentada pelos compostos, logo quanto mais baixo for o nível energético do LUMO, maior será a afinidade eletrônica, pois os elétrons estarão num orbital mais estável (KOROLCOVAS, 1982; SANTOS et al., 2009; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

k) Potencial de Ionização (PI)

É a medida da força com que um elétron está ligado a um átomo, está diretamente relacionado com o Orbital Molecular Ocupado de Mais Alta Energia, uma vez que representa a energia necessária para que um elétron seja retirado do orbital molecular HOMO (SANT’ANNA, 2002; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Este parâmetro é calculado segundo o teorema de Koopmans (KOOPMANS, 1934), como sendo o valor negativo da energia do HOMO (E_{HOMO}), como pode ser observado a seguir:

$$\text{PI} = - E_{\text{HOMO}} \quad (\text{eq. 7})$$

É interessante ressaltar a importância que o potencial de ionização representa no estudo da atividade biológica de um composto, pois, a partir desta propriedade é possível prever o aumento ou diminuição da atividade em questão. Se um determinado fármaco é ativo na sua forma iônica, à medida que se aumente o grau de ionização deste, haverá também um aumento na atividade. Em contra partida, o aumento do grau de ionização irá provocar a redução da atividade biológica de uma molécula, caso ela seja ativa na forma não dissociada (KOROLCOVAS, 1982).

l) Afinidade Eletrônica (AE)

É a energia necessária para adicionar elétron ao orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO). Quanto mais baixa for a energia do LUMO, maior será a afinidade eletrônica apresentada pela molécula (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Esta propriedade é representada de acordo com a equação 8.

$$AE = - E_{LUMO} \quad (\text{eq. 8})$$

m) Eletronegatividade (E)

É usada como parâmetro para estimar a capacidade que uma molécula tem de atrair elétrons de outra quando as duas se aproximam, ela pode ser definida a partir do potencial de ionização e da afinidade eletrônica, ou ainda, pelos orbitais de fronteira HOMO e LUMO (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Como mostra a equação 9.

$$E = \frac{1}{2} (PI + AE) = \frac{1}{2} (- E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (\text{eq. 9})$$

Em que:

AE → afinidade eletrônica;

PI → potencial de ionização.

n) Dureza Absoluta (D)

Este parâmetro representa a resistência de uma molécula à deformação ou à mudança. Chega-se ao valor da dureza a partir do potencial de ionização (PI) e da afinidade eletrônica (AE), ou ainda, utilizando os orbitais de fronteira HOMO e LUMO (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010), como mostra a equação a seguir:

$$D = \frac{1}{2} (PI - AE) = \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{eq. 10})$$

Moléculas que possuem valor alto para a dureza irão apresentar um alto potencial de ionização, além de alta eletronegatividade (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Cabe salientar que quanto menor for a dureza de uma molécula,

menor também será a quantidade de energia necessária para a transição de um elétron do HOMO para o LUMO (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

o) Moleza Absoluta (S)

A macieza ou moleza mede a facilidade com que uma molécula se deforma. Esta propriedade representa o inverso da dureza, logo, quanto maior a dureza, menor será a moleza da molécula (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010). Tal propriedade é definida como:

$$S = \frac{1}{D} \quad (\text{eq. 11})$$

É importante frisar que quanto maior a moleza apresentada por uma molécula, menor será a quantidade de energia necessária para a transição de um elétron do HOMO para o LUMO (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

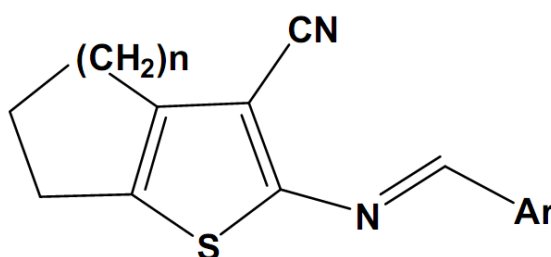
Este trabalho foi desenvolvido na Universidade Federal de Alagoas – UFAL, no Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular – LabCriMM do Instituto de Química e Biotecnologia – IQB. Para tanto, foram realizados estudos Cristalquímicos e Químico-Quânticos em um conjunto de seis compostos derivados tiofênicos.

Na primeira fase deste trabalho, através da cristalografia de raios X, foi realizada a determinação estrutural dos derivados tiofênicos (LPSF/SB) (JENKINS; SNYDER, 1996; DAVID et al., 2002). A etapa seguinte consistiu na aplicação da Modelagem Molecular para a obtenção da geometria conformacional de menor energia de todos os compostos. Na sequência, foram efetuados cálculos químico-quânticos para as estruturas cristalográficas e para os modelos teóricos (obtidos por minimização de energia). As conformações das estruturas cristalográficas e otimizadas, e os valores obtidos, tais como distâncias, ângulos de ligação, ângulos de torção e parâmetros de QSAR, foram comparados para se ter uma avaliação da confiabilidade do método teórico semi-empírico RM1. A otimização de energia e os cálculos das propriedades foram realizados através do programa HyperChem 8.0.

4.1 Origem dos Compostos em Estudo

Os estudos foram realizados em seis compostos pertencentes a uma série de derivados tiofênicos 2-[(arilideno)-amino]-4,5-cicloalquil-tiofeno-3-carbonitrila (LPSF/SB) (Figura 10), sintetizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos - LPSF, da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Esses compostos fazem parte de um conjunto de moléculas que sofreram modificações estruturais a fim de melhorar sua atividade biológica.

Figura 10 – Estrutura geral dos derivados tiofênicos.

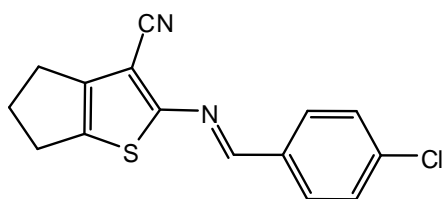


Fonte: SCOTTI et al. 2012.

Os cristais dos compostos LPSF/SB-33, LPSF/SB-39, LPSF/SB-46, LPSF/SB-70, LPSF/SB-83 e LPSF/SB-200, estudados neste trabalho, foram cedidos pelo LPSF, que mantém colaboração com o grupo de pesquisa do Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular desta Universidade. A Figura 11 apresenta a estrutura plana dos compostos em estudo.

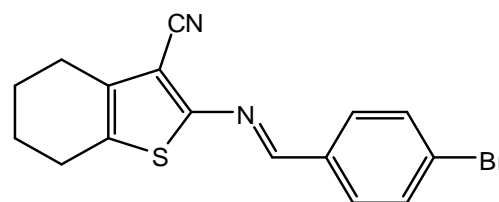
Figura 11 – Estruturas químicas dos compostos derivados tiofênicos.

(E)-2-(4-chlorobenzilidenoamino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila



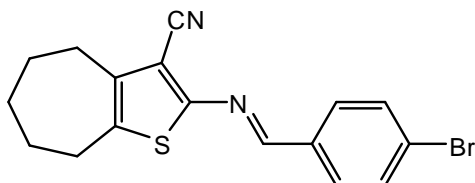
SB-33

(E)-2-(4-bromobenzilidenoamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila



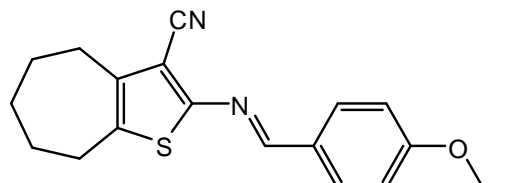
SB-39

(E)-2-(4-bromobenzilidenoamino)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carbonitrila



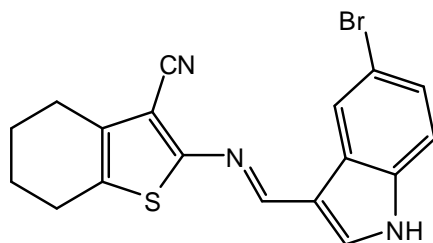
SB-46

(E)-2-(4-etoxibenzilidenoamino)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carbonitrila



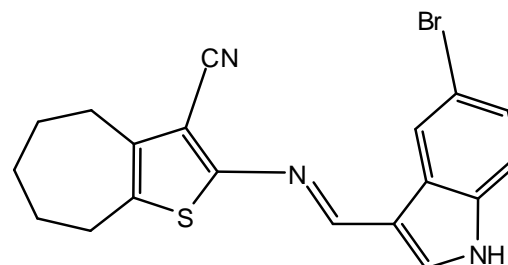
SB-70

(E)-2-((5-bromo-1H-indol-3-il)metilenoamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila



SB-83

(E)-2-((5-bromo-1H-indol-3-il)metilenoamino)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carbonitrila



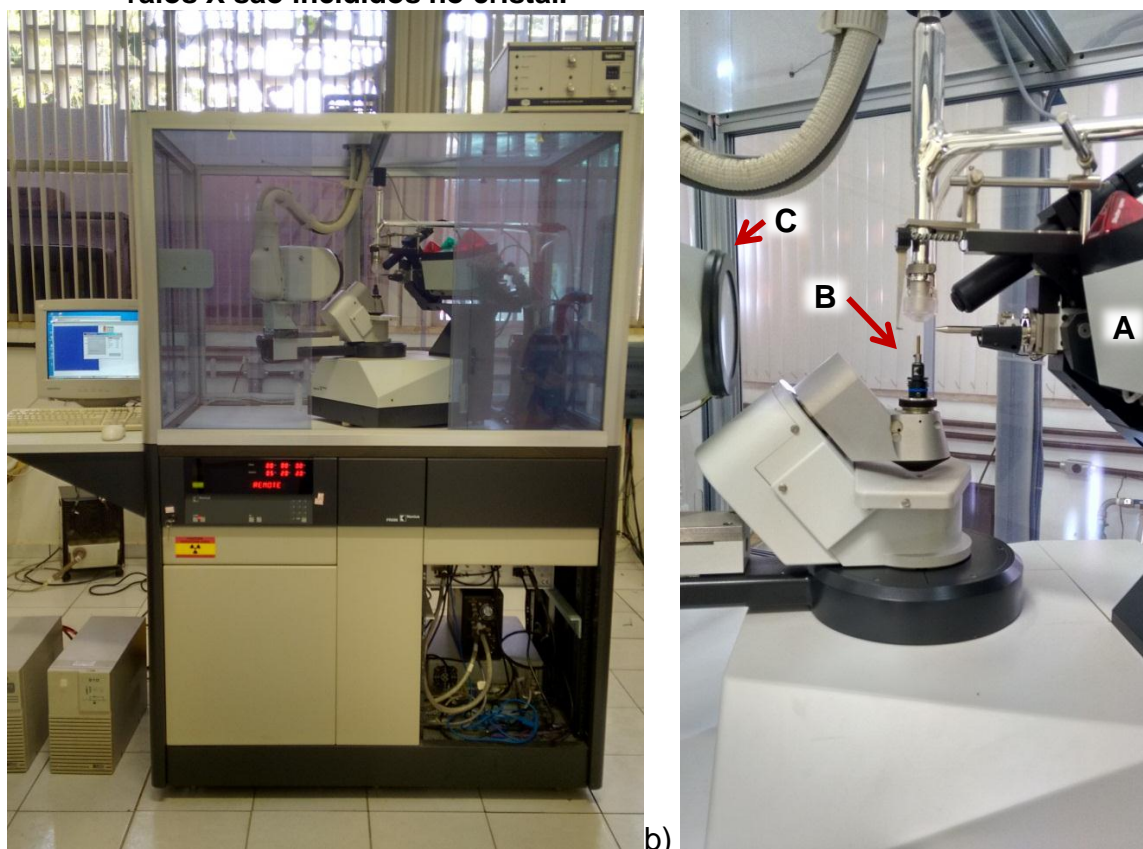
SB-200

4.2 Estudos Cristalquímicos

Para a determinação estrutural e análise conformacional das referidas moléculas, foi obedecido a seguinte metodologia:

- a) A princípio foi selecionado um monocristal de cada amostra e colado em uma fibra fina de vidro, onde foi posteriormente, fixado na cabeça goniométrica do difratômetro automático Kappa CCD da Enraf-Nonius (ENRAF NONIUS, 2001), equipamento de difração de raios X (Figura 12) utilizado para a realização das coletas das intensidades dos feixes de raios X difratados à temperatura ambiente ($T = 298\text{K}$).

Figura 12 – a) Difratômetro automático Kappa CCD do Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular do IQB-UFAL; b) visão detalhada da região onde os raios X são incididos no cristal.



(A) Fonte de raios X; (B) Cabeça goniométrica; (C) Detector de intensidade.
Fonte: Elaborado pela autora, 2016.

A partir da fonte de raios X contida no difratômetro automático Kappa CCD, os raios gerados interagem com o monocristal já fixado na cabeça goniométrica (que por sua vez, tem a função de centrar e rotacionar a amostra em relação ao feixe de raios X incididos para que um número maior de feixes difratados sejam registrados

pelo detector de intensidades) (ENRAF NONIUS, 2001). Desta forma, foi possível conhecer as direções e as intensidades dos feixes difratados.

- b) Em seguida, os dados coletados foram processados e a estrutura foi determinada utilizando o pacote de programas contido no WingX v1.80.05 (SHELDRICK, 1998).
- c) Por meio da análise do mapa de densidade eletrônica (número de elétrons por unidade de volume), foi dado início a determinação estrutural dos compostos. Nesta etapa, foi possível observar as distâncias e ângulos interatômicos coerentes com o modelo químico. Isto possibilitou identificar um fragmento da molécula, no entanto, os demais átomos só puderam ser localizados após a aplicação de sucessivas séries de Fourier diferença.

A densidade eletrônica é expressa através dos somatórios das diferenças entre os fatores de estrutura observados e calculados (os quais contém as fases das ondas difratadas), podendo ser descrita por uma equação matemática que expressa o fenômeno físico da difração (PECHARSKY; ZAVALIJ, 2005). Como o cristal apresenta periodicidade tridimensional, a função que expressa a densidade eletrônica de um cristal é contínua e também periódica, podendo ser representada por uma série de Fourier como mostra a equação 12.

$$\rho(uvw) = \frac{1}{v} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} |F_{hkl}| \exp(i\phi_{hkl}) \exp[-2\pi i(hu + kv + lw)] \quad (\text{eq. 12})$$

Em que:

ρ → densidade eletrônica.

v → volume da cela unitária.

u, v, w → coordenadas fracionárias.

hkl → direção do feixe difratado.

ϕ → fase da onda espalhada.

Levando em conta as considerações feitas acima, cabe ressaltar que através do mapa de densidade eletrônica pode-se identificar as posições dos átomos de uma estrutura cristalina. Conhecendo parte da estrutura é possível realizar a determinação do restante a partir de uma síntese de Fourier diferença ($\Delta\rho$).

A Fourier diferença ($\Delta\rho$) é um cálculo de densidade eletrônica que utiliza a diferença entre os módulos dos fatores de estrutura observados e calculados como coeficiente da série, usando a fase calculada para isso. A ($\Delta\rho$) pode ser calculada a partir da equação 13.

$$\Delta\rho = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l [|F_o| - |F_c|] \exp(i\varphi_c) \exp[-2\pi i(hx + ky + lz)] \quad (\text{eq. 13})$$

Em que:

$\Delta\rho$ → diferença entre a densidade eletrônica real e a calculada com o fragmento conhecido da estrutura.

V → volume da cela unitária.

$|F_o|$ → fator de estrutura observado.

$|F_c|$ → fator de estrutura calculado.

φ_c → fase do fator de estrutura calculado com fragmento conhecido da estrutura.

- d) Ciclos de refinamentos anisotrópicos foram realizados até que os dados convergissem, ou seja, até que as variações dos parâmetros não fossem mais perceptíveis. Otimizando, desta forma, o modelo estrutural proposto.
- e) Em seguida, os átomos de hidrogênio foram posicionados considerando a geometria dos átomos ao quais eles estavam ligados. Apenas os hidrogênios ligados a heteroátomos foram localizados no mapa de densidade eletrônica (NARDELLI, M, 1999).
- f) Após a localização de todos os átomos, novos ciclos de refinamento foram realizados até ser atingida uma nova convergência de todos os parâmetros refinados.
- g) Na sequência, foi realizada uma análise do mapa de densidade eletrônica para verificar se havia ainda picos com densidade acima de $1 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Nesta etapa, foi observado que todos os átomos haviam sido identificados, uma vez que, os picos restantes apresentaram densidade inferior a $1 \text{ e}/\text{\AA}^3$.
- h) A partir de então, para se obter um indicativo do quanto o modelo proposto se aproxima do modelo real, foi verificado o valor do índice de discordância das estruturas determinadas (R_{obs}). Com isto, foi possível observar se a determinação estrutural apresentava coerência.

Através do (R_{obs}) pode-se avaliar a discordância entre $|F_o|$ e $|F_c|$, pois, conforme a concordância entre o fator de estrutura observado e o fator de estrutura calculado aumenta, a somatória das reflexões diminui sensivelmente até chegar a um valor aceitável. É importante frisar que quanto menor for o valor apresentado por esta variável maior será a concordância entre os modelos. Este parâmetro pode ser expresso pela equação 14.

$$R = \frac{\sum(K|F_o| - |F_c|)}{\sum K|F_o|} \quad (\text{eq. 14})$$

Em que:

K → fator de escala.

|F_o| → fator de estrutura observado.

|F_c| → fator de estrutura calculado.

- i) Na sequência, foi observado o índice de verificação da adequação do sistema de pesos (GOOF ou S), que deve estar em torno de 1,0 para que o modelo estrutural seja considerado confiável.

O valor do GOOF é obtido através do programa WingX e é dado pela equação 15.

$$Goof = S = \left\{ \frac{\sum [W(F_o^2 - F_c^2)^2]}{n-p} \right\}^{1/2} \quad (\text{eq. 15})$$

Em que:

n → número de reflexões observadas.

p → número total de parâmetros refinados.

W → função peso.

- j) Após a identificação de todos os átomos da estrutura, foi utilizado o programa Ortep-3 v.2.02 (FARRUGIA, 1997) para obter a representação Ortep dos compostos. A partir do programa PovRay v3.6 (CASON,2006) foi possível visualizar os átomos identificados bem como suas elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.
- k) A próxima etapa foi a utilização do programa Mercury v2.2 (GROOM, 2008) para analisar o empacotamento cristalino, bem como, identificar as interações intra e intermoleculares existentes (JEFFREY, 1997; GILLI; GILLI, 2009). A

utilização deste programa possibilitou observar a disposição das moléculas existentes na cela unitária do cristal.

- I) Na sequência, foi utilizado o programa Pymol (DELANO, 2006) para visualização das superfícies de contato (com base nos raios Van der Waals) nas interações existentes.

4.3 Obtenção da Geometria Conformacional de Menor Energia

Nesta etapa foi aplicada a Modelagem Molecular para a obtenção da geometria conformacional de menor energia dos compostos em estudo. A minimização de energia visa obter as estruturas com distâncias, ângulos de ligação e diedros em posições que garantam a obtenção da conformação de menor energia. Os tratamentos clássico e quântico, aplicados à obtenção das conformações das estruturas, foram realizados com a utilização do programa HyperChem 8.0.9 (HyperChem™, 2011). Para a pré-otimização e otimização da geometria conformacional das estruturas, foram aplicados cálculos da Mecânica Molecular (MM) e da Mecânica Quântica (MQ), respectivamente (SANT'ANNA, 2009):

4.3.1 Pré-Otimização da Geometria Conformacional

A geometria inicial dos compostos foi obtida por Mecânica Molecular (MM) (BURKERT; ALLINGER, 1982; LILJEFORS et al., 2004), aplicando o método MM+ (HYPERCHEM®, 2002; HOCQUET; LANGGARD, 1998). Tal campo de força é derivado do código de domínio público MM2 (ALLINGER, 1977). O campo de força MM+ foi utilizado com o algoritmo Polak-Ribiere e aplicando um gradiente RMS de 0,001 K cal/(Å mol) (POLAK; RIBIÈRE, 1969). Através desta técnica foi possível obter as coordenadas atômicas com base em valores de distâncias e ângulos pré-definidos para este campo de força aplicado.

É interessante ressaltar que na aplicação deste método clássico, as moléculas são modeladas assumindo que os átomos são conectados por representações matemáticas, e que os mesmos são interpretados como pontos no espaço, que podem ser descritos por forças newtonianas. Desta forma, uma estrutura pode ser considerada como sendo uma coleção de partículas unidas por forças harmônicas ou elásticas (ANDREI et al., 2012; MARTINS, 2003).

As forças harmônicas ou elásticas podem ser descritas como funções de energia potencial de características estruturais como: comprimento de ligação, ângulos de ligação, interações não-ligantes etc. A combinação dessas funções de energia potencial é o campo de força. A energia total ou energia estérica da molécula pode ser descrita pela equação de Westhemeier (eq. 16):

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{nb} \quad (\text{eq. 16})$$

Em que:

E_s → energia de estiramento ou compressão de uma ligação.

E_b → energia de deformação angular.

E_w → energia de torção em torno de ligações.

E_{nb} → energia de interação não-ligante.

Esta pré-otimização visa assegurar que a posterior otimização, utilizando métodos de mecânica quântica, seja mais rápida.

4.3.2 Otimização da Geometria Conformacional

Nesta etapa, foram realizadas as otimizações das geometrias de mínimos de energia das estruturas por Mecânica Quântica, utilizando o método semi-empírico RM1. Nos métodos semi-empíricos, podem ser feitos cálculos para moléculas quase tão grandes quanto as calculadas por métodos de mecânica molecular. Sendo possível ainda, calcular parâmetros eletrônicos obtidos com métodos *ab initio* e DFT.

Com a aplicação do método semi-empírico, os cálculos tornam-se limitados apenas aos elétrons de valência, não sendo considerados explicitamente os elétrons das camadas mais internas (que pouco contribuem para o comportamento químico das moléculas) (ALCÁCER, 2007). Desta forma, o operador de Fock pode ser descrito como:

$$f = h^{cerne} + \sum_{b=1}^{osoc} (J_b - K_b) \quad (\text{eq. 17})$$

Em que:

h^{cerne} → inclui o termo de energia cinética e de atração para o cerne.

J → operador de Coulomb

K → operador de permuta ou de Pauli

Convém salientar que as integrais envolvendo h (nos métodos semi-empíricos) são em geral substituídas por parâmetros empíricos ou calculadas separadamente. E que o operador de permuta (K) apresenta sinal negativo, significando que o mesmo representa um potencial atrativo, enquanto que, o operador de Coulomb (J) é repulsivo (ALCÁCER, 2007).

O método RM1 foi escolhido como método principal para a obtenção da geometria conformacional de menor energia, uma vez que, se mostra adequado à obtenção de estruturas 3D, apresentando margens de erros inferiores a outros métodos semi-empíricos (ROCHA et al., 2005). Dados da literatura revelam que as parametrizações para os átomos (H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, e I) fornecem geometrias conformacionais concordantes com as obtidas em processos experimentais.

Os cálculos de Orbital Molecular foram realizados com a aplicação da teoria do Campo Auto consistente (SCF OM – do inglês Self-Consistent Field) (LEWARS, 2003). O método RHF (Hartree-Fock Restringido) foi escolhido para a obtenção da melhor conformação energética (JESSEN, 2007). Deste modo, a minimização foi realizada considerando os elétrons como restritos a se movimentarem em pares, uma vez que, todos os elétrons do sistema encontram-se emparelhados. O algoritmo Polak-Ribiere foi utilizado para a otimização, aplicando o critério para o gradiente RMS de $0,001 \text{ K cal}/(\text{Å mol})$ (POLAK; RIBIÈRE, 1969).

Partindo da premissa que moléculas flexíveis podem apresentar vários mínimos locais, foram identificadas (nas estruturas em estudo) as regiões passíveis de giro livre. Na sequência, foram realizadas pesquisas conformacionais no intuito encontrar a torção que fornecesse uma geometria de maior estabilidade energética.

4.4 Comparação entre as Geometrias Conformacionais Cristalográficas e Otimizadas

Os parâmetros estruturais calculados por RM1 forneceram valores de distâncias, ângulos de ligação e de torção que foram comparados aos dados obtidos por difração de raios X. Sendo efetuado também, o cálculo de RMSD (do inglês, Root-mean-squared deviation) para medir a distância média entre os átomos das estruturas sobrepostas.

4.5 Estudos de QSAR/QSPR das Estruturas Cristalográficas e Otimizadas

Os cálculos teóricos, efetuados para os compostos em estudo, foram possíveis utilizando a modelagem molecular pela abordagem fisiológica indireta. Assim, as características e propriedades físico-químicas foram analisadas verificando-se os efeitos provocados pelas alterações estruturais, tanto nos descritores físico-químicos como na atividade farmacológica de cada estrutura.

Depois de obtidas as geometrias otimizadas dos compostos, o confômero de menor energia (de cada estrutura) foi selecionado para a obtenção dos modelos QSAR/QSPR. Em paralelo, as coordenadas cristalográficas dos derivados em estudo, foram utilizadas para obter os parâmetros QSAR/QSPR dos mesmos (HANSCH; FUJITA, 1964; TAVARES, 2004; ARROIO; HONÓRIO, 2010; WALKER; NEWMAN, 2013; WATERBEEMD, 1994).

De posse dos resultados obtidos através de dados cristalográficos e otimizados, foi possível comparar valores de propriedades físico-químicas importantes para o estudo de planejamento de novos fármacos.

4.5.1 Obtenção das Propriedades Físico-Químicas

Utilizando os cálculos Mecânico-Quânticos semi-empírico RM1, foram obtidas as seguintes propriedades físico-químicas:

Tabela 3 – Propriedades físico-químicas calculadas através do programa HyperChem 8.0.9.

(continua)		
Propriedade calculada	Símbolo	Unidade
Energia de hidratação	E_{HIDRAT}	kcal/mol
Logaritmo do coeficiente de partição	Log P	—
Refratividade molar	RM	Å^3
Polarizabilidade	POL	Å^3
Massa molecular	M	u
Volume molecular	V	Å^3
Área superficial	A	Å^2
Energia total	ET	Kcal/mol
Energia de ligação	EL	Kcal/mol
Energia atômica isolada	EA Isolada	Kcal/mol
Energia eletrônica	EE	Kcal/mol

Tabela 3 – Propriedades físico-químicas calculadas através do programa HyperChem 8.0.9.

(conclusão)		
Propriedade calculada	Símbolo	Unidade
Energia nuclear	EN	Kcal/mol
Momento dipolar	MD	Debye
Energia do HOMO	E_{HOMO}	eV
Energia do LUMO	E_{LUMO}	eV
Gap [$\Delta E = \text{LUMO} - \text{HOMO}$]		

Fonte: Elaborado pela autora, 2015.

As demais propriedades foram calculadas a partir de valores da energia do HOMO e do LUMO (mostrados na tabela anterior). De acordo com as fórmulas de cada parâmetro, foi possível calcular seus valores como pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4 – Propriedades físico-químicas calculadas a partir de suas equações.

Propriedade calculada	Símbolo	Equação	Unidade
Potencial de ionização	PI	$PI = - E_{\text{HOMO}}$	eV
Afinidade eletrônica	AE	$AE = - E_{\text{LUMO}}$	eV
Eletronegatividade	ELETR	$E = \frac{1}{2} (PI + AE) = \frac{1}{2} (- E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	eV
Dureza absoluta	D	$D = \frac{1}{2} (PI - AE) = \frac{1}{2} (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	eV
Moleza absoluta	S	$S = \frac{1}{D}$	eV

Fonte: Elaborado pela autora, 2015.

Partindo da premissa de que a distribuição de carga em uma molécula tem fundamental importância no estudo do comportamento de bioligantes, foi realizada uma análise populacional de Mulliken para obter a densidade eletrônica (DE) das estruturas cristalográficas e teóricas (MULLIKEN, 1934; GUADAGNINI; BRUNS; SOUZA, 1996).

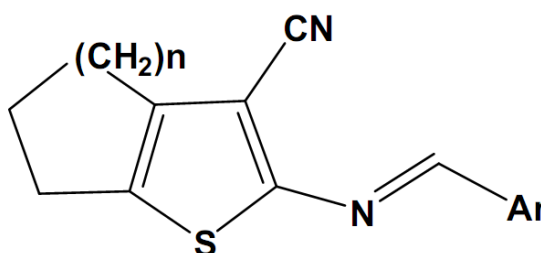
A partir das distribuições de cargas calculadas sobre os átomos, foram gerados os mapas de potencial eletrostático. Os cálculos de potencial eletrostático permitem a busca dos possíveis sítios de reações da molécula, tornando possível a localização das regiões que poderão sofrer ataques nucleofílicos e/ou eletrofílicos (WATERBEEMD, 1994; CASTELLANO et al., 1998).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Estudos Cristalquímicos: Determinação das Estruturas Cristalinas e Moleculares dos Compostos (SB-33), (SB-39), (SB-46), (SB-70), (SB-83) e (SB-200)

Os estudos cristalquímicos aos quais os compostos LPSF/SB foram submetidos possibilitaram a determinação estrutural e análise conformacional das referidas moléculas pelo uso da técnica de difração de raios X. No processo de identificação dos átomos dos compostos em estudo, foi observado que as moléculas apresentam esqueleto estrutural idêntico, havendo alterações em duas regiões específicas como mostra a Figura 13.

Figura 13 – Estrutura geral dos derivados tiofênicos em estudo.



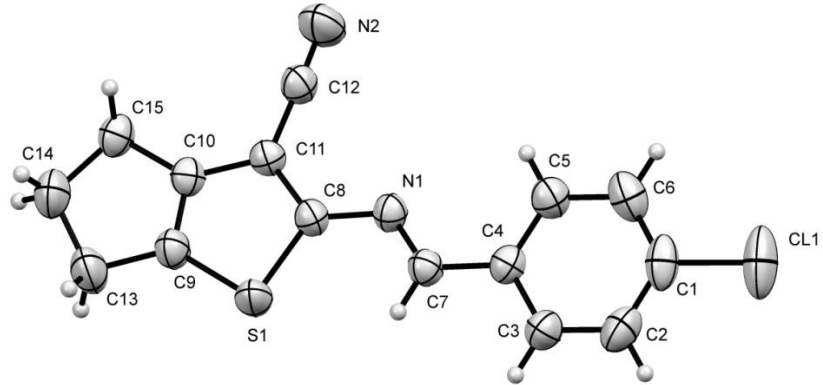
SB-33	SB-39	SB-46	SB-70	SB-83	SB-200
n = 1	n = 2	n = 3	n = 3	n = 2	n = 3
Ar = 4-Cl-Ph	Ar = 4-Br-Ph	Ar = 4-Br-Ph	Ar = 4-OEt-Ph	Ar = 5-Br-indol	Ar = 5-Br-indol

Fonte: Elaborado pela autora – Adaptado de SCOTTI et al. 2012.

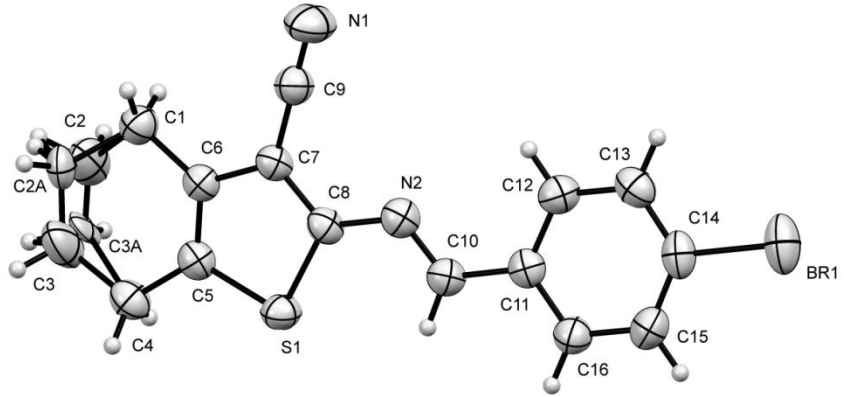
A representação Ortep, das propostas estruturais dos compostos determinados neste trabalho, pode ser visualizada através das Figuras 14 e 15 (SHELDRICK, 1998; CASON, 2006). A partir destas figuras, é possível observar que apesar das alterações existentes nas estruturas, as conformações dos derivados não apresentaram diferenças significativas.

Figura 14 – Representação Ortep dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.

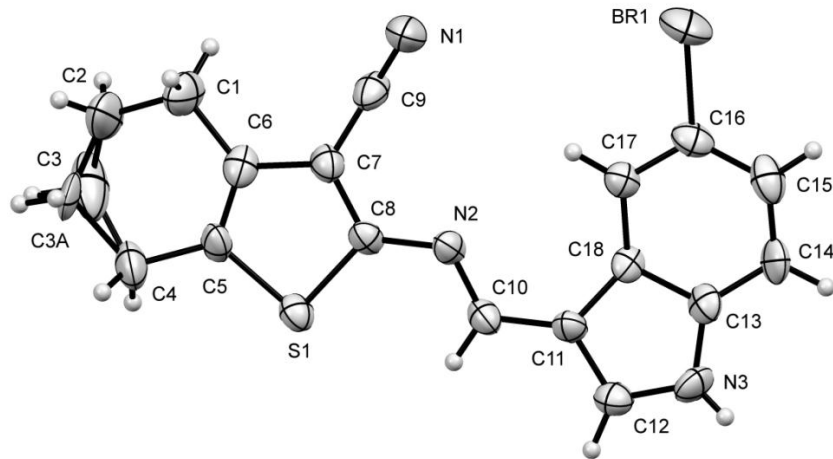
SB-33



SB-39

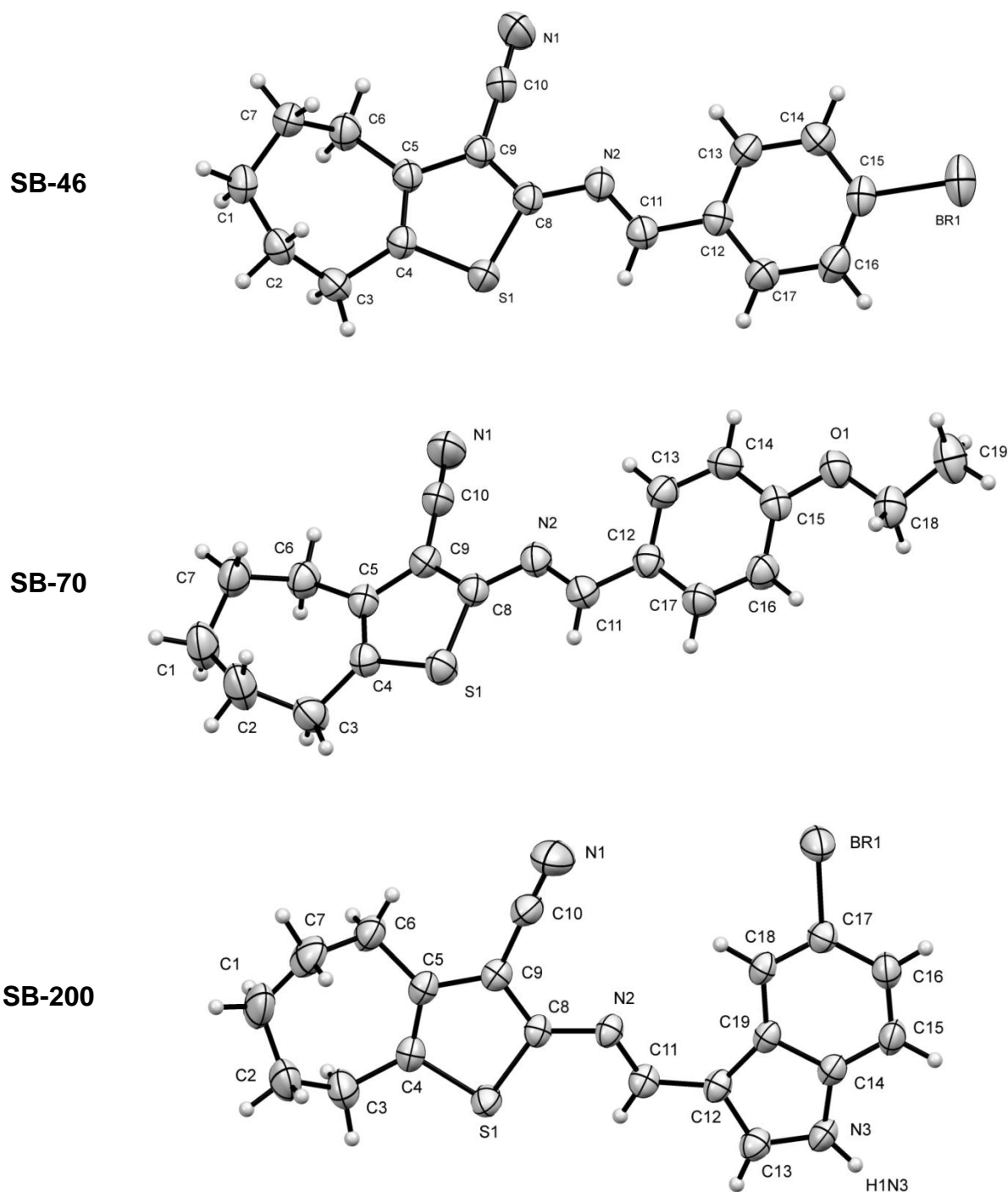


SB-83



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 15 – Representação Ortep dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.



Fonte: Elaborado pela autora.

5.1.1 Refinamento das Estruturas Determinadas

A determinação estrutural dos derivados tiofênicos, por difração de raios X, forneceu como resultados os parâmetros cristalinos da cela unitária e outros dados relevantes das estruturas que são mostrados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 – Principais dados cristalográficos das moléculas SB-33, SB-39 e SB-83.

Dados do cristal	(Amostra SB-33)	(Amostra SB-39)	(Amostra SB-83)
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ S Cl	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ S Br	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ S Br
Massa molecular	286,78	345,25	384,29
Temperatura	293 K	293 K	293 K
Comprimento de onda [K α (Mo)]	0,71073 Å	0,71073 Å	0,71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Ortorrômbico	Ortorrômbico
Grupo espacial	Pc2 ₁ n	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ nb
Dimensões da cela unitária	a = 9,3242(2) Å b = 11,1735(2) Å c = 13,1943(3) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	a = 4,9081(1) Å b = 16,6798(3) Å c = 17,9381(4) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	a = 6,7687(2) Å b = 10,1599(3) Å c = 24,972(1) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Volume	1374,63(5) Å ³	1468,52(5) Å ³	1717,31(10) Å ³
Z (moléculas por cela unitária)	4	4	4
Densidade (calculada)	1,386 g/cm ³	1,562 g/cm ³	1,486 g/cm ³
Coefficiente de absorção	Mu(MoKa) [/mm] 0,416 mm ⁻¹	Mu(MoKa) [/mm] 2,932 mm ⁻¹	Mu(MoKa) [/mm] 2,517 mm ⁻¹
F(000)	591,9	696	776
Intervalo de θ para a coleta	2,8 a 27,9°	3.336 a 28.253°	3,1 a 28,2°
Reflexões coletadas	22176	13841	16256
Reflexões independentes	3198	3584	4178
Reflexões observadas	3006	2881	2963
R interno	0,0539	0,0601	0,0442
Nº de parâmetros refinados	172	199	219
Goof (S)	1,1130	1,0210	1,0340
Índice R _{obs.} [I>2 σ (I)]	0,0396	0,0391	0,0415
Índice R _{all.}	0,0444	0,0540	0,0682
Índice R para todos os dados	wR2 _{all} = 0,092 wR2 _{obs} = 0,090	wR2 _{all} = 0,093 wR2 _{obs} = 0,088	wR2 _{all} = 0,110 wR2 _{obs} = 0,100

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 6 – Principais dados cristalográficos das moléculas SB-46, SB-70 e SB-200.

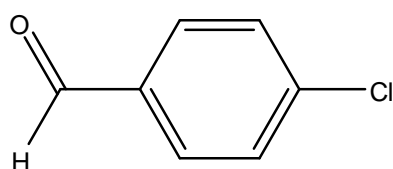
Dados do cristal	(Amostra SB-46)	(Amostra SB-70)	(Amostra SB-200)
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ S Br	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ S O	C ₁₉ H ₁₆ N ₃ S Br
Massa molecular	359,3	324,44	398,32
Temperatura	293 K	293 K	293 K
Comprimento de onda [K α (Mo)]	0,71073 Å	0,71073 Å	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
Dimensões da cela unitária	a = 4,7256(1) Å b = 18,4065(4) Å c = 18,0011(5) Å $\alpha = \gamma = 90,000(0)^\circ$ $\beta = 95,236(1)^\circ$	a = 5,9802(1) Å b = 17,7642(2) Å c = 16,3746(2) Å $\alpha = \gamma = 90,000(0)^\circ$ $\beta = 97,969(1)^\circ$	a = 11,3702(1) Å b = 11,1951(1) Å c = 14,2754(1) Å $\alpha = \gamma = 90,000(0)^\circ$ $\beta = 106,026(1)^\circ$
Volume	1559,23(6) Å ³	1722,73(4) Å ³	1746,50(3) Å ³
Z (moléculas por cela unitária)	4	4	4
Densidade (calculada)	1,531 g/cm ³	1,251 g/cm ³	1,515 g/cm ³
Coeficiente de absorção	Mu(MoKa) [/mm] 2,764 mm ⁻¹	Mu(MoKa) [/mm] 0,194 mm ⁻¹	Mu(MoKa) [/mm] 2,478 mm ⁻¹
F(000)	728	687,9	808
Intervalo de θ para a coleta	3,2 a 28,3°	3,4 a 27,9°	3,0 a 27,9°
Reflexões coletadas	13655	54623	16238
Reflexões independentes	3809	4094	4143
Reflexões observadas	2985	3129	3265
R interno	0,0451	0,0713	0,0541
Nº de parâmetros refinados	190	208	217
Goof (S)	0,8010	1,0560	1,0480
Índice R _{obs.} [I>2 σ (I)]	0,0314	0,0426	0,0396
Índice R _{all.}	0,0460	0,0643	0,0549
Índice R para todos os dados	wR2 _{all} = 0,094 wR2 _{obs} = 0,085	wR2 _{all} = 0,105 wR2 _{obs} = 0,094	wR2 _{all} = 0,102 wR2 _{obs} = 0,096

Fonte: Elaborado pela autora.

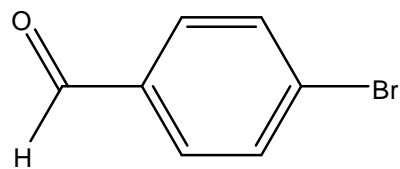
Os resultados cristalográficos mostram que os compostos pertencentes as séries cicloexila e cicloexila cristalizaram no sistema cristalino ortorrômbico e diferenciam em seus grupos espaciais: $Pc2_1n$, $P2_12_12_1$ e $P2_1nb$ para os compostos SB-33, SB-39 e SB-83, respectivamente. Já os compostos da série cicloexila (SB-46, SB-70 e SB-200), que possuem diferença estrutural apenas na substituição dos aldeídos aromáticos, cristalizaram no mesmo sistema cristalino (monoclínico) e grupos espaciais semelhantes ($P2_1/n$, $P2_1/c$ e $P2_1/n$, respectivamente) (HAHN, 2005).

Foi possível observar que as variações dos aldeídos aromáticos (Figura 16) não representaram significância com relação às diferenças de grupos espaciais e sistemas cristalinos dos compostos em estudo. Isto pode ser verificado ao comparar as estruturas dos compostos SB-39 (cicloexila) e SB-46 (cicloexila), que foram substituídos na reação de condensação com o aldeído 4-bromobenzaldeído, mas que pelo fato de pertencerem à séries distintas não apresentaram sistema semelhante. Tal fato ocorreu também com os derivados SB-83 (cicloexila) e SB-200 (cicloexila), estes foram substituídos com o aldeído 5-bromo-1H-indol-3-carbaldeído, mas diferenciam pelos anéis cíclicos laterais, sendo portanto, pertencentes a séries diferentes.

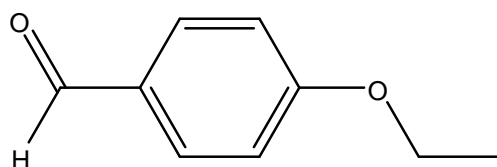
Figura 16 – Aldeídos aromáticos usados na reação de condensação dos compostos em estudo.



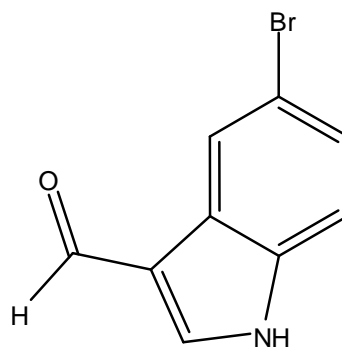
4-clorobenzaldeído



4-bromobenzaldeído



4-etoxibenzaldeído



5-bromo-1H-indol-3-carbaldeído

Fonte: Elaborado pela autora.

Os parâmetros de rede obtidos para as celas unitárias de todos os compostos são reportados nas Tabelas 5 e 6. Nestas tabelas, é possível observar que foram localizadas quatro moléculas nas celas unitárias dos cristais das seis amostras determinadas ($Z = 4$ moléculas/cela).

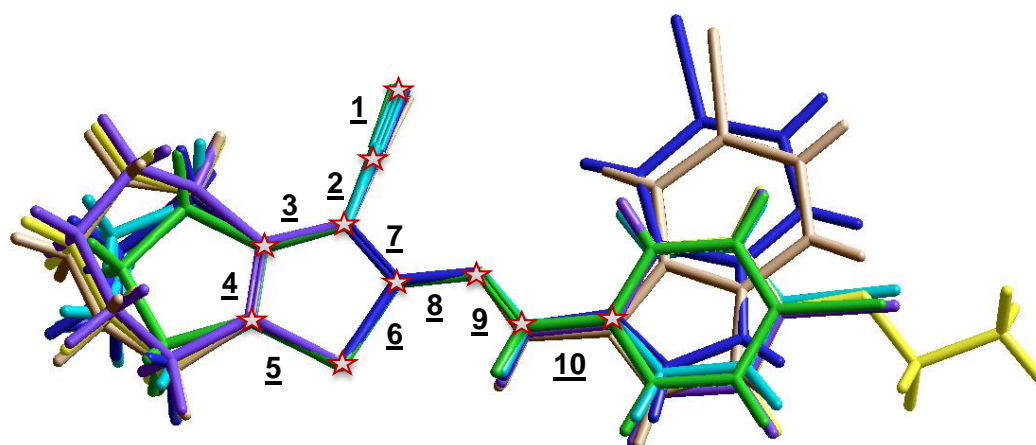
Nas coletas do composto SB-33, um total de 22176 reflexões foram coletadas para um θ máximo de $27,9^\circ$. Já para os compostos SB-39 e SB-46, cujas estruturas são coincidentes em seus aldeídos substituintes (4-bromobenzaldeído), foram coletadas, respectivamente 13841 reflexões para um θ máximo = $28,253^\circ$ e 13655 para um θ máximo de $28,3^\circ$. Os compostos SB-83 e SB-200 também apresentaram aldeídos aromáticos idênticos (5-bromo-1H-indol-3-carbaldeído), e desta forma, reflexões semelhantes: SB-83 (reflexões coletadas = 16256, θ máximo = $28,2^\circ$); SB-200 (reflexões coletadas = 16238, θ máximo = $27,9^\circ$). O composto SB-70, único derivado substituído com o aldeído aromático 4-ethoxibenzaldeído, não apresentou o total de reflexões coletadas semelhante aos demais: reflexões coletadas = 54623; θ máximo = $27,9^\circ$.

O modelo proposto final das estruturas mostrou uma boa concordância com os dados experimentais obtidos a partir da difração. O valor do índice de discordância das estruturas determinadas (R_{obs}) foi analisado, e em todos os casos o resultado foi satisfatório, sendo: SB-33 = 0,0396; SB-39 = 0,0391; SB-83 = 0,0415; SB-46 = 0,0314; SB-70 = 0,0426; SB-200 = 0,0396. O índice de verificação da adequação do sistema de pesos (GOOF ou S), também corroborou para tal constatação, uma vez que seus valores foram (1,1130), (1,0210), (1,0340), (0,8010), (1,0560), e (1,0480) para os compostos SB-33, SB-39, SB-83, SB-46, SB-70 e SB-200, respectivamente.

5.1.2 Análise Conformacional dos Derivados Tiofênicos

A análise conformacional dos compostos revelou que todas as séries apresentam semelhança geométrica na região comum aos derivados tiofênicos (estrutura geral mostrada na Figura 13), sendo desprezível a diferença entre os valores de distâncias de ligação e ângulos existentes nesta região (Figura 17).

Figura 17 – Sobreposição dos compostos SB-33 (Verde), SB-39 (cian), SB-46 (violeta), SB-70 (amarelo), SB-83 (azul) e SB-200 (castanho).



Fonte: Elaborado pela autora.

Os valores de distâncias de ligação da estrutura geral dos derivados, obtidos para os compostos SB-33, SB-39 e SB-83, são reportados na Tabela 7.

Tabela 7 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å) para ligações existentes na estrutura geral dos derivados das séries ciclopentila e cicloexila.

SB-33	SB-39	SB-83
1 [N(2)-C(12)] = 1,128(3)	1 [N(1)-C(9)] = 1,145(4)	1 [N(1)-C(9)] = 1,142(4)
2 [C(12)-C(11)] = 1,426(3)	2 [C(9)-C(7)] = 1,426(4)	2 [C(9)-C(7)] = 1,432(4)
3 [C(11)-C(10)] = 1,426(3)	3 [C(7)-C(6)] = 1,431(4)	3 [C(7)-C(6)] = 1,434(4)
4 [C(10)-C(9)] = 1,346(3)	4 [C(6)-C(5)] = 1,344(4)	4 [C(6)-C(5)] = 1,352(4)
5 [C(9)-S(1)] = 1,722(2)	5 [C(5)-S(1)] = 1,745(3)	5 [C(5)-S(1)] = 1,733(3)
6 [S(1)-C(8)] = 1,7554(19)	6 [S(1)-C(8)] = 1,746(3)	6 [S(1)-C(8)] = 1,744(2)
7 [C(8)-C(11)] = 1,379(3)	7 [C(8)-C(7)] = 1,378(4)	7 [C(8)-C(7)] = 1,376(4)
8 [C(8)-N(1)] = 1,383(3)	8 [C(8)-N(2)] = 1,371(4)	8 [C(8)-N(2)] = 1,372(3)
9 [N(1)-C(7)] = 1,272 (3)	9 [N(2)-C(10)] = 1,273(4)	9 [N(2)-C(10)] = 1,276(4)
10 [C(7)-C(4)] = 1,460(3)	10 [C(10)-C(11)] = 1,458(4)	10 [C(10)-C(11)] = 1,427(3)

Fonte: Elaborado pela autora.

Os compostos pertencentes à classe cicloexila também apresentaram semelhança nos valores de distâncias de ligações, localizadas na região da estrutura geral de derivados tiofênicos. Tais dados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8 – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å) para ligações existentes na estrutura geral dos derivados da série cicloeptila.

SB-46	SB-70	SB-200
1 [N(1)-C(10)] = 1,1430	1 [N(1)-C(10)] = 1,142(2)	1 [N(1)-C(10)] = 1,138(4)
2 [C(10)-C(9)] = 1,4279	2 [C(10)-C(9)] = 1,427(2)	2 [C(10)-C(9)] = 1,429(3)
3 [C(9)- C(5)] = 1,4315	3 [C(9)- C(5)] = 1,4283(19)	3 [C(9)- C(5)] = 1,436(3)
4 [C(5)- C(4)] = 1,3606	4 [C(5)- C(4)] = 1,359(2)	4 [C(5)- C(4)] = 1,362(3)
5 [C(4)-S(1)] = 1,7353	5 [C(4)-S(1)] = 1,7327(14)	5 [C(4)-S(1)] = 1,732(2)
6 [S(1)-C(8)] = 1,7439	6 [S(1)-C(8)] = 1,7337(15)	6 [S(1)-C(8)] = 1,729(2)
7 [C(8)-C(9)] = 1,3746	7 [C(8)-C(9)] = 1,3771(19)	7 [C(8)-C(9)] = 1,375(3)
8 [C(8)-N(2)] = 1,3790	8 [C(8)-N(2)] = 1,3817(18)	8 [C(8)-N(2)] = 1,387(3)
9 [N(2)-C(11)] = 1,2758	9 [N(2)-C(11)] = 1,276(2)	9 [N(2)-C(11)] = 1,286(3)
10 [C(11)-C(12)] = 1,4588	10 [C(11)-C(12)] = 1,451(2)	10 [C(11)-C(12)] = 1,427(3)

Fonte: Elaborado pela autora.

Os ângulos de ligação formados pelos átomos localizados na região comum dos derivados também apresentaram considerável semelhança. As tabelas completas das distâncias, ângulos de ligação e ângulos de torção, dos compostos em estudo, podem ser consultadas nos apêndices A-F deste trabalho.

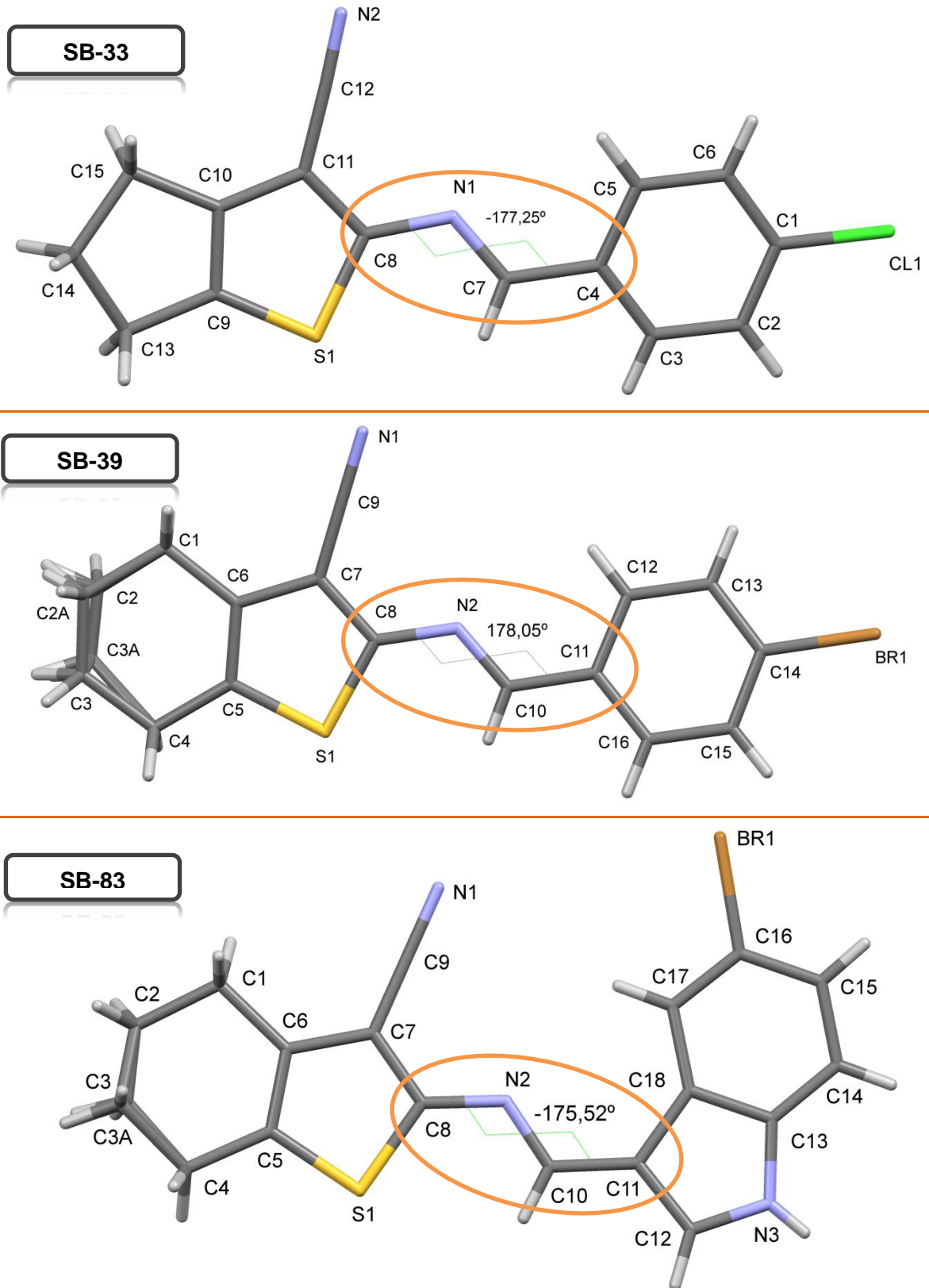
Com relação aos ângulos de torção existentes nas estruturas dos derivados tiofênicos, foram observadas regiões cujos valores são semelhantes nas seis moléculas, como é o caso do ângulo de torção formado pelos átomos da cadeia principal (Tabela 9). Tais valores revelam que somente a estrutura do composto SB-83 apresenta maior diferença, e que as demais, independente da série a que pertençam ou ao aldeído substituinte, possuem ângulos próximos (Figuras 18 e 19).

Tabela 9 – Ângulos de torção dos átomos da cadeia principal dos compostos em estudo.

SB-33	SB-39	SB-83	SB-46	SB-70	SB-200
-177,25°	178,05°	-175,52°	177,67°	-178,25°	-177,48

Fonte: Elaborado pela autora.

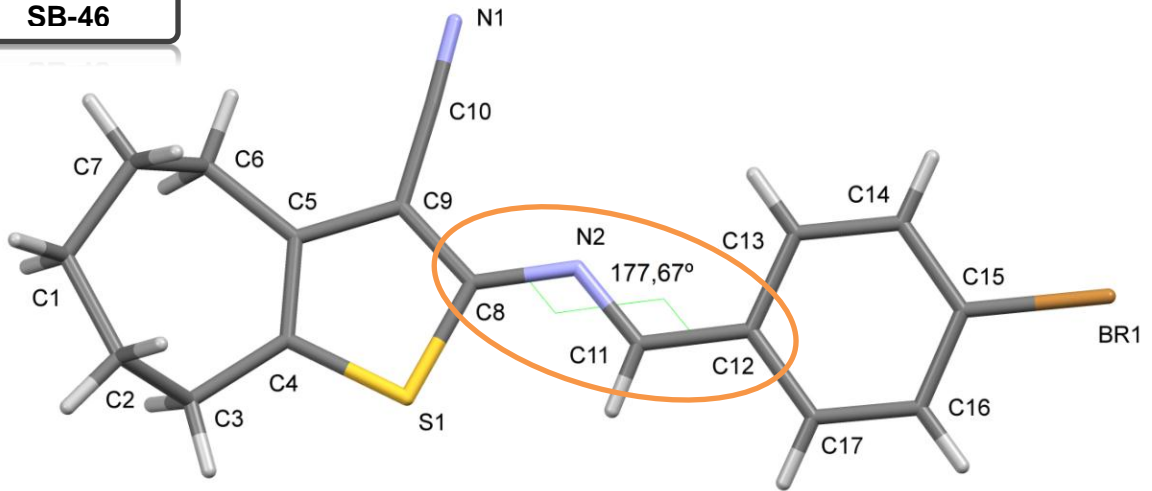
Figura 18 – Ângulos de torção dos átomos da cadeia principal dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83.



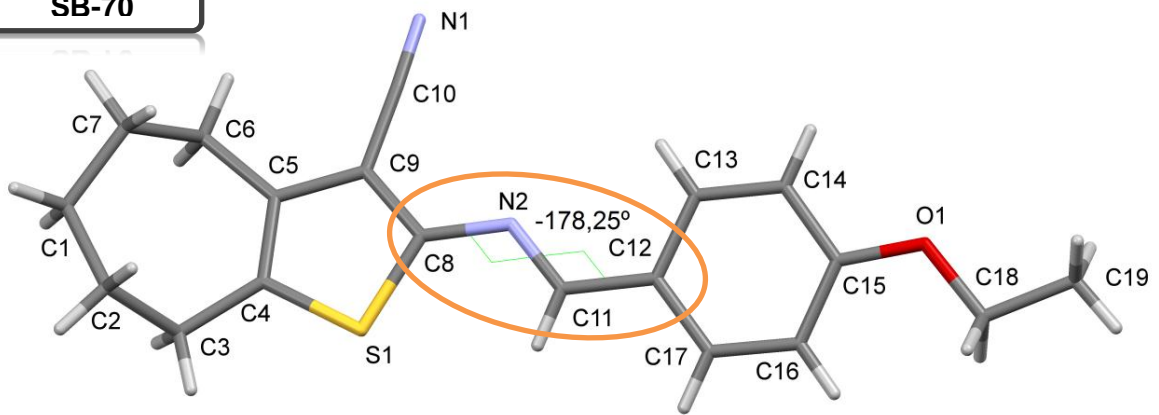
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 19 – Ângulos de torção dos átomos da cadeia principal dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200.

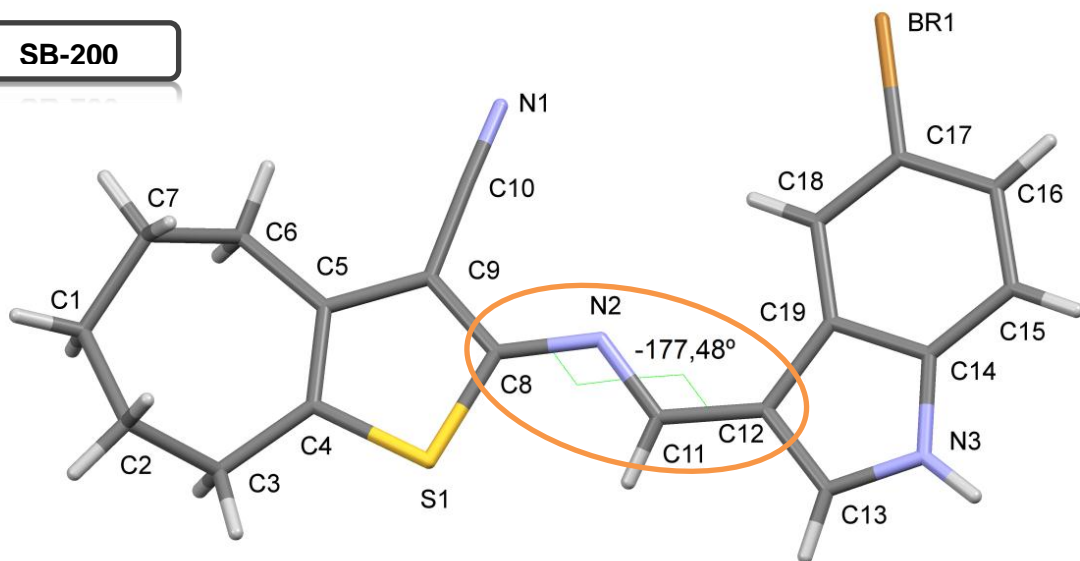
SB-46



SB-70



SB-200



Apesar da correlação existente entre os ângulos de torção, mostrados nas Figuras 18 e 19, vale ressaltar que em alguns casos, a alteração dos grupos substituintes provocou rotações diferenciadas em regiões da cadeia principal, que apresentam flexibilidade rotacional. Tais aspectos podem ser verificados nas próximas alíneas:

a) Aspectos estruturais do composto SB-33

O composto SB-33, que possui a mais simples estrutura estudada neste trabalho, é também uma das que apresentam maior planaridade como um todo. Os ângulos de torção localizados nas regiões rotacionais da cadeia principal apresentam valores próximos a 180° ou 0° (Tabela 10).

Tabela 10 – Ângulos de torção em ($^\circ$) para os compostos SB-33.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C(7)	N(1)	C(8)	S(1)	4,5(3)
C(7)	N(1)	C(8)	C(11)	-173,4(2)
N(1)	C(7)	C(4)	C(3)	173,2
N(1)	C(7)	C(4)	C(5)	-7,8(3)

Fonte: Elaborado pela autora.

No geral, os átomos pertencentes a esta molécula acompanham os dois principais planos (plano 1 e plano 3), de forma que os desvios calculados foram consideravelmente baixos (Tabela 11).

Tabela 11 – Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 1: com 5 átomos		Plano 3: com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,001(1)	#C(1)	-0,008(2)
#C(8)	0,003(2)	#C(2)	0,004(2)
#C(9)	0,000(2)	#C(3)	0,004(2)
#C(10)	0,001(2)	#C(4)	-0,006(2)
#C(11)	-0,003(2)	#C(5)	0,002(2)
Cl(1)	0,609(1)	#C(6)	0,005(2)
N(1)	0,047(2)	Cl(1)	-0,041(1)
N(2)	0,098(3)	S(1)	0,092(1)

Tabela 11 – Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 1: com 5 átomos		Plano 3: com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
C(1)	0,505(2)	N(1)	-0,137(2)
C(2)	0,392(2)	N(2)	-0,180(3)
C(3)	0,283(2)	C(7)	-0,001(2)
C(4)	0,289(2)	C(8)	-0,067(2)
C(5)	0,425(2)	C(9)	0,157(2)
C(6)	0,537(2)	C(10)	0,064(2)
C(7)	0,177(2)	C(11)	-0,071(2)
C(12)	0,052(2)	C(12)	-0,135(2)
C(13)	-0,022(3)	C(13)	0,273(3)
C(14)	0,138(3)	C(14)	0,408(3)
C(15)	-0,008(2)	C(15)	0,113(2)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Fonte: Elaborado pela autora.

Através da Figura 20 é possível observar a proximidade dos átomos com relação aos dois planos traçados na estrutura, bem como, analisar o quanto esses planos se correlacionam. É interessante mencionar que o ângulo diedro formado entre estes planos foi de 5,68°.

Figura 20 – Planos, 1 e 3, traçados para o composto SB-33.

(continua)

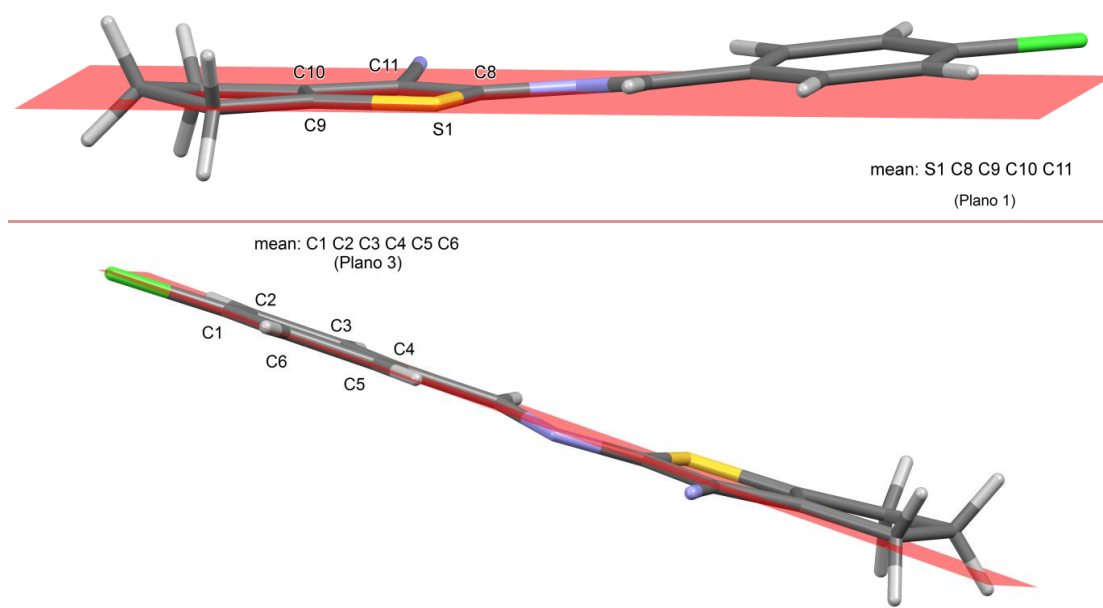
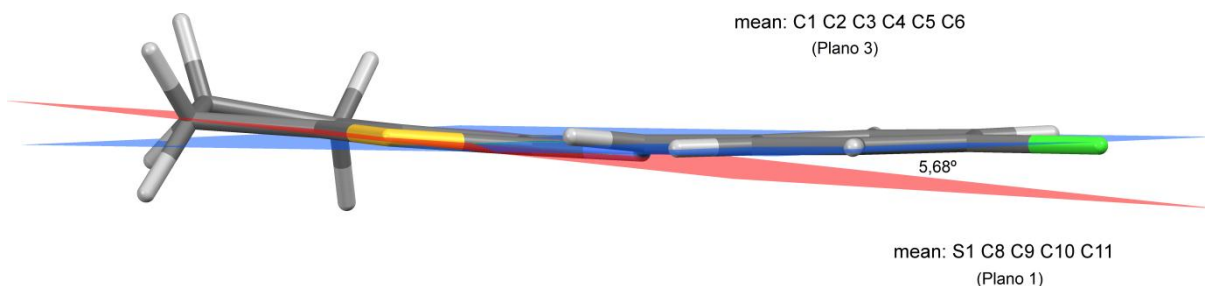


Figura 20 – Planos, 1 e 3, traçados para o composto SB-33.

(conclusão)



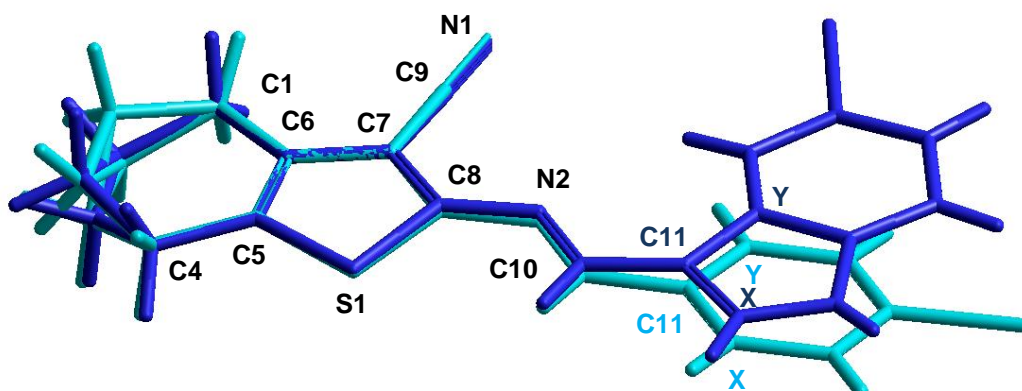
Fonte: Elaborado pela autora.

b) Aspectos comuns entre os compostos da série cicloexila

Os derivados SB-39 e SB-83 apresentaram desordem posicional de carbono no anel lateral, como pode ser observado na Figura 14. No composto SB-39 foram localizados dois átomos com desordem posicional: os carbonos C(2) e C(3). Já o SB-83, apresentou desordem posicional apenas no carbono C(3).

É interessante mencionar que os compostos da série cicloexila (SB-39 e SB-83) diferenciam em termos estruturais devido a substituição do aldeído aromático. Pois, enquanto o derivado SB-39 foi substituído com 4-bromobenzaldeído, o SB-83 teve como adição na reação de condensação, o 5-bromo-1-H-indol-3-carbaldeído. Desta forma, é possível observar que as duas estruturas apresentam conformações similares em suas regiões coincidentes (Figura 21).

Figura 21 – Sobreposição dos compostos pertencentes a série cicloexila: SB-39 (cian) e SB-83 (azul).



Fonte: Elaborado pela autora.

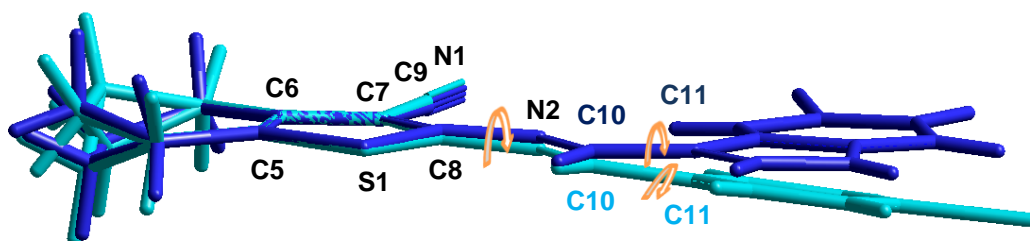
A presença dos diferentes aldeídos substituídos, na segunda fase de síntese dos derivados, corrobora para que haja uma diferença de torção na região [C(8) – N(2)] e [C(10) – C(11)] dos compostos SB-39 e SB-83 (Tabela 12).

Tabela 12 – Ângulos de torção em ($^{\circ}$) para os compostos SB-39 e SB-83.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	SB-39	SB-83
C(10)	N(2)	C(8)	S(1)	-3,8(4)	-4,6(12)
C(10)	N(2)	C(8)	C(7)	179,5(3)	-177,6(9)
N(2)	C(10)	C(11)	X	174,7(3)	178,4(9)
N(2)	C(10)	C(11)	Y	-3,8(5)	-2,4(15)

Fonte: Elaborado pela autora.

A alteração conformacional decorrente das torções reportadas na Tabela 12 pode ser melhor visualizada através da Figura 22, que mostra a diferença no posicionamento dos aldeídos, quando realizada a sobreposição das moléculas.

Figura 22 – Sobreposição dos compostos pertencentes a série cicloexila: SB-39 (cian) e SB-83 (azul), destacando a posição dos aldeídos substituintes.

Fonte: Elaborado pela autora.

As torções observadas nas regiões marcadas, da Figura 22, mostram que o composto SB-39 apresentou maior alteração conformacional com relação à planaridade. Desta forma, é possível perceber que os dois planos (1 e 2) do SB-39 não se sobrepõem (Figura 23), e que, em contra partida, os planos (4 e 5) do SB-83 apresentam ângulo diedro de $0,51^{\circ}$ (Figura 24).

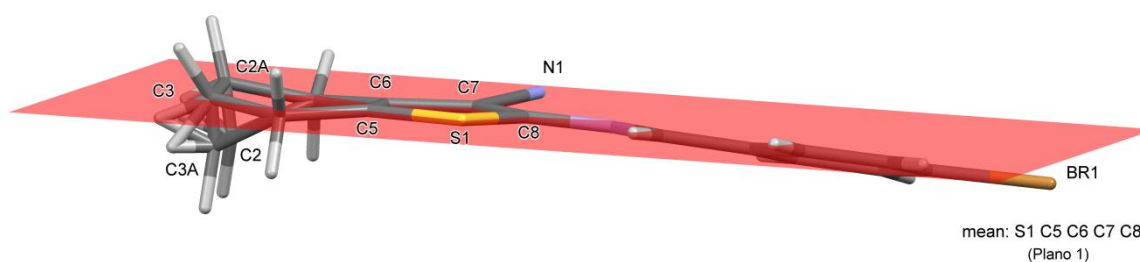
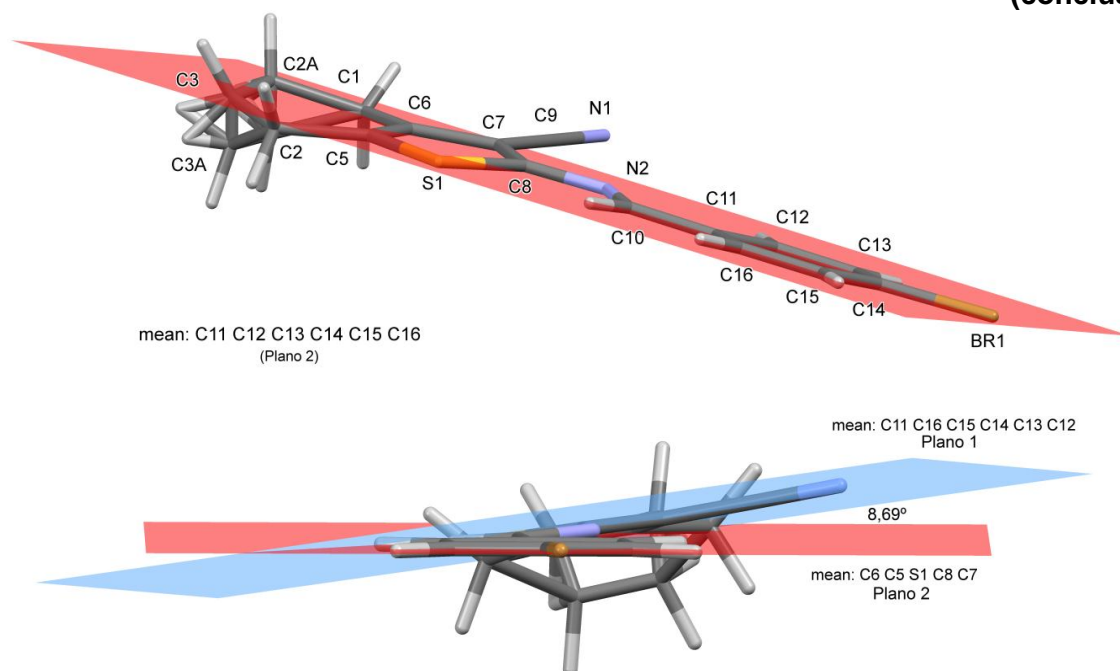
Figura 23 – Planos, 1 e 2, traçados para o composto SB-39.**(continua)**

Figura 23 – Planos, 1 e 2, traçados para o composto SB-39.

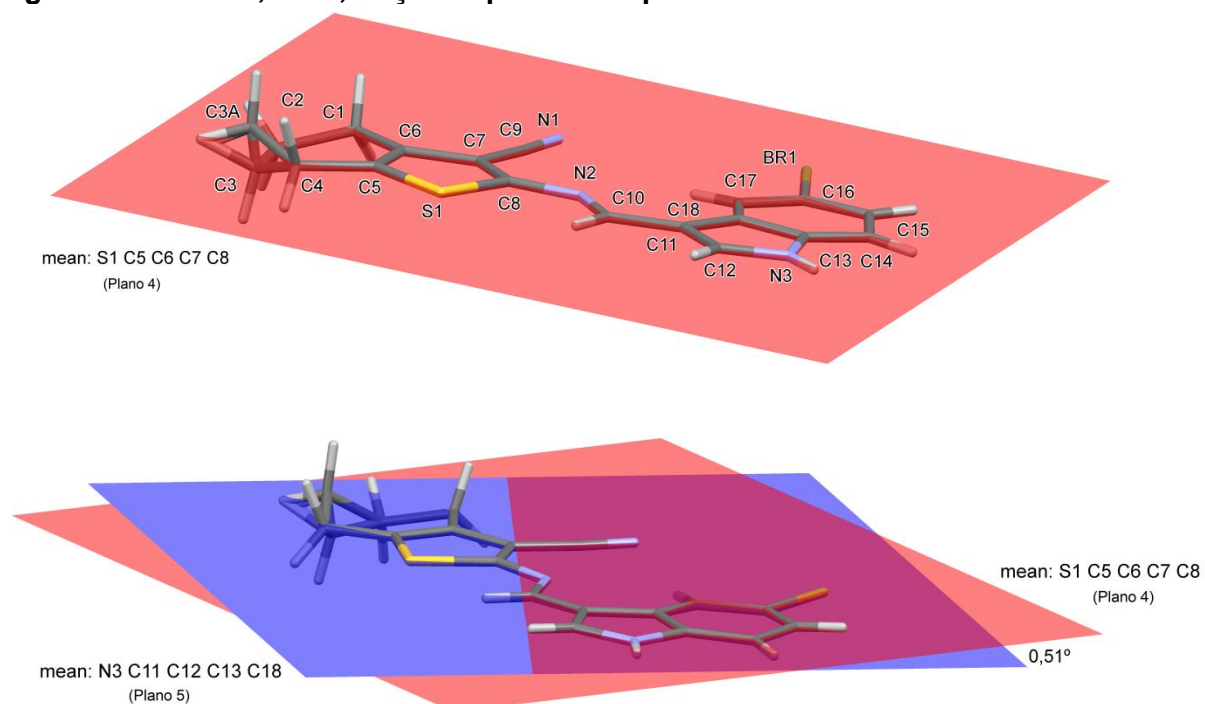
(conclusão)



Fonte: Elaborado pela autora.

O composto SB-83 apresenta considerável planaridade em sua estrutura (Figura 24), e apesar de ter o ângulo de torção mais distante de 180°, na região da dupla (mostrado na Figura 18), foi o que menos sofreu alteração na região passível de giro livre (Tabela 12).

Figura 24 – Planos, 4 e 5, traçados para o composto SB-83.



Fonte: Elaborado pela autora.

Os valores de distâncias de cada átomo com relação aos planos citados para os compostos SB-39 e SB-83 são repostados na Tabela 13.

Tabela 13 – Planos calculados para os composto SB-39 e SB-83, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 1 (SB-39)		Plano 2 (SB-39)		Plano 4 (SB-83)		Plano 5 (SB-83)	
Átomos	Distância	Átomos	Distância	Átomos	Distância	Átomos	Distância
#S(1)	0,008(1)	#C(11)	0,000(3)	#S(1)	0,011(2)	#N(3)	0,019(8)
#C(5)	-0,005(3)	#C(12)	0,006(3)	#C(5)	-0,002(8)	#C(11)	0,008(9)
#C(6)	-0,002(3)	#C(13)	-0,011(3)	#C(6)	-0,011(9)	#C(12)	-0,017(9)
#C(7)	0,009(3)	#C(14)	0,011(3)	#C(7)	0,021(9)	#C(13)	-0,013(8)
#C(8)	-0,011(3)	#C(15)	-0,006(3)	#C(8)	-0,020(8)	#C(18)	0,003(8)
Br(1)	-0,542(1)	#C(16)	0,000(3)	Br(1)	0,048(2)	Br(1)	-0,007(2)
N(1)	0,097(4)	Br(1)	0,041(1)	N(1)	0,019(12)	S(1)	0,028(2)
N(2)	-0,098(3)	S(1)	-0,134(1)	N(2)	0,044(7)	N(1)	-0,005(12)
C(1)	-0,088(3)	N(1)	0,698(4)	N(3)	0,039(8)	N(2)	0,037(7)
C(2)	-0,652(7)	N(2)	0,124(3)	C(1)	0,047(12)	C(1)	0,054(12)
C(3)	0,027(8)	C(1)	0,058(3)	C(2)	0,458(6)	C(2)	0,477(6)
C(4)	-0,107(3)	C(2)	-0,677(7)	C(3)	0,55(2)	C(3)	0,58(2)
C(9)	0,054(4)	C(3)	-0,203(8)	C(3)A	-0,22(2)	C(3)A	-0,19(2)
C(10)	-0,106(3)	C(4)	-0,399(3)	C(4)	0,062(13)	C(4)	0,093(13)
C(11)	-0,240(3)	C(5)	-0,119(3)	C(9)	0,051(11)	C(5)	0,017(8)
C(12)	-0,443(3)	C(6)	0,079(3)	C(10)	0,050(9)	C(6)	-0,003(9)
C(13)	-0,562(3)	C(7)	0,224(3)	C(11)	0,020(9)	C(7)	0,020(9)
C(14)	-0,430(3)	C(8)	0,109(3)	C(12)	-0,008(9)	C(8)	-0,018(8)
C(15)	-0,241(3)	C(9)	0,483(4)	C(13)	0,016(8)	C(9)	0,037(11)
C(16)	-0,133(3)	C(10)	0,025(3)	C(14)	0,061(8)	C(10)	0,047(9)
C(2)A	0,173(11)	C(2)A	0,137(12)	C(15)	0,025(11)	C(14)	0,020(8)
C(3)A	-0,733(14)	C(3)A	-0,929(14)	C(16)	0,085(8)	C(15)	-0,024(11)
				C(17)	0,109(8)	C(16)	0,040(8)
				C(18)	0,028(8)	C(17)	0,076(8)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

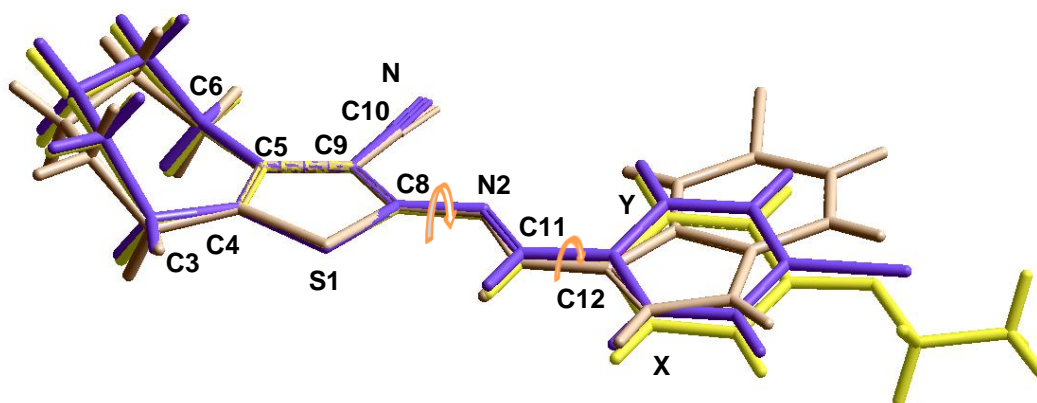
Fonte: Elaborado pela autora.

c) Aspectos comuns entre os compostos da série cicloeptila

As pequenas alterações observadas nas conformações dos derivados em estudo decorrem da flexibilidade rotacional das regiões C8—N2 e C11—C12. Estas ligações sofrem influências diretas, de acordo com o tipo de grupamento adicionado

na segunda etapa de síntese. Os derivados SB-46, SB-70 e SB-200 apresentaram conformações bastante semelhantes, uma vez que, os átomos coincidentes possuem coordenadas muito próximas (Figura 25)

Figura 25 – Sobreposição dos compostos pertencentes a série cicloeptila: SB-46 (violeta), SB-70 (amarelo) e SB-200 (castanho).



Fonte: Elaborado pela autora.

Apesar das rotações diferenciadas nas ligações da cadeia principal, os compostos da série cicloeptila apresentam valores de ângulos de torção próximos (Tabela 14).

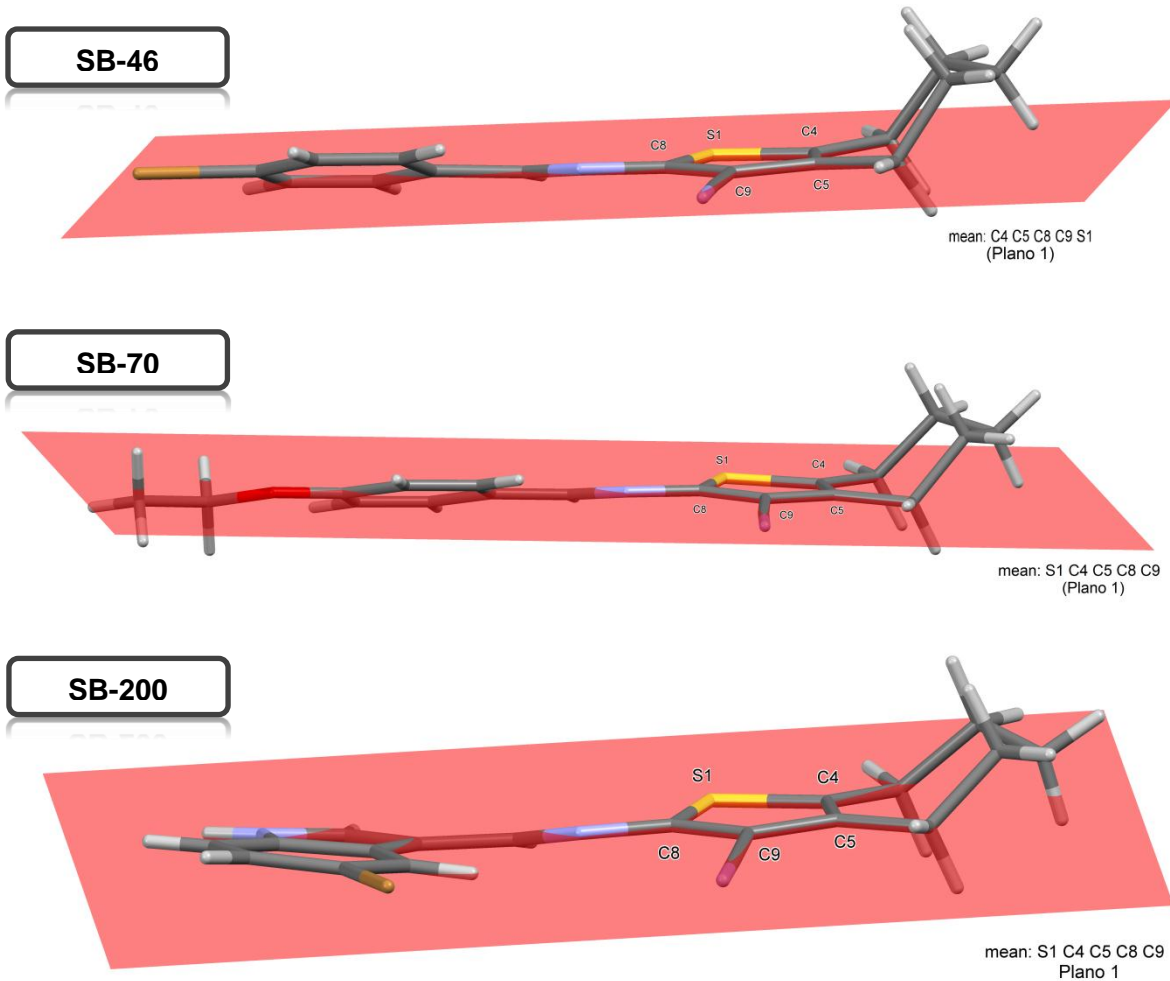
Tabela 14 – Ângulos de torção em (°) para os compostos SB-46 e SB-70 e SB-200.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	SB-46	SB-70	SB-200
S(1)	C(8)	N(2)	C(11)	8,7	10,5(2)	-13,7(3)
C(9)	C(8)	N(2)	C(11)	173,8	170,52(15)	168,7(2)
N(2)	C(11)	C(12)	X	174,59	175,74(15)	-168,8(2)
N(2)	C(11)	C(12)	Y	5,71	3,7(2)	6,7(4)

Fonte: Elaborado pela autora.

Com base nos ângulos de torção observados na Tabela 14, é possível observar que os compostos SB-46 e SB-70 apresentaram maior semelhança em relação a planaridade das estruturas. Tal fato pode ser visualizado na Figura 26, que mostra a distância entre os átomos das moléculas e o plano traçado no anel tiofênico.

Figura 26 – Plano 1 traçado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

O anel cicloeptila, que caracteriza a série destes compostos, apresentou conformação semelhante nas três estruturas. As distâncias entre seus átomos e o plano 1 diferenciam pouco de uma estrutura para outra. No entanto, pelo fato do derivado SB-200 possuir um grupo indol como substituinte, sua característica estrutural o diferencia entre os compostos desta série, fazendo com que a conformação do anel cicloeptila sofra uma alteração, e seus átomos (C1, C2, C3, C4, C5, C6 e C7) apresentem uma pequena diferença nas distâncias com relação ao plano citado. Tanto estas distâncias, como as dos demais átomos são reportadas na Tabela 15.

Tabela 15 – Plano 1 calculado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

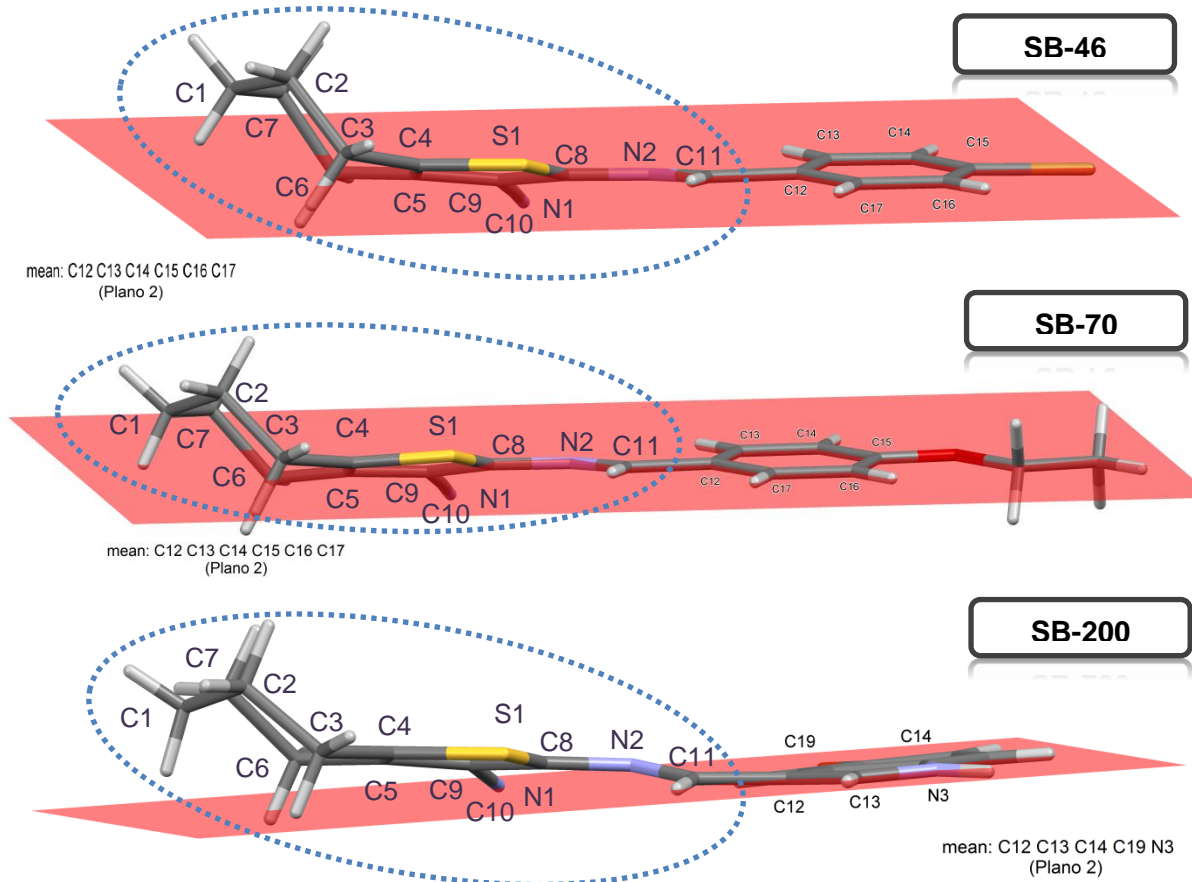
Plano 1 (SB-46)		Plano 1 (SB-70)		Plano 1 (SB-200)	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,009	#S(1)	-0,001(1)	#S(1)	0,003(1)
#C(4)	0,006	#C(4)	0,001(1)	#C(4)	-0,004(2)
#C(5)	0,000	#C(5)	0,000(1)	#C(5)	0,003(2)
#C(8)	0,011	#C(8)	0,002(1)	#C(8)	-0,002(2)
#C(9)	-0,008	#C(9)	-0,001(1)	#C(9)	0,000(2)
Br(1)	0,369	O(1)	0,018(1)	Br(1)	0,385(1)
N(1)	-0,099	N(1)	0,134(2)	N(1)	-0,145(3)
N(2)	0,083	N(2)	-0,010(1)	N(2)	0,035(2)
C(1)	1,197	C(1)	-1,005(2)	N(3)	0,062(2)
C(2)	1,251	C(2)	-1,143(2)	C(1)	0,586(3)
C(3)	0,068	C(3)	-0,007(2)	C(2)	0,848(3)
C(6)	0,067	C(6)	-0,001(2)	C(3)	-0,094(3)
C(7)	1,275	C(7)	-1,133(2)	C(6)	-0,009(2)
C(10)	-0,047	C(10)	0,061(2)	C(7)	0,946(3)
C(11)	-0,022	C(11)	0,173(2)	C(10)	-0,066(2)
C(12)	0,100	C(12)	0,131(1)	C(11)	-0,189(2)
C(13)	0,450	C(13)	-0,191(2)	C(12)	-0,117(2)
C(14)	0,529	C(14)	-0,219(2)	C(13)	-0,131(2)
C(15)	0,279	C(15)	0,073(1)	C(14)	0,191(2)
C(16)	-0,050	C(16)	0,400(2)	C(15)	0,408(2)
C(17)	-0,140	C(17)	0,423(2)	C(16)	0,489(2)
		C(18)	0,334(2)	C(17)	0,313(2)
		C(19)	0,227(2)	C(18)	0,103(2)
				C(19)	0,068(2)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Fonte: Elaborado pela autora.

O plano 2, calculado para os derivados, reforça a tese de que as diferenças nas conformações decorrem em função da flexibilidade rotacional apresentada pela estrutura base destes compostos. A Figura 27 mostra que, mais uma vez, a molécula SB-200 se destaca por sofrer maior influência do grupo substituinte.

Figura 27 – Plano 2 traçado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Tabela 16 mostra as distâncias que os átomos das estruturas SB-46, SB-70 e SB-200 apresentam com relação ao plano 2. Os valores reportados indicam que a rotação na região C8 — N2 e C11 — C12 foi mais acentuada para o composto SB-200, fazendo com que os átomos marcados na Figura 27 estejam em menor conformidade com o plano.

Tabela 16 – Plano 2 calculado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 2 (SB-46)		Plano 2 (SB-70)		Plano 2 (SB-200)	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#C(12)	-0,007	#C(12)	0,001(1)	#N(3)	0,002(2)
#C(13)	0,008	#C(13)	-0,001(2)	#C(12)	0,009(2)
#C(14)	-0,003	#C(14)	-0,001(2)	#C(13)	-0,007(2)
#C(15)	-0,003	#C(15)	0,002(1)	#C(14)	0,004(2)
#C(16)	0,004	#C(16)	-0,002(2)	#C(19)	-0,008(2)
#C(17)	0,001	#C(17)	0,000(2)	Br(1)	-0,118(1)

Tabela 16 – Plano 2 calculado para os compostos SB-46, SB-70 e SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula. (conclusão)

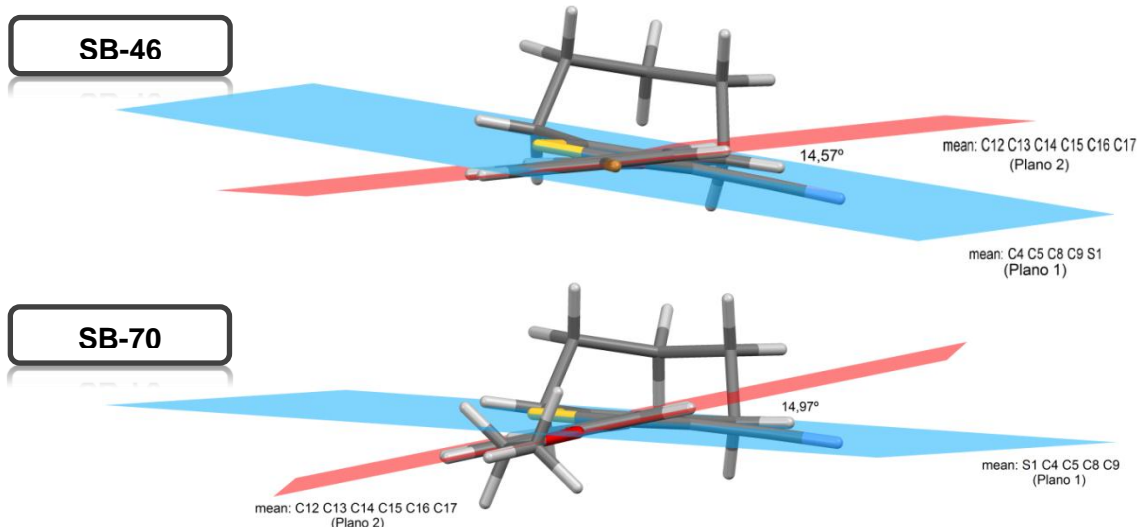
Plano 2 (SB-46)		Plano 2 (SB-70)		Plano 2 (SB-200)	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
Br(1)	-0,037	S(1)	0,330(1)	S(1)	0,708(1)
S(1)	0,291	O(1)	-0,002(1)	N(1)	0,035(3)
N(1)	-1,068	N(1)	-1,095(2)	N(2)	0,334(2)
N(2)	-0,137	N(2)	-0,089(1)	C(3)	0,944(3)
C(1)	1,242	C(1)	0,851(2)	C(4)	0,814(2)
C(3)	0,496	C(2)	1,334(2)	C(5)	0,688(2)
C(4)	0,179	C(3)	0,331(2)	C(6)	0,724(2)
C(5)	-0,169	C(4)	0,117(1)	C(8)	0,473(2)
C(6)	-0,289	C(5)	-0,231(1)	C(9)	0,489(2)
C(7)	0,974	C(6)	-0,484(2)	C(10)	0,253(2)
C(8)	-0,105	C(7)	0,660(2)	C(11)	0,111(2)
C(9)	-0,338	C(8)	-0,059(1)	C(15)	0,017(2)
C(10)	-0,732	C(9)	-0,329(1)	C(16)	0,008(2)
C(11)	-0,027	C(10)	-0,740(2)	C(17)	-0,058(2)
		C(11)	-0,009(2)	C(18)	-0,067(2)
		C(18)	-0,028(2)		
		C(19)	-0,059(2)		

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Fonte: Elaborado pela autora.

Dentre os compostos da série ciclooptila, os derivados SB-46 e SB-70 apresentaram maior semelhança no posicionamento dos átomos com relação aos planos 1 e 2. As torções na cadeia principal de ambos foram similares, corroborando para que os ângulos formados entre tais planos apresentassem valores próximos: 14,57° (SB-46) e 14,97° (SB-70). Tal fato pode ser observado na Figura 28.

Figura 28 – Relação entre os planos (1 e 2), dos compostos SB-46 e SB-70.

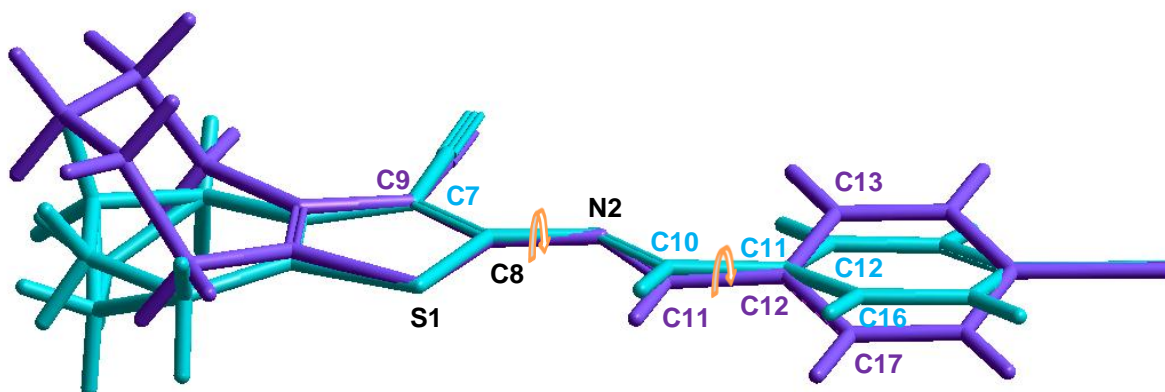


Fonte: Elaborado pela autora.

d) Aspectos comuns entre os compostos substituídos com 4-bromobenzaldeído

Devido ao fato dos compostos SB-39 e SB-46 não pertencerem a mesma série, eles apresentam rotações distintas nas ligações flexíveis da cadeia principal (Figura 29).

Figura 29 – Sobreposição dos compostos SB-39 (cian) e SB-46 (violeta).



Fonte: Elaborado pela autora.

Como o composto SB-39 tem um átomo de carbono a menos em sua estrutura, os ângulos de torção da região C8 — N2 e C10 — C11 apresentam valores diferentes das torções existentes nas regiões C8 — N2 e C11 — C12 do derivado SB-46:

➤ Torções do composto SB-39

$$[S(1) - C(8) - N(2) - C(10) = -3,8(4)^\circ]$$

$$[C(7) - C(8) - N(2) - C(10) = 179,5(3)^\circ]$$

$$[N(2) - C(10) - C(11) - C(12) = -3,8(5)^\circ]$$

$$[N(2) - C(10) - C(11) - C(16) = 174,7(3)^\circ]$$

➤ Torções do composto SB-46

$$[S(1) - C(8) - N(2) - C(11) = 8,7^\circ]$$

$$[C(9) - C(8) - N(2) - C(11) = 173,8^\circ]$$

$$[N(2) - C(11) - C(12) - C(13) = 5,71^\circ]$$

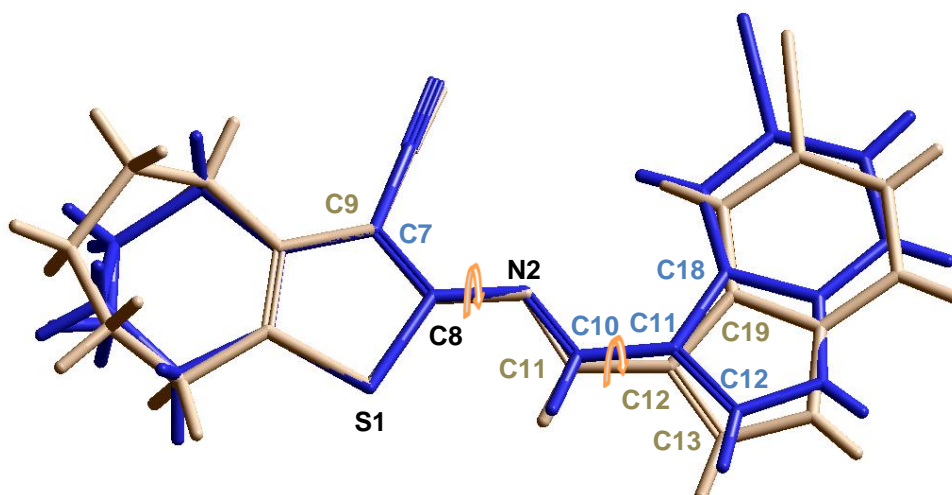
$$[N(2) - C(11) - C(12) - C(17) = 174,59^\circ]$$

É possível observar nas Figuras 23 e 28, que os ângulos diedros formados pelos planos 1 e 2 de ambos os compostos apresentaram valores distintos: $8,69^\circ$ para o composto SB-39, e $14,57^\circ$ para o composto SB-46. Desta forma, vale ressaltar que houve uma maior relação entre os derivados pertencentes a mesma série (SB-46 e SB-70). Além disso, foi observado que, a presença de um carbono a menos no anel lateral influenciou bem mais na conformação, do que a alteração de uma etoxila ao invés de um átomo de bromo ligado ao anel aromático.

e) Aspectos comuns entre os compostos substituídos com 5-bromo-1H-indol-3-carbaldeído

Assim como os compostos SB-39 e SB-46, os derivados SB-83 e SB-200 diferenciam, entre si, pela quantidade de carbonos presentes no anel lateral de suas estruturas. Isto faz com que as moléculas apresentem torções distintas em suas regiões flexíveis (Figura 30).

Figura 30 – Sobreposição dos compostos SB-83 (azul) e SB-200 (castanho).



Fonte: Elaborado pela autora.

➤ **Torções do composto SB-83**

$$[S(1) - C(8) - N(2) - C(10) = -4,6(12)^\circ]$$

$$[C(7) - C(8) - N(2) - C(10) = -177,6(9)^\circ]$$

$$[N(2) - C(10) - C(11) - C(12) = 178,4(9)^\circ]$$

$$[N(2) - C(10) - C(11) - C(18) = -2,4(15)^\circ]$$

➤ **Torções do composto SB-200**

$$[S(1) - C(8) - N(2) - C(11) = -13,7(3)^\circ]$$

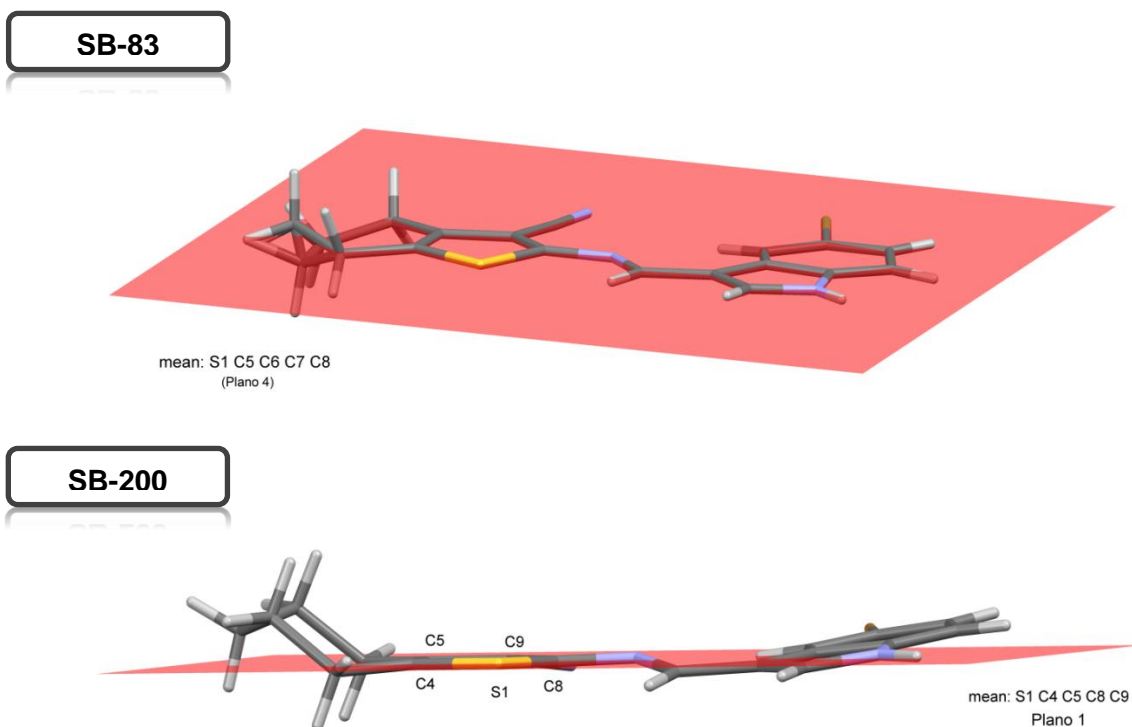
$$[C(9) - C(8) - N(2) - C(11) = 168,7(2)^\circ]$$

$$[N(2) - C(11) - C(12) - C(13) = -168,8(2)^\circ]$$

$$[N(2) - C(11) - C(12) - C(19) = 6,7(4)^\circ]$$

Observa-se, através da Figura 31, que a presença de um carbono a mais na estrutura do composto SB-200 corrobora para que haja uma inclinação no grupo indol. Desta forma, não ocorre com este derivado, a mesma planaridade observada na molécula do SB-83.

Figura 31 – Planos calculados para os compostos SB-83 e SB-200.

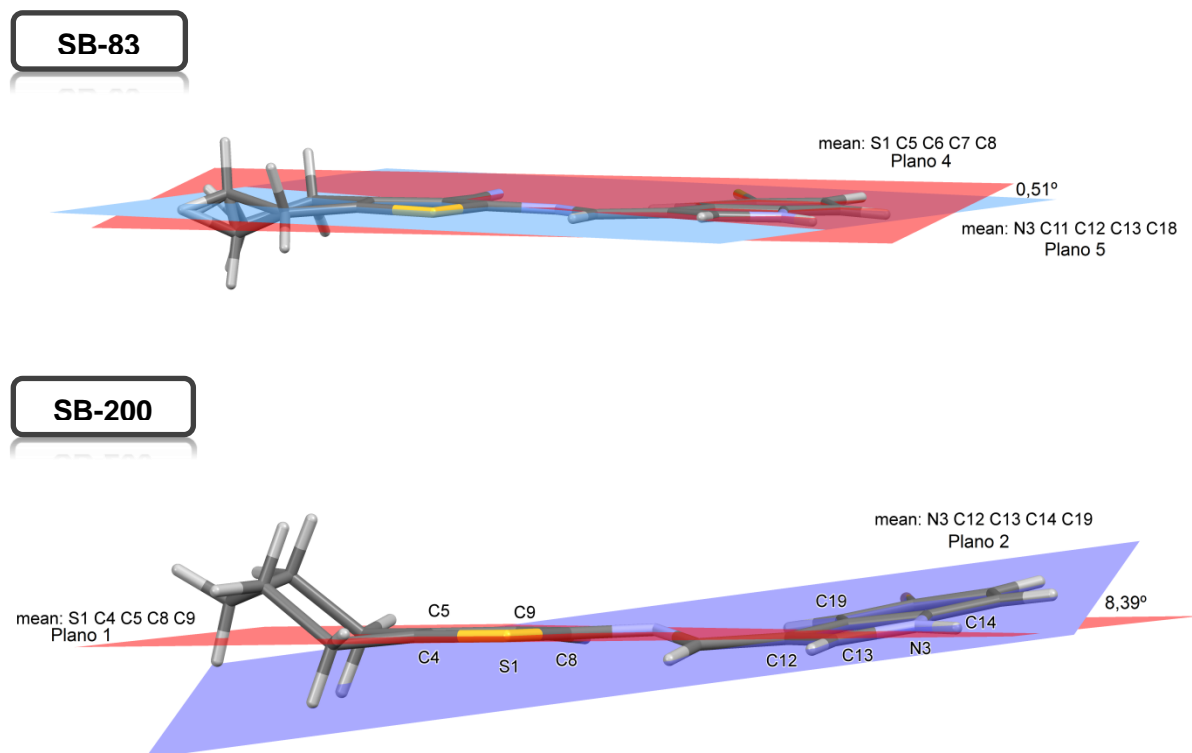


Fonte: Elaborado pela autora.

Para melhor visualização da diferença de torção, observada na cadeia principal dos compostos SB-83 e SB-200, foi verificada a correlação entre os planos calculados para o anel tiofênico e para o grupo indol de ambas as estruturas. Com isto observou-se que o ângulo diedro formado entre os dois planos foi de $0,51^\circ$ para

o composto SB-83, e $8,39^\circ$ para SB-200 (Figura 32). Desta forma foi possível confirmar o quanto uma estrutura é mais plana do que a outra.

Figura 32 – Relação entre os planos (4 e 5) do composto SB-83, e (1 e 2) do composto SB-200.

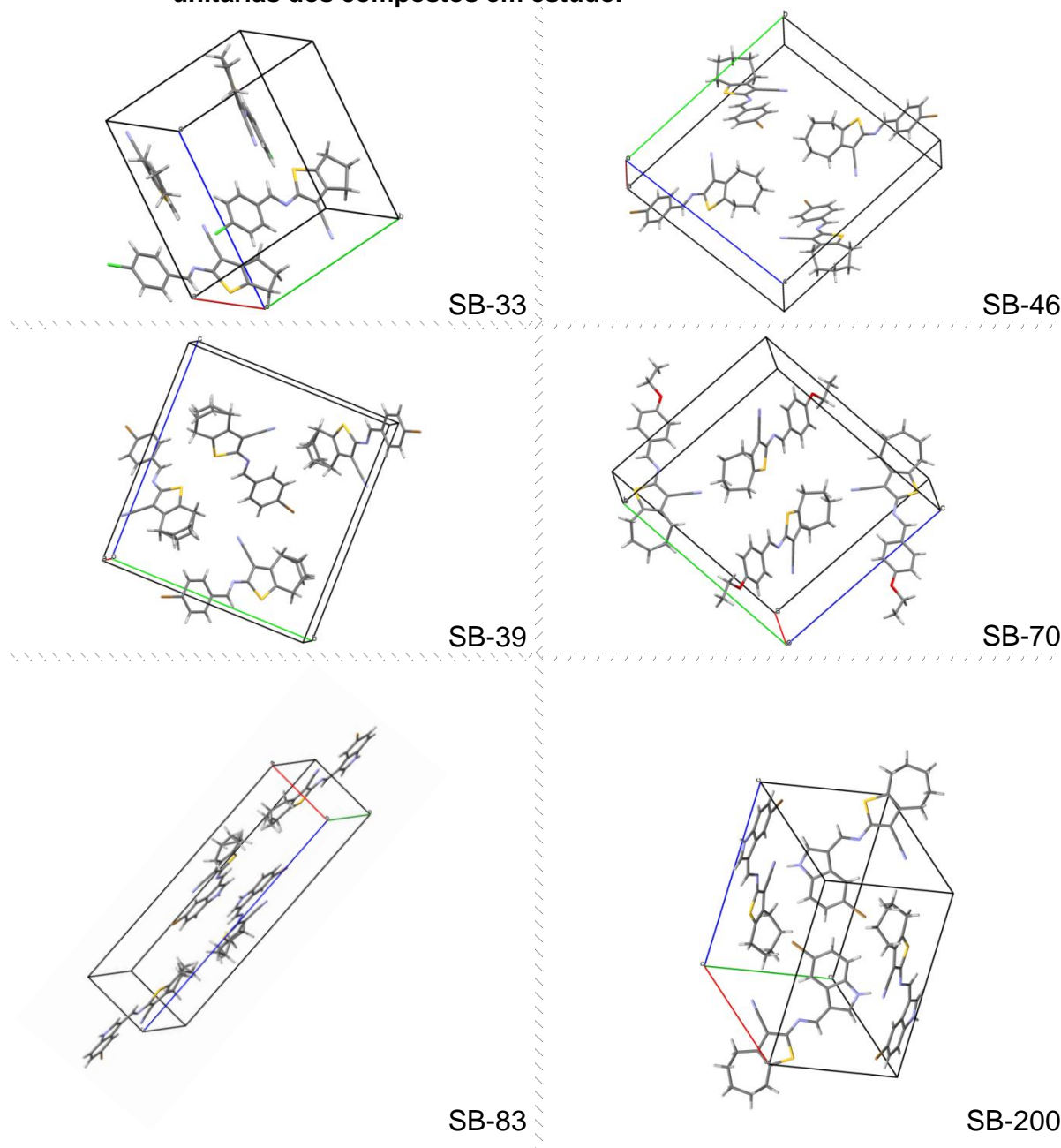


Fonte: Elaborado pela autora.

5.1.3 Análise do Empacotamento Cristalino dos Derivados Tiofênicos

A análise do empacotamento cristalino (Figura 33) revela que, apesar de não haver considerável diferença nas conformações das estruturas, as quatro moléculas das celas unitárias se agrupam em arranjos diferentes. Uma vez que, a alteração das espécies de átomos em seus grupos substituintes e a variação no número de carbonos do anel lateral das estruturas favorecem à formação de tipos distintos de interações.

Figura 33 – Empacotamento cristalino destacando as quatro moléculas das células unitárias dos compostos em estudo.



Fonte: Elaborado pela autora.

Os valores de distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio (intra e intermoleculares) dos compostos em estudo são reportados nas Tabelas 17-22.

Tabela 17 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-33.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(7) – H(7) ... S(1)	0,9300	2,6100	3,064(2)	111,00 .
C(7) – H(7) ... N(2) ^d	0,9300	2,5800	3,396(3)	147,00 4_654

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo aceptor de próton. ^dSimetria: 3/2-x,y,-1/2+z.
Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 18 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-39.

D – H...A	d (D – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(10) – H(10)···S(1)	0,9300	2,7000	3,114(3)	108,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo acceptor de próton.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 19 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-83.

D – H,,,A	D (d – H)(Å)	d (H,,,A)(Å)	d (D,,,A)(Å)	Ângulo DHA (°)
N(3) – H(1)N3···N(1) ⁱ	0,7400	2,3100	2,938(4)	143,00
C(10) – H(10)···S(1)	0,9300	2,7000	3,114(3)	108,00
C(17) – H(17)···N(2)	0,9300	2,6200	3,116(3)	114,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo acceptor de próton; ⁱSimetria: x,1+y,z;

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 20 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-46.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(11) – H(11)···S(1)	0,9300	2,6600	3,0917	109,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo acceptor de próton.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 21 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-70.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(11) – H(11)···S(1)	0,9300	2,6900	3,1075(18)	108,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo acceptor de próton.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 22 – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-200.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
N(3) – H(1)N3···N(2) ^e	0,8600	2,2600	3,116(3)	170,00
C(11) – H(11)···S(1)	0,9300	2,6400	3,069(2)	109,00

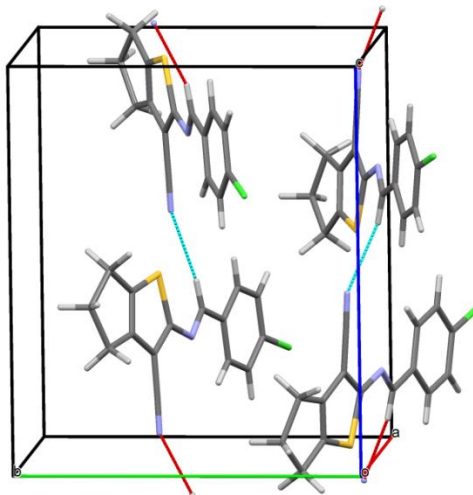
Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo acceptor de próton; ^eSimetria: 1/2-x,-1/2+y,3/2-z.

Fonte: Elaborado pela autora.

a) Empacotamento cristalino do composto SB-33

Por meio da análise do empacotamento cristalino das moléculas do composto SB-33 (Figura 34), foi possível observar a presença de ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio (do tipo C — H ··· N).

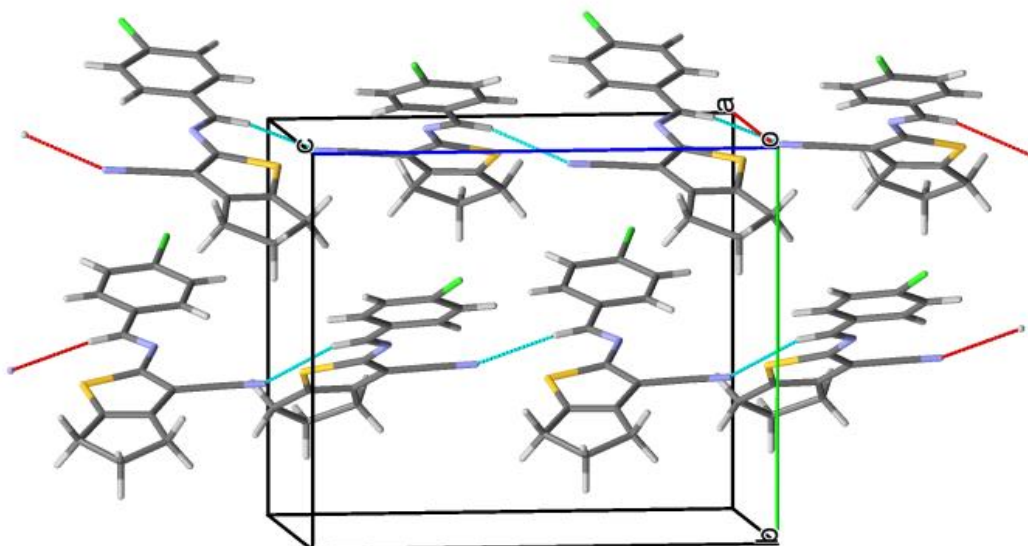
Figura 34 – Cella unitária do composto SB-33, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

Cada molécula da cela unitária realiza uma ligação de hidrogênio não convencional com uma molécula da mesma cela e uma com de outra cela unitária. Estabelecendo assim, a formação de um arranjo cristalino que pode ser visualizado na Figura 35.

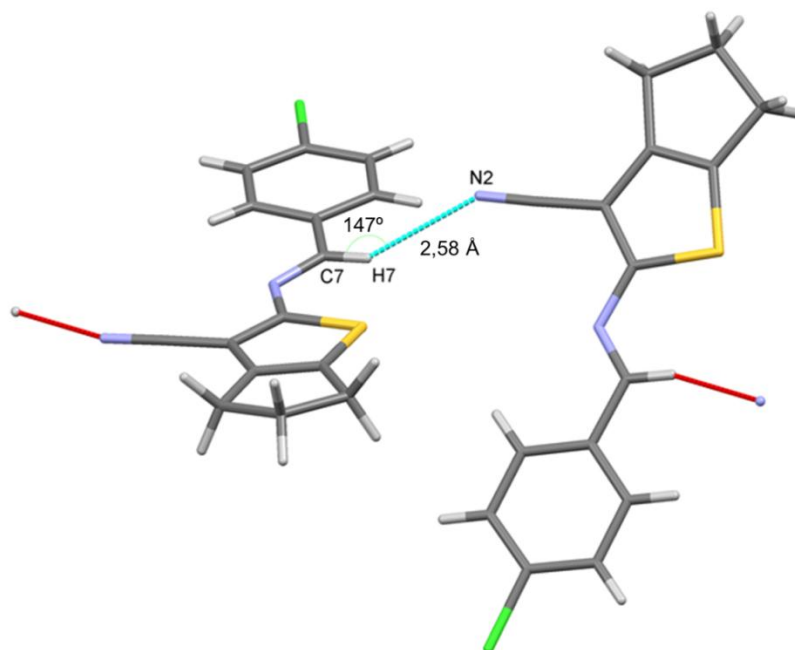
Figura 35 – Parte do empacotamento cristalino do composto SB-33, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

As interações intermoleculares não clássicas de hidrogênio (Figura 36), que foram localizadas no empacotamento cristalino, envolvem o nitrogênio da nitrila e o hidrogênio do carbono 7 [C(7) — H(7) ... N(2)], com distância 2,5800 Å e ângulo de 147°.

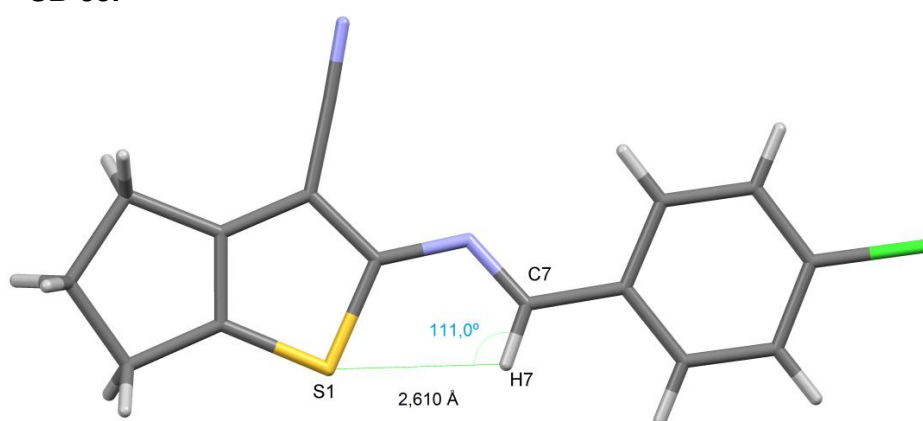
Figura 36 – Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-33



Fonte: Elaborado pela autora.

Além das interações intermoleculares realizadas pelas moléculas do cristal, foi observada também uma interação intramolecular não convencional de hidrogênio (Figura 37), cuja distância e ângulo são respectivamente $[C(7) - H(7) \cdots S(1) = 2,6100 \text{ \AA}]$ e $[C(7) - H(7) \cdots S(1) = 111,00^\circ]$.

Figura 37 – Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-33.



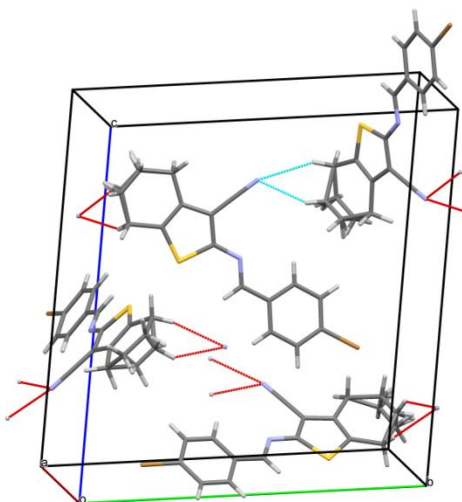
Fonte: Elaborado pela autora.

b) Empacotamento cristalino do composto SB-39

Da mesma forma que no composto SB-33, as interações intermoleculares não convencionais de hidrogênio, localizadas no empacotamento do derivado SB-39,

envolvem o nitrogênio da nitrila. No entanto, há duas possibilidades de ligações com átomos diferentes de hidrogênio, ambos pertencentes ao anel cicloexila (Figura 38).

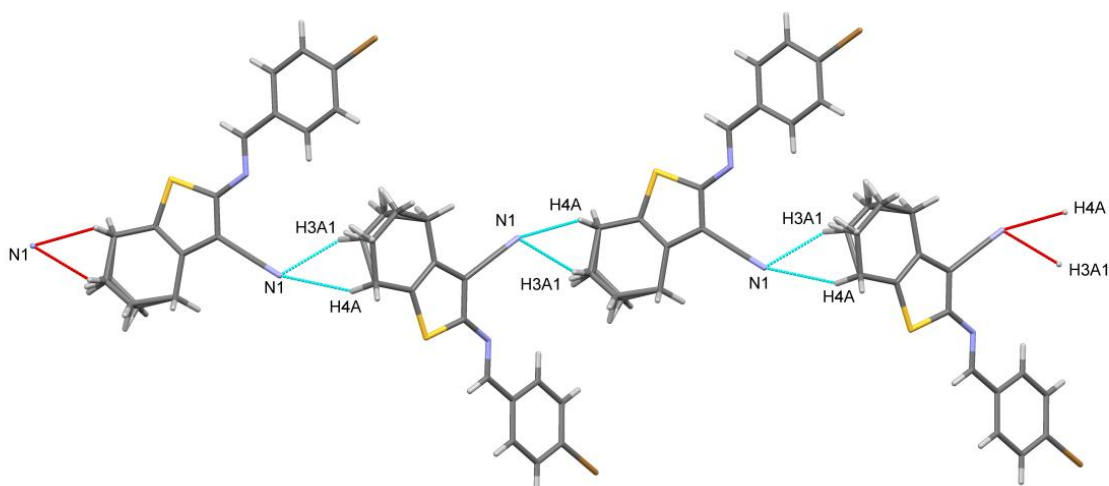
Figura 38 – Cella unitária do composto SB-39, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

Como pode ser observado na Figura 38, somente uma das ligações de hidrogênio ocorre com moléculas da mesma cela, as demais ligações foram localizadas com moléculas de celas vizinhas, o que corrobora para a estabilidade do arranjo cristalino (Figura 39).

Figura 39 – Parte do empacotamento cristalino do composto SB-39, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.

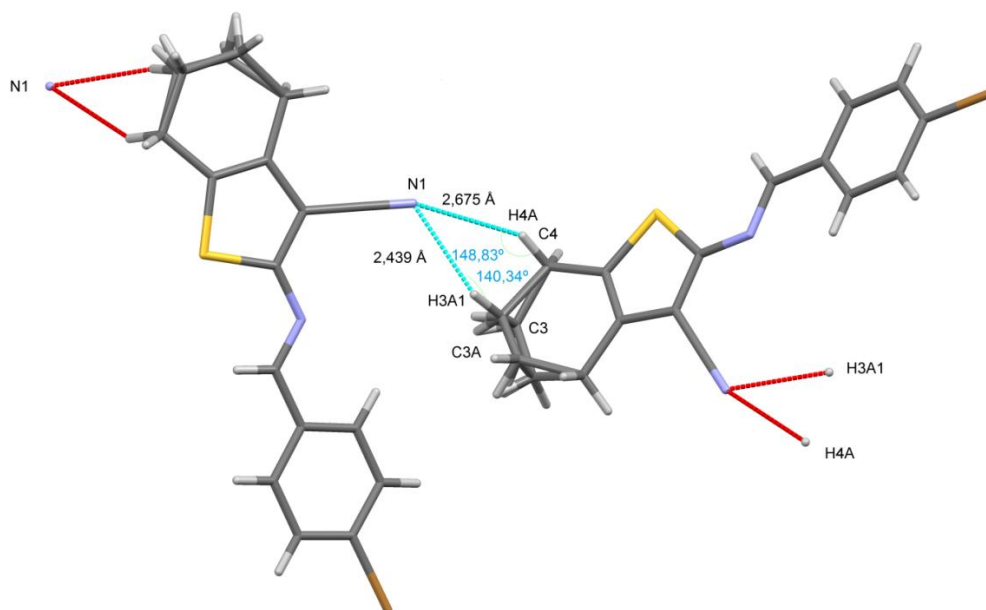


Fonte: Elaborado pela autora.

O átomo de nitrogênio da nitrila (N1) estabelece uma ligação de hidrogênio não convencional com H4A, cuja distância e ângulo são de 2,675 Å e 148,83° respectivamente. É interessante mencionar que devido a presença de desordem

posicional de carbono no anel cicloexila, ocorre a possibilidade de uma provável ligação de hidrogênio envolvendo um hidrogênio do carbono C3A: $[C(3A) \text{---} H(3A1) \cdots N(1) = 2,439 \text{ \AA}]$; $[C(3A) \text{---} H(3A1) \cdots N(1) = 140,34^\circ]$. Tais interações podem ser visualizadas na Figura 40.

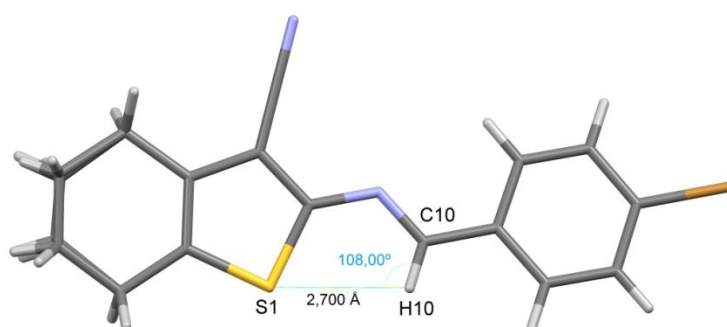
Figura 40 – Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-39.



Fonte: Elaborado pela autora.

Da mesma forma que no derivado SB-33, também foi localizada neste composto uma interação de hidrogênio intramolecular não convencional envolvendo o átomo de enxofre (S1) (Figura 41). Diferenciando apenas na distância e ângulo de ligação: $[C(10) \text{---} H(10) \cdots S(1) = 2,700 \text{ \AA}]$ e $[C(10) \text{---} H(10) \cdots S(1) = 108,00^\circ]$.

Figura 41 – Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-39.

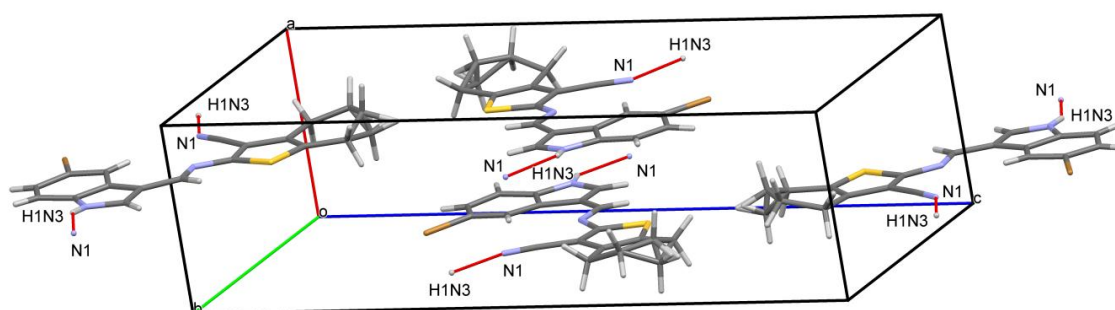


Fonte: Elaborado pela autora.

c) Empacotamento cristalino do composto SB-83

Apesar de pertencer à mesma série do composto SB-39, o derivado SB-83 não apresenta semelhança em sua forma de empacotamento. O fato de ser substituído com o aldeído 5-bromo-1H-indol-3-carbaldeído, possibilita a formação de ligação de hidrogênio convencional, entre moléculas de celas diferentes (Figura 42), envolvendo o nitrogênio do grupo nitrila e o hidrogênio H1N3. Neste caso, a presença do anel cicloexila não mostrou relevância para a formação de interações.

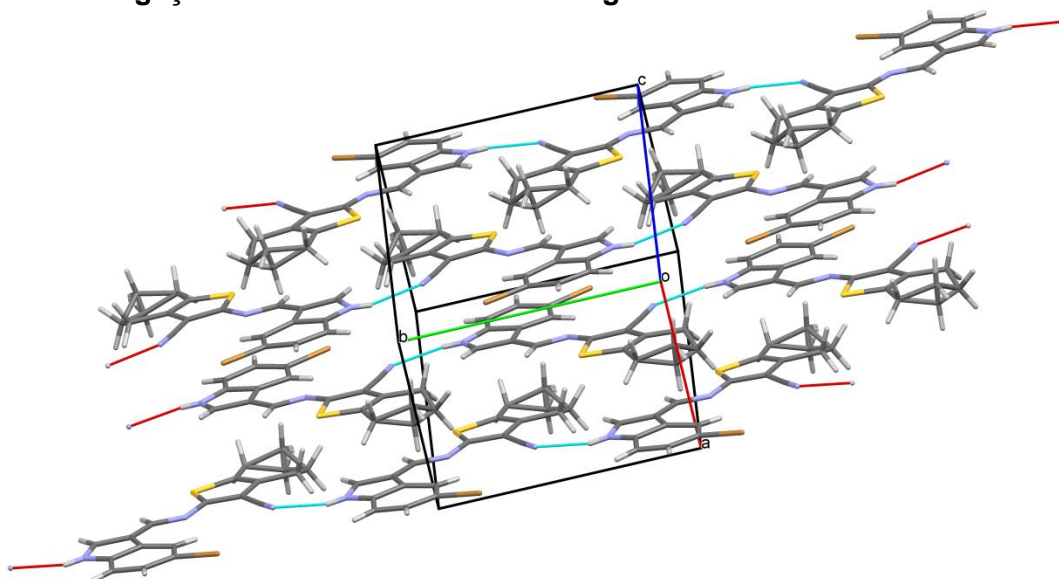
Figura 42 – Cella unitária do composto SB-83, destacando as ligações intermoleculares de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

Como pode ser observado na Figura 43, as ligações de hidrogênio existentes entre as moléculas do cristal são responsáveis pela estabilidade do empacotamento formado pelas estruturas.

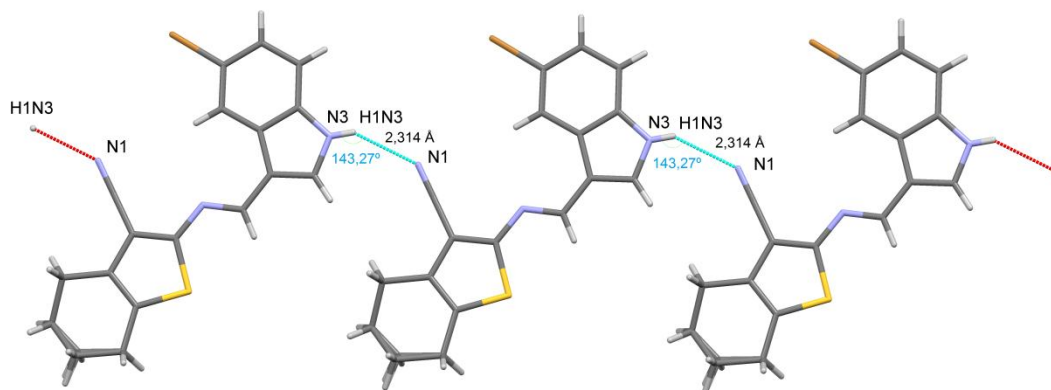
Figura 43 – Parte do empacotamento cristalino do composto SB-83, destacando as ligações intermoleculares de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

Como nos derivados SB-33 e SB-39, o composto SB-83 tem a presença do nitrogênio da nitrila em suas ligações de hidrogênio, no entanto esta ligação ocorre com regiões distintas nos três casos. Para o SB-83, o grupo $C\equiv N$ realiza interação com o hidrogênio do anel indol $[N(3) - H(1N3) \cdots N(1)]$ (Figura 44), com distância de 2,314 Å e ângulo de 143,27°.

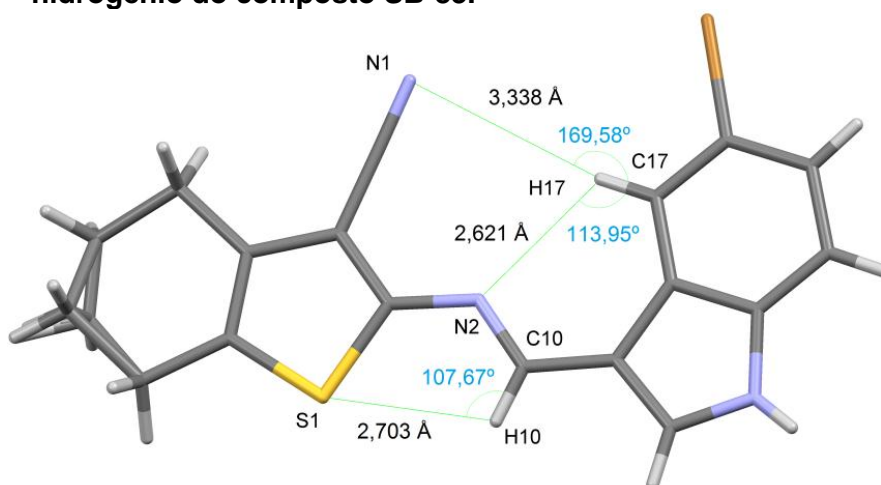
Figura 44 – Ligações intermoleculares de hidrogênio do composto SB-83.



Fonte: Elaborado pela autora.

Ao analisar as ligações intramoleculares de hidrogênio, existentes na estrutura do composto SB-83, três possibilidades foram verificadas (Figura 45).

Figura 45 – Análise de possíveis interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-83.

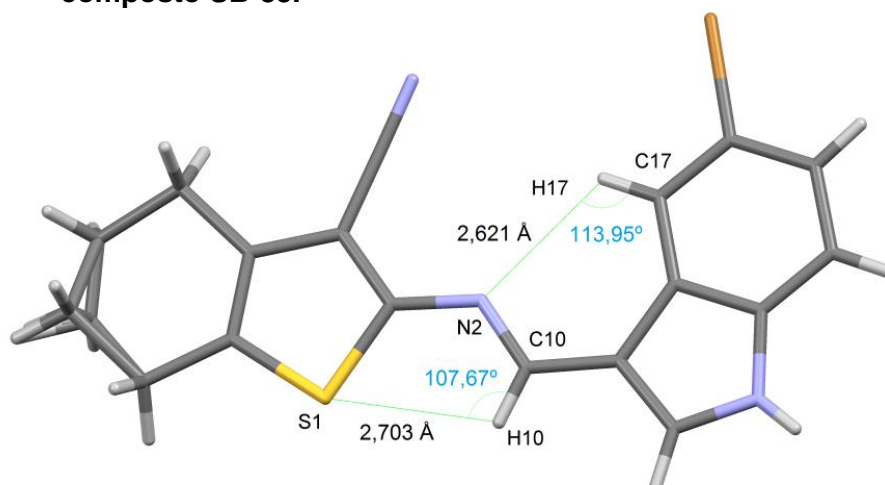


Fonte: Elaborado pela autora.

Das três possibilidades visualizadas na Figura 45, apenas as ligações que envolvem os átomos S(1) e N(2) puderam ser confirmadas (Figura 46). Da mesma forma que nos derivado SB-33 e SB-39, a interação de hidrogênio intramolecular não convencional com S(1) se repete, $[C(10) - H(10) \cdots S(1) = 2,703 \text{ Å}]$ e $[C(10) - H(10) \cdots S(1) = 107,67^\circ]$. Mas uma vez, diferenciando pelos valores de distância e

ângulo de ligação, porém, apresentando considerável semelhança com o composto SB-39 (pertencente a mesma série: cicloexila), cuja distância e ângulo foram respectivamente, 2,700 Å e 108,00°. A presença do grupo indol no composto SB-83, favorece, pela sua posição, a formação de uma segunda ligação de hidrogênio: [C(17) — H(17) ... N(2) = 2,621 Å] e [C(17) — H(17) ... N(2) = 113,95°].

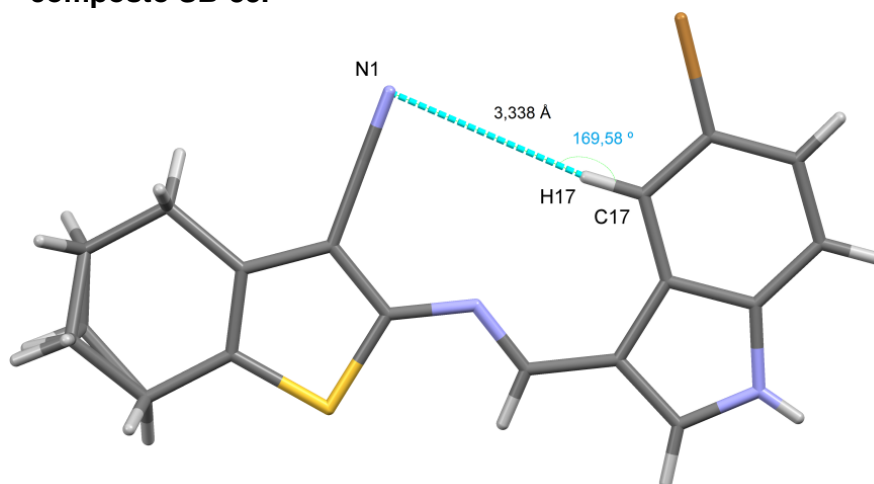
Figura 46 – Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-83.



Fonte: Elaborado pela autora.

Uma terceira possibilidade de ligação de hidrogênio foi verificada para o composto SB-83: [C(17) — H(17) ... N(1) = 3,338 Å] e [C(17) — H(17) ... N(2) = 169,58°]. No entanto, apesar de apresentar um ângulo favorável, observou-se uma distância alta entre os átomos de hidrogênio e nitrogênio desta molécula, não corroborando para que haja uma interação (Figura 47).

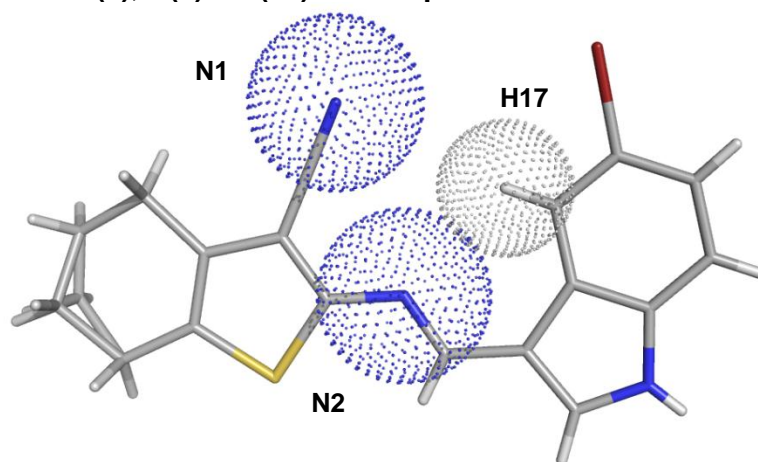
Figura 47 – Visualização de distância e ângulo de ligação entre H(17) e N(1) para o composto SB-83.



Fonte: Elaborado pela autora.

De acordo com a teoria das esferas de Van der Walls, a distância provável para que haja uma interação entre um átomo de hidrogênio e um nitrogênio é de pelo menos 2,75 Å. Como a distância que separa N(1) e H(17) é de 3,338 Å, é possível observar, na Figura 48, que não há um contato entre os respectivos átomos.

Figura 48 – Representação em dots, com base nos raios de Van der Walls, para os átomos N(1), N(2) e H(17) do composto SB-83.

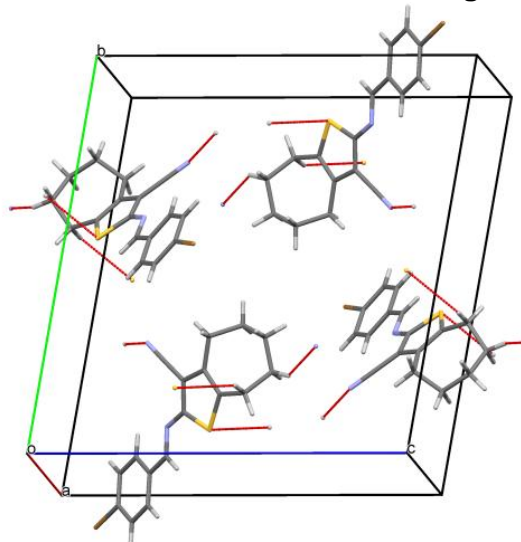


Fonte: Elaborado pela autora.

d) Empacotamento cristalino do composto SB-46

Foram localizadas quatro ligações não convencionais de hidrogênio (do tipo [C—H...S] ou [C—H...N]) para cada molécula da cela unitária do cristal. No entanto, nenhuma dessas interações ocorrem entre estruturas da mesma cela (Figura 49).

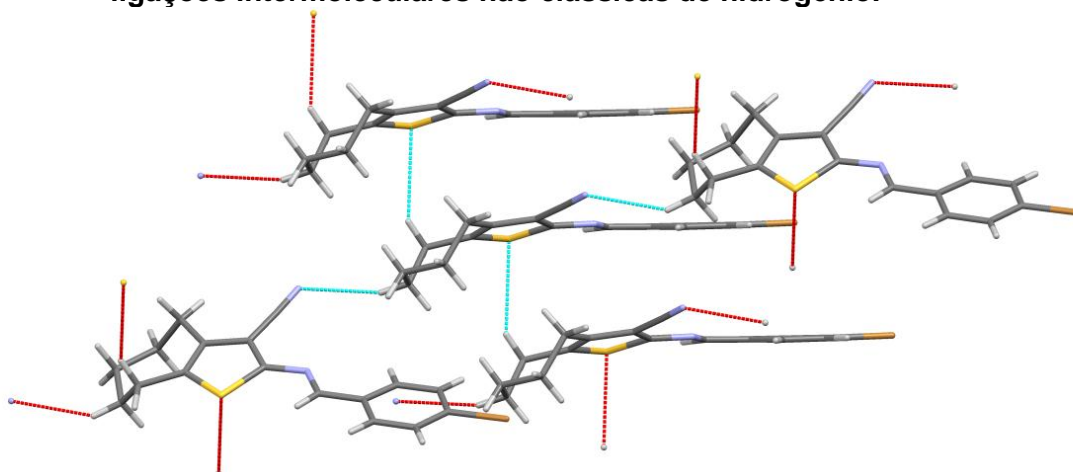
Figura 49 – Cela unitária do composto SB-46, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

As interações intermoleculares não convencionais de hidrogênio, localizadas no empacotamento do derivado SB-46, ocorrem em maior número do que nos derivados SB-33, SB-39 e SB-83. Isto corrobora para uma melhor estabilidade do arranjo cristalino da referida amostra (Figura 50).

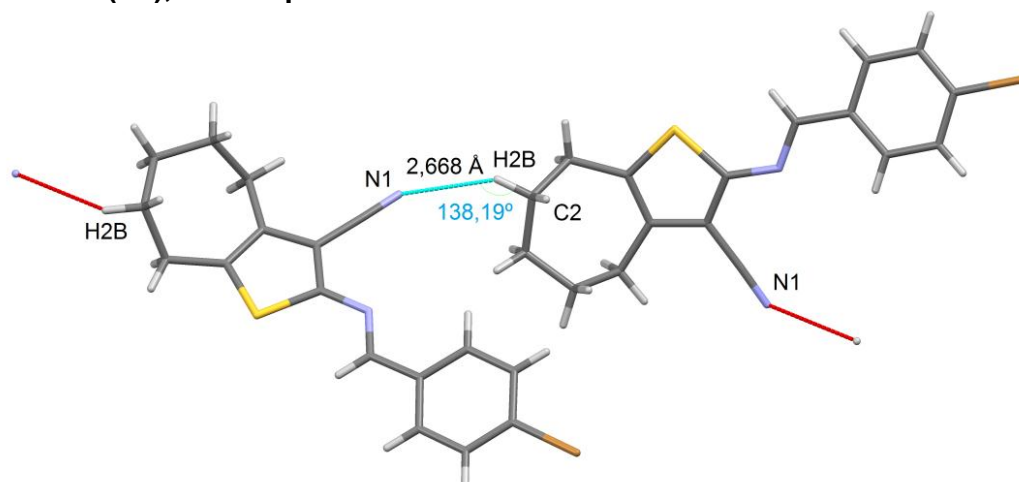
Figura 50 – Parte do empacotamento cristalino do composto SB-46, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

Ao verificar as relações entre empacotamento do composto SB-46 e SB-39, foi observado que a ligação de hidrogênio que envolve o grupo C≡N se repete de maneira semelhante (Figura 51), uma vez que, ocorre também com o anel cíclico lateral da estrutura. No entanto, apesar de apresentar valores de distância de ligação próximos, diferem pelo ângulo formado: SB-46 [C(2) — H(2B) ... N(1) = 2,668 Å]; [C(2) — H(2B) ... N(1) = 138,19°].

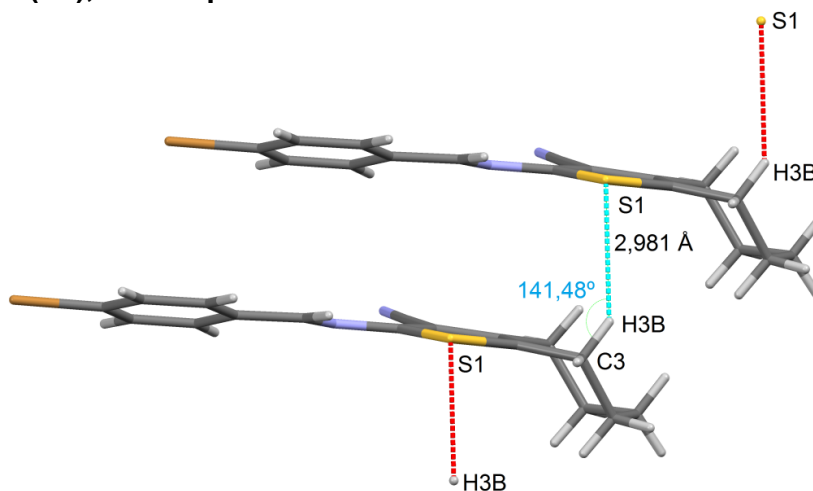
Figura 51 – Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio, entre N(1) e H(2B), do composto SB-46.



Fonte: Elaborado pela autora.

O anel lateral (cicloheptila) participa, também, de outra interação de hidrogênio, desta vez com uma segunda molécula, que apresenta o átomo de enxofre (S1) a uma distância de 2,981 Å do átomo (H3B). O ângulo formado entre os respectivos átomos foi de 141,48° (Figura 52).

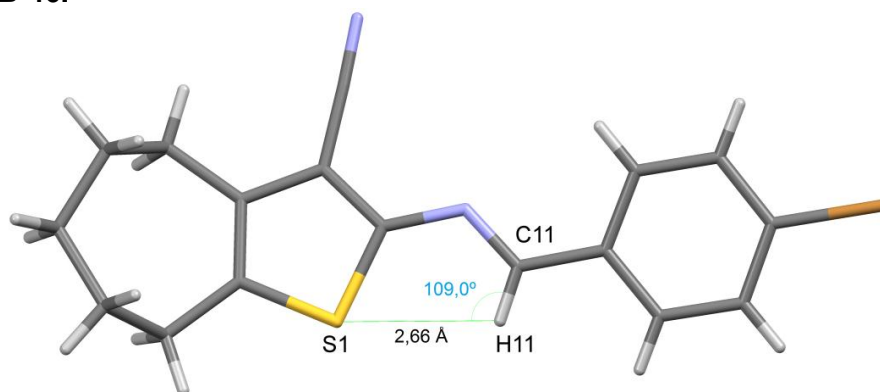
Figura 52 – Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio, entre S(1) e H(3B), do composto SB-46.



Fonte: Elaborado pela autora.

Mais uma vez, a interação de hidrogênio intramolecular não convencional entre (S1) e o hidrogênio da cadeia principal se repete. Neste caso, porém, os valores de distância de ângulo foram 2,660 Å 109,0° (Figura 53).

Figura 53 – Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-46.



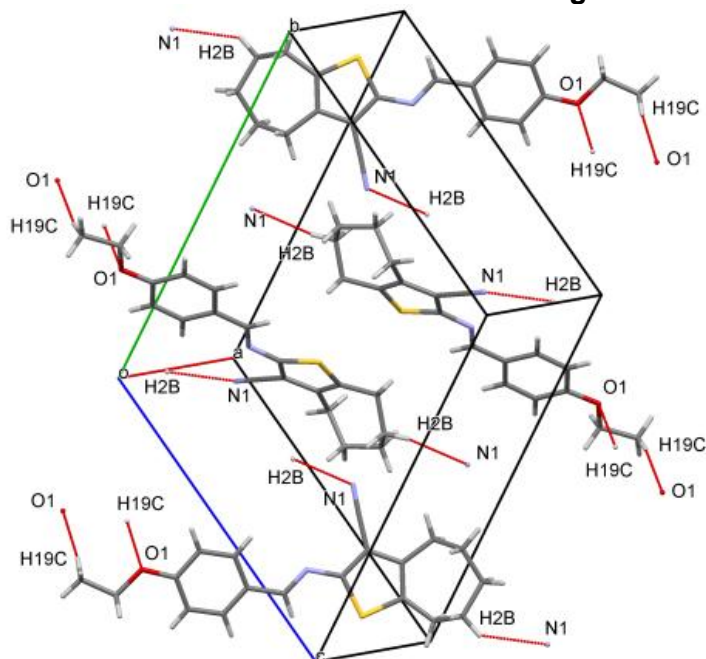
Fonte: Elaborado pela autora.

e) Empacotamento cristalino do composto SB-70

As interações intermoleculares não clássicas de hidrogênio, que foram localizadas no empacotamento cristalino do composto SB-70, envolvem os

heteroátomos O(1) e N(1). Assim como no derivado SB-46, cada molécula da cela unitária realiza quatro ligações, sendo neste caso, duas com uma mesma estrutura e as outras duas com moléculas diferentes. Outra semelhança entre os derivados SB-70 e SB-46, é o fato de que as ligações de hidrogênio ocorrem com moléculas de celas distintas (Figura 54).

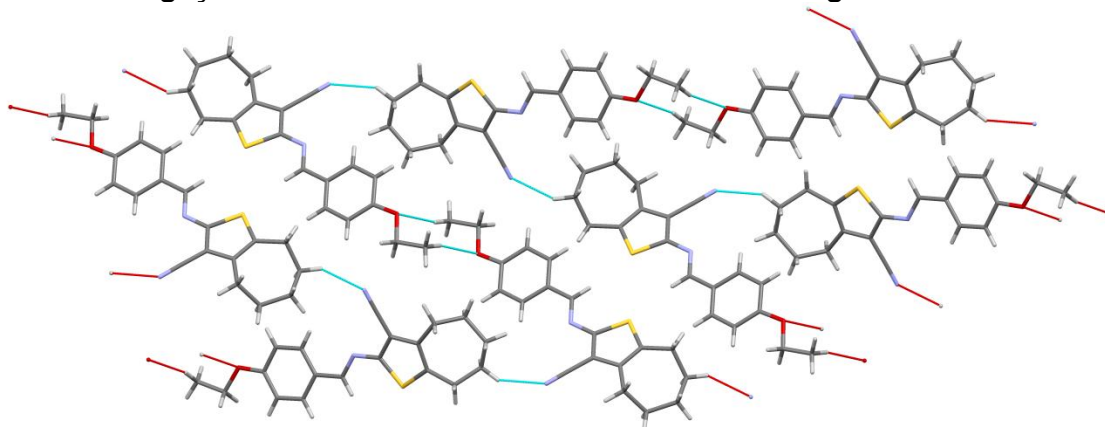
Figura 54 – Cella unitária do composto SB-70, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

As interações localizadas no empacotamento da amostra representam considerável importância para a estabilidade do arranjo cristalino, bem como, para a manutenção da conformação geométrica da estrutura individual (Figura 55).

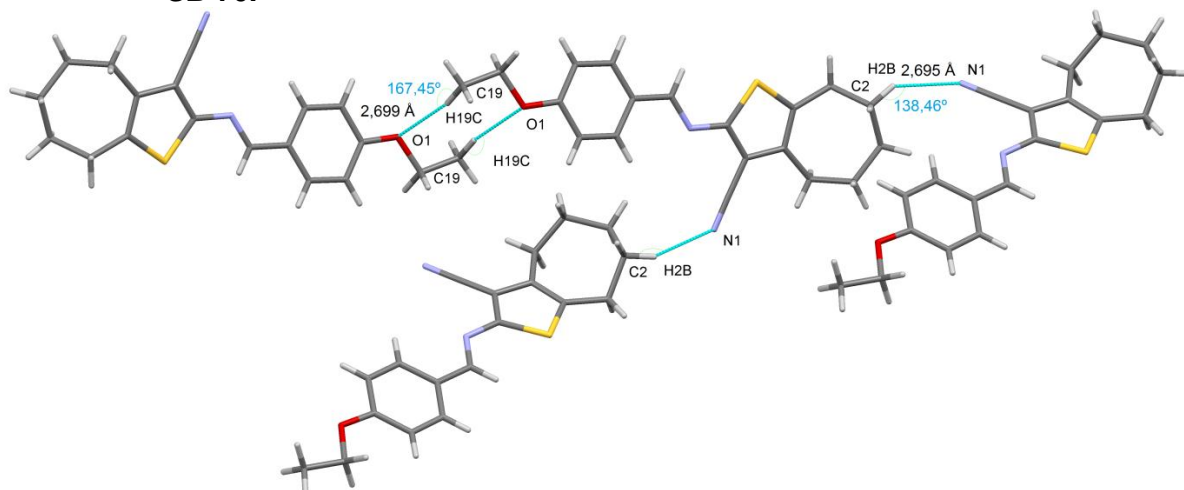
Figura 55 – Parte do empacotamento cristalino do composto SB-70, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

A ligação de hidrogênio que envolve o grupo $C\equiv N$ também acontece no empacotamento deste composto (Figura 56). É interessante mencionar a similaridade que existe entre esta interação e a que ocorre no derivado SB-46, uma vez que, ambos pertencem a mesma série (cicloeptila). Tal ligação é realizada pelos mesmos átomos do anel cíclico lateral da estrutura, e apresentam valores equivalentes de distância e ângulo de ligação: SB-46 $[C(2) - H(2B) \cdots N(1) = 2,668 \text{ \AA}]$; $[C(2) - H(2B) \cdots N(1) = 138,19^\circ]$; SB-70 $[C(2) - H(2B) \cdots N(1) = 2,695 \text{ \AA}]$; $[C(2) - H(2B) \cdots N(1) = 138,46^\circ]$.

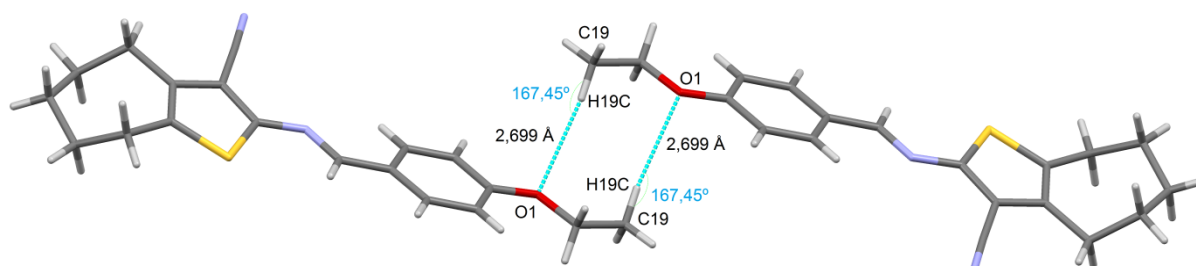
Figura 56 – Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-70.



Fonte: Elaborado pela autora.

Além da interação que envolve o anel cicloeptila e o grupo nitrila, uma segunda interação foi localizada no empacotamento do composto SB-70. No entanto, esta ligação não ocorre com o átomo de enxofre, como acontece no composto SB-46, mas sim, com o oxigênio do grupo etoxila. Foi observado, nesta interação, que o grupo etoxila de uma molécula interage duplamente com o mesmo grupo de outra molécula (Figura 57).

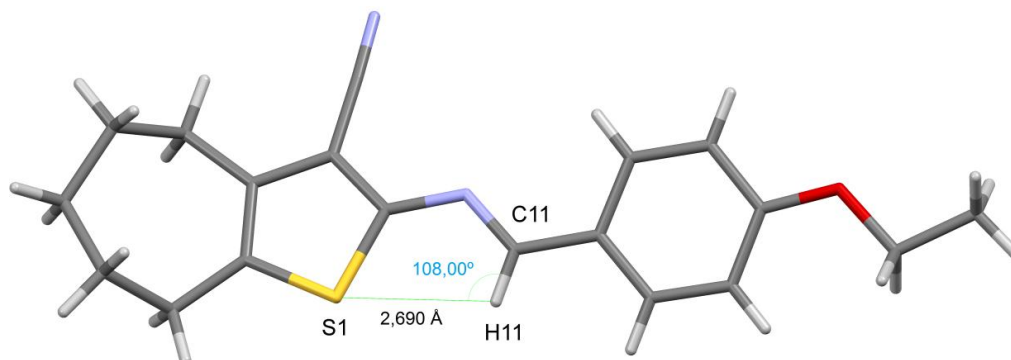
Figura 57 – Ligações intermoleculares não convencionais de hidrogênio que envolvem o grupo etoxila do composto SB-70.



Fonte: Elaborado pela autora.

A interação intramolecular entre o átomo de enxofre (S1) e o hidrogênio da cadeia principal também ocorre nesta estrutura (Figura 58). O ângulo formado por esta interação foi de 108° , e a distância que separa H(11) de S(1) foi de 2,690 Å.

Figura 58 – Interação intramolecular não convencional de hidrogênio do composto SB-70.

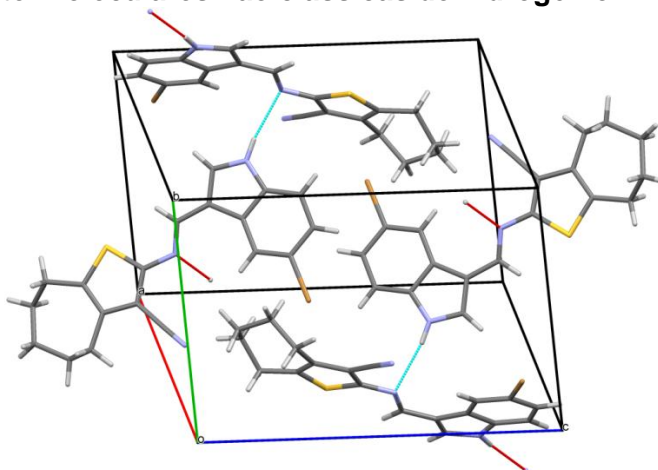


Fonte: Elaborado pela autora.

f) Empacotamento cristalino do composto SB-200

Devido ao fato de possuir o mesmo aldeído aromático do SB-83 em sua estrutura, o composto SB-200, também realiza ligação convencional de hidrogênio. Sendo que, cada molécula da cela unitária interage com uma molécula da mesma cela e com outra molécula da cela vizinha (Figura 59).

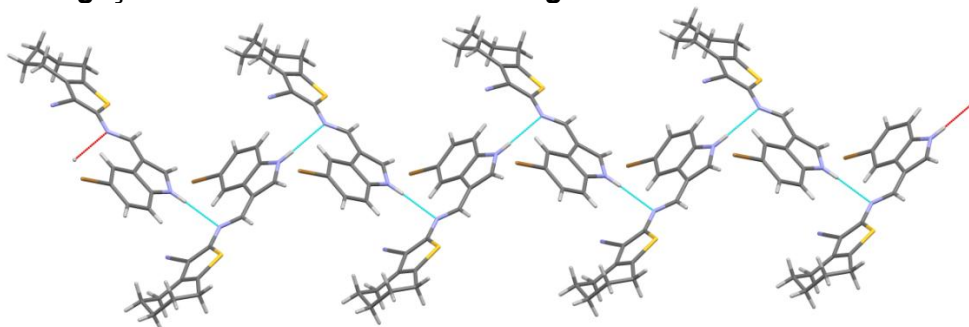
Figura 59 – Cela unitária do composto SB-200, destacando as ligações intermoleculares não clássicas de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

Apesar de pertencer à série cicloeptila, o composto SB-200 não apresenta empacotamento semelhante aos dos derivados SB-46 e SB-70. Além disso, é a única estrutura que não envolve o grupo $C\equiv N$ em suas interações, e que tem o nitrogênio da cadeia principal participando de interação intermolecular (Figura 60).

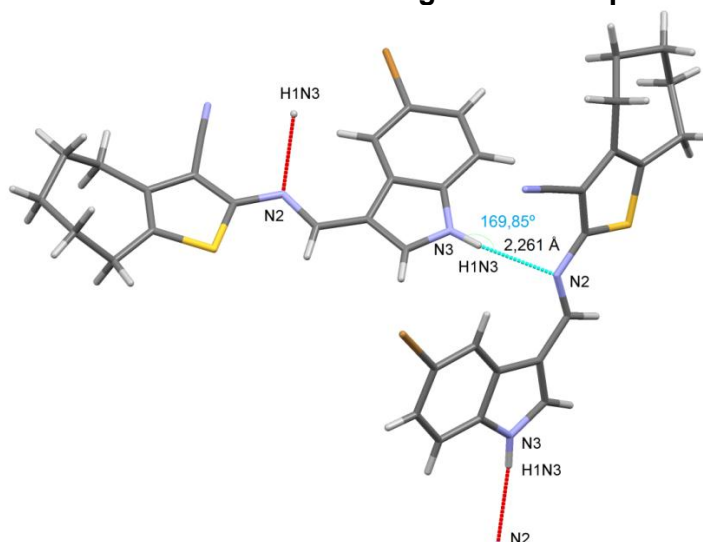
Figura 60 – Parte do empacotamento cristalino do composto SB-200, destacando as ligações intermoleculares de hidrogênio.



Fonte: Elaborado pela autora.

Assim como no composto SB-83, a ligação de hidrogênio que ocorre entre as moléculas do derivado SB-200 envolve o hidrogênio do anel indol (H1N3), no entanto, esta ligação não ocorre com o nitrogênio (N1), e sim com (N2) (Figura 61). É interessante mencionar que tais interações apresentam valores de distâncias de ligação semelhantes (SB-200 = 2,261 Å), porém o ângulo formado entre [N(3) — H(1N3) ... N(2)] foi mais aberto para SB-200 (169,85°).

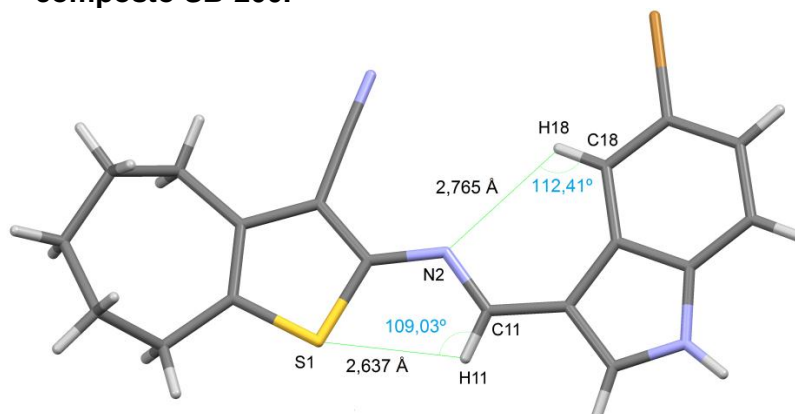
Figura 61 – Ligações intermoleculares de hidrogênio do composto SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

Como em todas as estruturas analisadas, a interação intramolecular envolvendo o átomo de enxofre e o hidrogênio da cadeia principal, também foi identificada no composto SB-200. Neste caso, com distância de ligação 2,637 Å e ângulo 109,03°. A possibilidade de uma interação entre H(18) e N(2) também foi verificada e constatou-se que a mesma pode ser considerada (Figura 62), visto que, tais átomos estão a 2,765 Å, e a distância provável numa ligação de hidrogênio com átomo de nitrogênio corresponde a 2,75 Å.

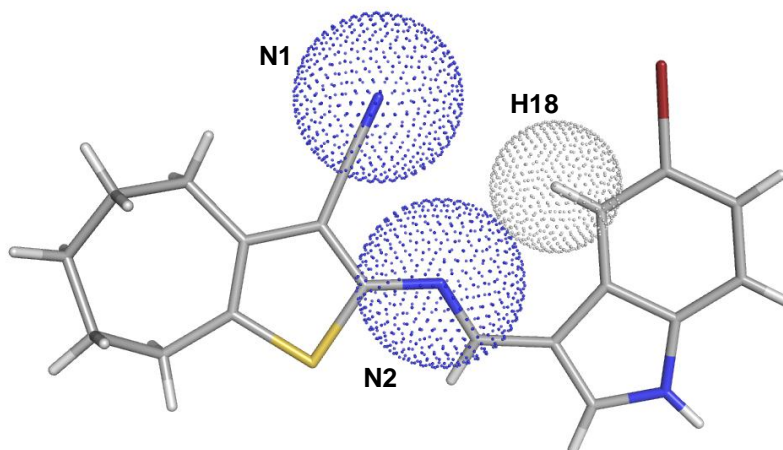
Figura 62 – Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio do composto SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

Para verificar se há um contato entre os átomos N(2) e H(18), os mesmos foram marcados e visualizados em forma de dots (Figura 63), cuja representação tem como base os raios de Van der Waals. Isto possibilitou observar que os campos dos respectivos átomos estão mais afastados nesta estrutura do que na molécula do composto SB-83. Desta forma, observou-se que esta interação é mais forte no derivado SB-83.

Figura 63 – Representação em dots, com base nos raios de Van der Walls, para os átomos N(1), N(2) e H(18) do composto SB-200.



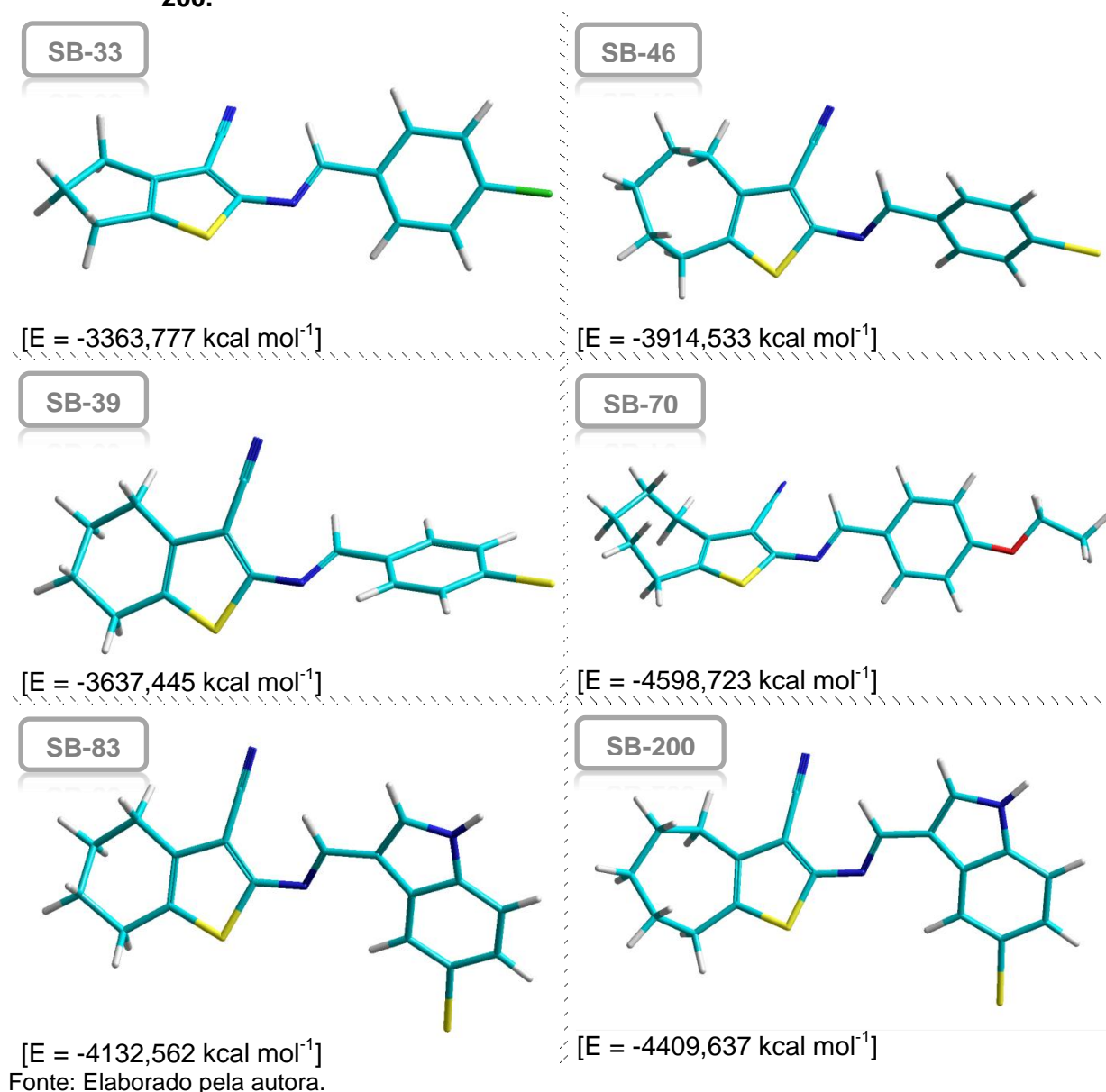
Fonte: Elaborado pela autora.

A possibilidade de uma interação entre o nitrogênio da nitrila (N1) e (H18) também foi verificada para este composto, e tal como no SB-83, a mesma foi descartada. Através da Figura 63, observa-se que estes átomos não estão a uma distância favorável para que haja contato entre eles. Vale ressaltar que, mais uma vez, a distância entre os átomos foi maior para o composto SB-200 (SB-83 = 3,338 Å; SB-200 = 3,651 Å).

5.2 Obtenção da Geometria Conformacional de Menor Energia

A realização dos cálculos químico-quânticos possibilitou a obtenção das estruturas de mínima energia para os derivados tiofênicos em estudo (Figura 64). Os parâmetros estruturais calculados para as moléculas, através da modelagem molecular pelo método semi-empírico RM1, forneceram valores de distâncias, ângulos de ligação e de torção equivalentes aos dados obtidos por difração de raios X, com exceção das regiões flexíveis localizadas na cadeia principal das estruturas.

Figura 64 – Estrutura teórica dos compostos SB-33, SB-39, SB-83, SB-46, SB-70 e SB-200.



Como observado nas comparações de todas as estruturas, o maior desvio que caracterizou diferença conformacional entre as propostas teóricas e

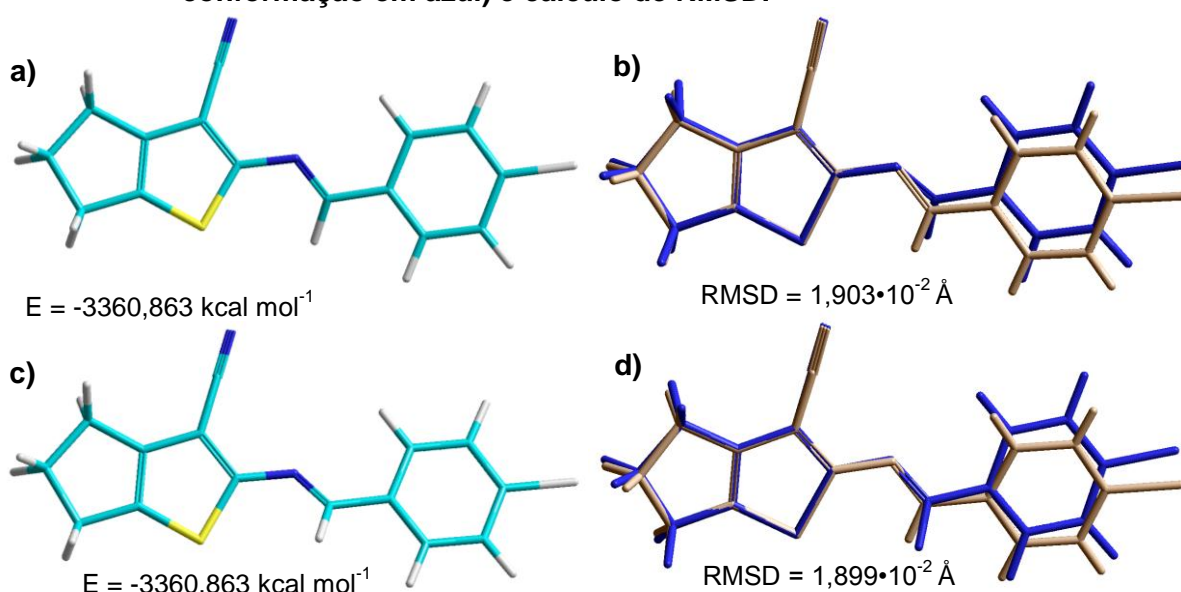
cristalográficas, foram especialmente as ligações passíveis de giro livre, localizadas na cadeia principal: os ângulos de torção da região C(8) – N(1) e C(7) – C(4) para o composto SB-33; os ângulos de torção da região C(8) – N(2) e C(10) – C(11) para os derivados SB-39 e SB-83; e os ângulos de torção da região C(8) – N(2) e C(11) – C(12) dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200.

Desta forma, houve a necessidade de realizar uma busca conformacional por variação aleatória do ângulo de torção com até 10 otimizações, que procura as melhores conformações energéticas variando os ângulos mencionados de cada estrutura. Com isto foram obtidos os seguintes resultados:

a) Busca conformacional para o composto SB-33

A partir de 15300 energias calculadas, foram realizadas 10 otimizações no composto SB-33, destas, 8 convergiram gerando 6 conformações diferentes. Duas conformações semelhantes a estrutura cristalográfica foram encontradas, no entanto suas respectivas energias estavam acima da estrutura mais estável. A Figura 65 mostra as conformações obtidas através da busca conformacional, e o overlay das mesmas com a estrutura cristalográfica.

Figura 65 – Conformação do composto SB-33 a partir da busca conformacional: a) primeira conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, primeira conformação em azul) e cálculo de RMSD. c) segunda conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; d) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, segunda conformação em azul) e cálculo de RMSD.

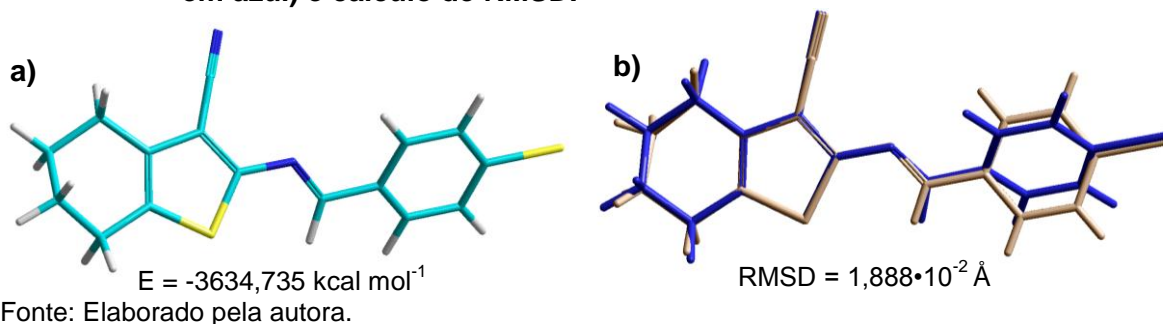


Fonte: Elaborado pela autora.

b) Busca conformacional para o composto SB-39

O cálculo da busca conformacional para o composto SB-39 gerou 19371 energias distintas. Nesta etapa, apenas 4 das 10 otimizações realizadas convergiram, e 3 conformações foram obtidas. Das três, a que apresentou energia de [-3634,735] foi a mais próxima da geometria cristalográfica (Figura 66). No entanto tal energia ainda está desfavorável quando comparada a -3637,445 kcal mol⁻¹.

Figura 66 – Conformação do composto SB-39 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.

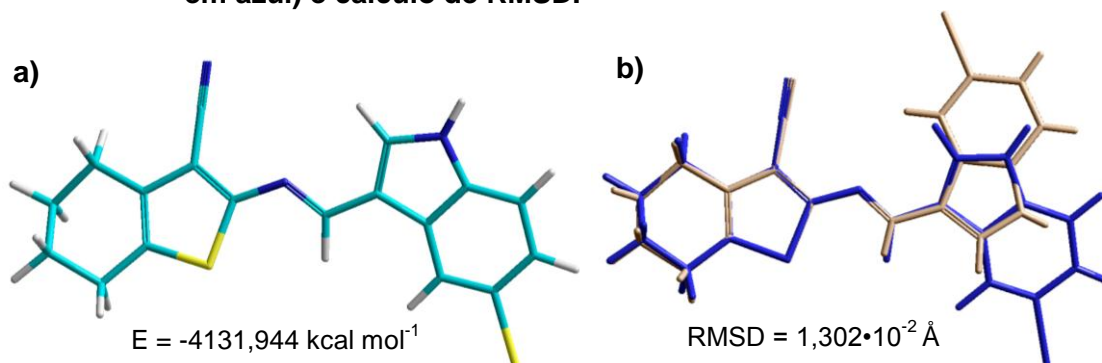


Fonte: Elaborado pela autora.

c) Busca conformacional para o composto SB-83

Para a pesquisa conformacional do derivado SB-83, foram calculadas 16452 energias, e geradas 5 conformações em 8 otimizações convergidas. A conformação 6 foi a que apresentou maior semelhança com a estrutura cristalográfica com relação a torção [S(1) – C(8) – N(2) – C(10)], no entanto, o posicionamento do grupo indol apresentou direções opostas (Figura 67).

Figura 67 – Conformação do composto SB-83 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.

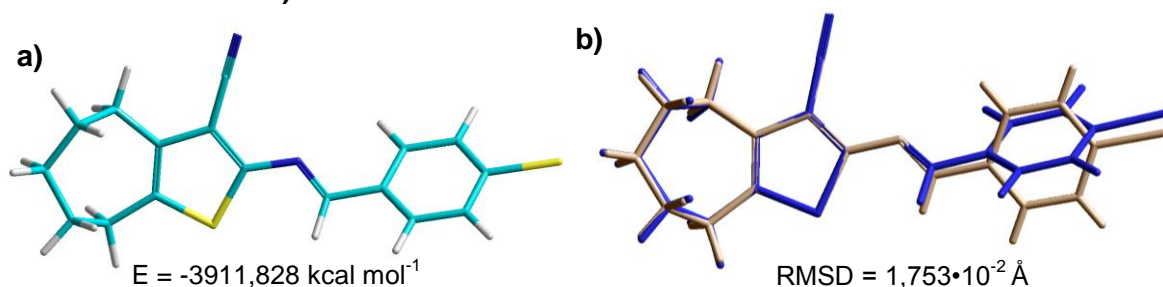


Fonte: Elaborado pela autora.

d) Busca conformacional para o composto SB-46

De 10 otimizações realizadas, 7 convergiram gerando 4 conformações. Com o cálculo que identificou 15056 energias, a geometria que coincidiu com a estrutura cristalográfica apresentou energia de $-3911,828 \text{ kcal mol}^{-1}$. Sendo desta forma, a quarta conformação de melhor energia (Figura 68).

Figura 68 – Conformação do composto SB-46 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.

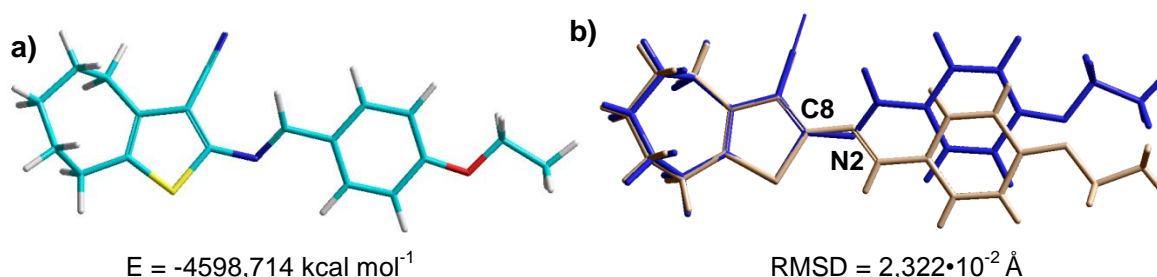


Fonte: Elaborado pela autora.

e) Busca conformacional para o composto SB-70

Na busca realizada para o composto SB-70, não foram localizadas conformações semelhantes à estrutura cristalográfica. Em 16471 energias obtidas para as 7 otimizações convergentes, as três conformações geradas apresentaram torções opostas na região C(8) – N(2), como pode ser observado na Figura 69b.

Figura 69 – Conformação do composto SB-70 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.

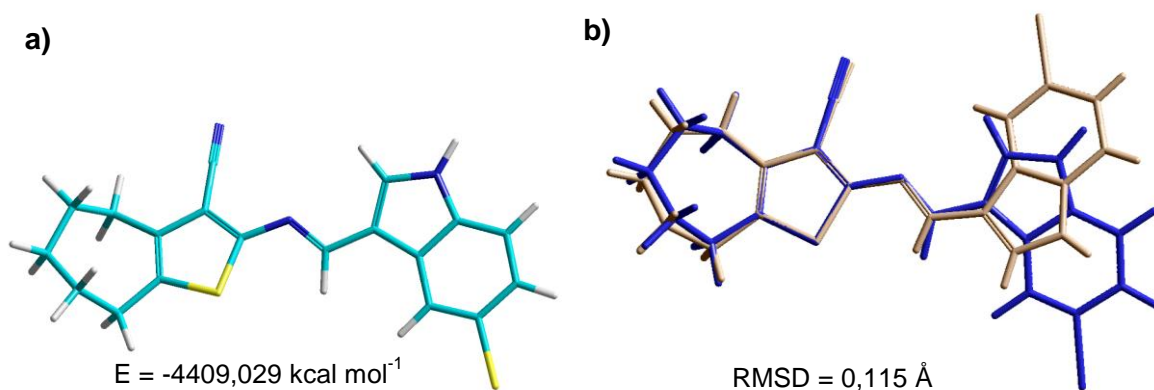


Fonte: Elaborado pela autora.

f) Busca conformacional para o composto SB-200

Foram realizadas 10 otimizações com 15889 energias calculadas, 4 conformações foram geradas de 7 estruturas que convergiram. Sendo a geometria coincidente com a estrutura cristalográfica a de maior energia [$E = -4409,029 \text{ kcal mol}^{-1}$] (Figura 69).

Figura 70 – Conformação do composto SB-200 a partir da busca conformacional: a) conformação e energia da estrutura teórica após busca conformacional; b) sobreposição das estruturas (cristalográfica em castanho, otimizada em azul) e cálculo de RMSD.



Fonte: Elaborado pela autora.

5.3 Comparação entre as Geometrias Conformacionais Cristalográficas e Otimizadas

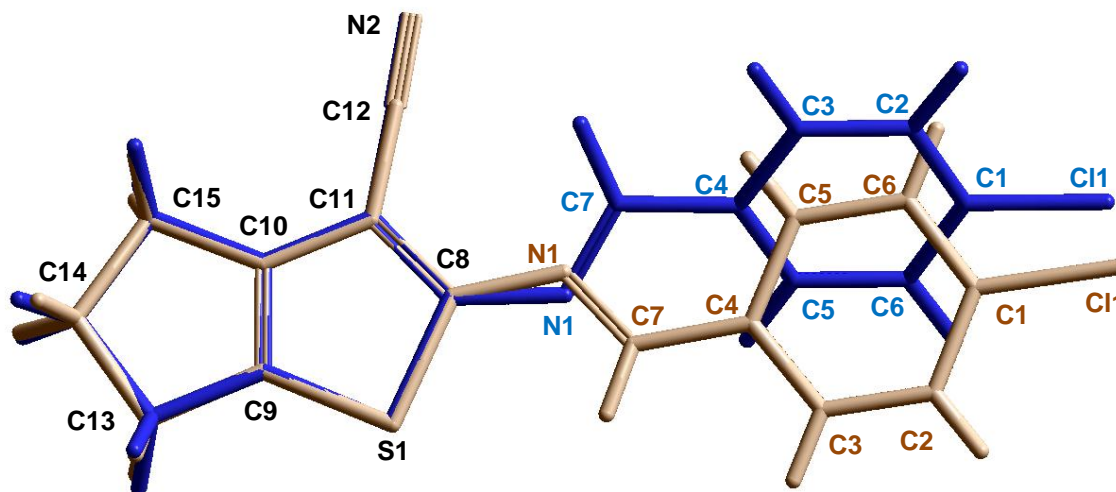
As conformações geométricas das estruturas cristalográfica (fase sólida) e teórica (fase gás), dos compostos em estudo, foram comparadas através dos parâmetros estruturais obtidos (distâncias de ligação, ângulos de ligação e de torção), bem como pela sobreposição das referidas moléculas. O cálculo de RMSD (do inglês, Root-mean-squared deviation) entre tais estruturas foi realizado para medir a distância média entre os átomos das estruturas sobrepostas.

5.3.1 Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-33

Apesar de o modelo teórico possuir melhor conformação energética [$E = -3363,777 \text{ kcal mol}^{-1}$], o mesmo apresenta geometria estrutural diferente da cristalográfica [$E = -3234,5963 \text{ kcal mol}^{-1}$]. Foi observado que nas regiões passíveis de giro livre houve uma rotação distinta entre as moléculas. Tal fato pode ser

verificado na Figura 71, que mostra a sobreposição das referidas moléculas, cujo cálculo de RMSD forneceu o valor de $2,775 \cdot 10^{-2}$ Å.

Figura 71 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-33.



Fonte: Elaborado pela autora.

Os valores de distâncias de ligação observados nas duas estruturas mostram que os desvios existentes entre as mesmas são relativamente pequenos (Tabela 23).

Tabela 23* – Distâncias interatômicas em Angstron (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-33.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(7)	1,272 (3)	1,298
N(1)	C(8)	1,383(3)	1,396
N(2)	C(12)	1,128(3)	1,158
C(4)	C(7)	1,460(3)	1,470
C(11)	C(12)	1,426(3)	1,408

*A tabela completa das distâncias de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.

Fonte: Elaborado pela autora.

Em varias regiões da estrutura, a proposta teórica apresenta ângulos de ligação semelhantes aos da cristalográfica. Algumas diferenças foram localizadas em regiões flexíveis, como mostra a Tabela 24. No entanto, é interessante mencionar que as alterações identificadas nestes ângulos estão relacionadas a acomodação que a molécula apresenta de acordo com seu estado físico.

Tabela 24* – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-33.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(7)	N(1)	C(8)	120,08(18)	120,06
C(3)	C(4)	C(7)	119,09(19)	118,38
C(5)	C(4)	C(7)	122,1(2)	121,17
N(1)	C(7)	C(4)	122,72(19)	117,69
S(1)	C(8)	N(1)	125,72(14)	116,27
S(1)	C(8)	C(11)	110,50(14)	112,50
N(1)	C(8)	C(11)	123,75(17)	131,05
C(8)	C(11)	C(10)	112,77(16)	110,50
C(8)	C(11)	C(12)	122,74(17)	126,18
C(10)	C(11)	C(12)	124,41(17)	123,30
N(2)	C(12)	C(11)	178,0(2)	178,79

*A tabela completa dos ângulos de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.

Fonte: Elaborado pela autora.

Os ângulos de torção existentes nas estruturas (cristalográfica e teórica) apresentaram valores semelhantes, no entanto, os átomos localizados na cadeia principal formaram ângulos com valores diferenciados (Tabela 25). Como podem ser observadas, na sobreposição das moléculas, as regiões [N(1) – C(7)], [C(8) – N(1)] e [C(7) – C(4)] sofreram modificações rotacionais, sendo as duas últimas as que apresentaram maior desvio.

Tabela 25* – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-33.

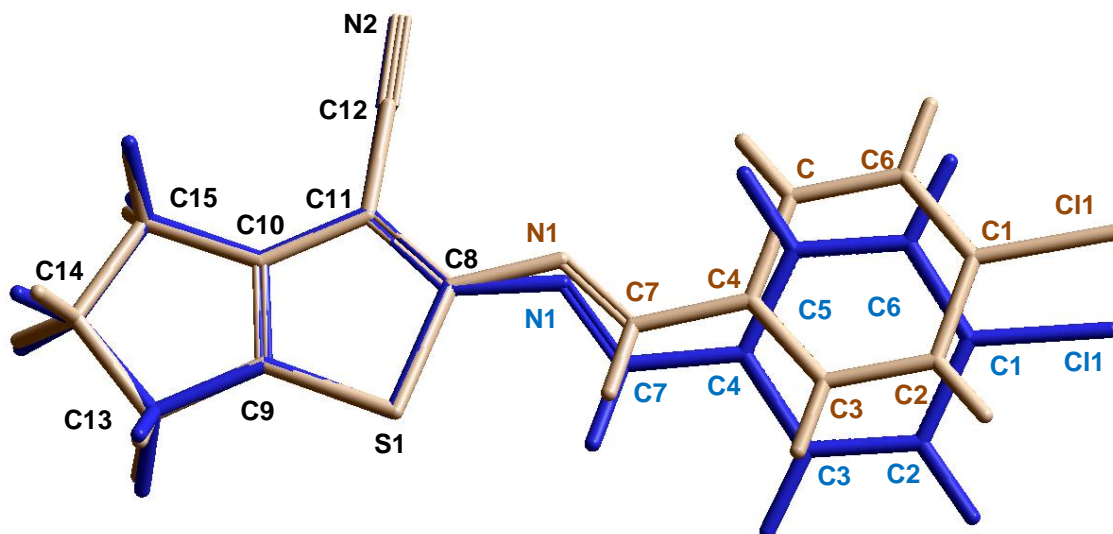
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(8)	N(1)	C(7)	C(4)	177,18(18)	-179,00
C(7)	N(1)	C(8)	C(11)	-173,4(2)	32,67
C(7)	N(1)	C(8)	S(1)	4,5(3)	-152,66
C(3)	C(4)	C(7)	N(1)	173,2(2)	-154,00
C(5)	C(4)	C(7)	N(1)	-7,8(3)	26,37

*A tabela completa dos ângulos de torção pode ser consultada no apêndice deste trabalho.

Fonte: Elaborado pela autora.

Uma modificação estrutural foi realizada, na molécula otimizada, para verificar a possibilidade de um mínimo favorável que apresentasse geometria coincidente com a estrutura cristalográfica. A Figura 72 mostra a alteração realizada no ângulo de torção [S(1) – C(8) – N(1) – C(7)] para -5,0°.

Figura 72 – Modificação conformacional na estrutura otimizada do composto SB-33.



Fonte: Elaborado pela autora.

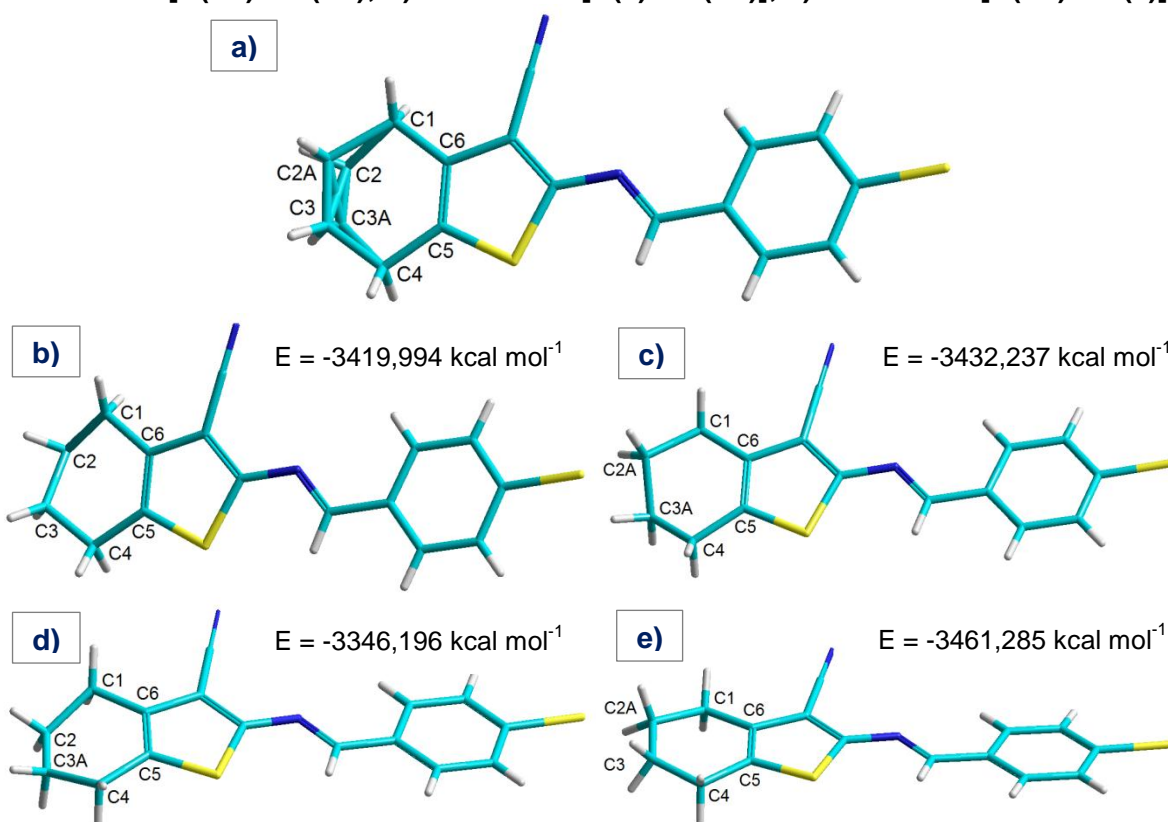
A energia obtida com as novas coordenadas [$E = -3355,573 \text{ kcal mol}^{-1}$] apresentou melhor estabilidade do que a estrutura cristalográfica, no entanto, este valor está acima do calculado por minimização.

O estado sólido do composto SB-33 (estrutura cristalográfica) apresenta um arranjo em suas moléculas que proporciona torções não coincidentes com as existentes, para a mesma molécula, quando no estado gasoso (estrutura teórica). Foi observado que o grupo $C\equiv N$ apresenta um direcionamento distinto nos dois casos, isto se dá especialmente pela flexibilidade observada na cadeia principal desta estrutura. E assim, ocorre um favorecimento à existência de ligações não clássicas de hidrogênio, que estabilizam o arranjo cristalino do composto no estado sólido.

5.3.2 Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-39

Devido ao fato de apresentar desordem posicional de carbono, a energia da estrutura cristalográfica do derivado SB-39 pode ser obtida a partir de quatro conformações diferentes (Figura 73). É interessante mencionar que das quatro possibilidades estruturais, a de menor energia foi a conformação SB-39(4) com energia de $-3461,285 \text{ kcal mol}^{-1}$, que considera a posição dos átomos C(2A) e C(3).

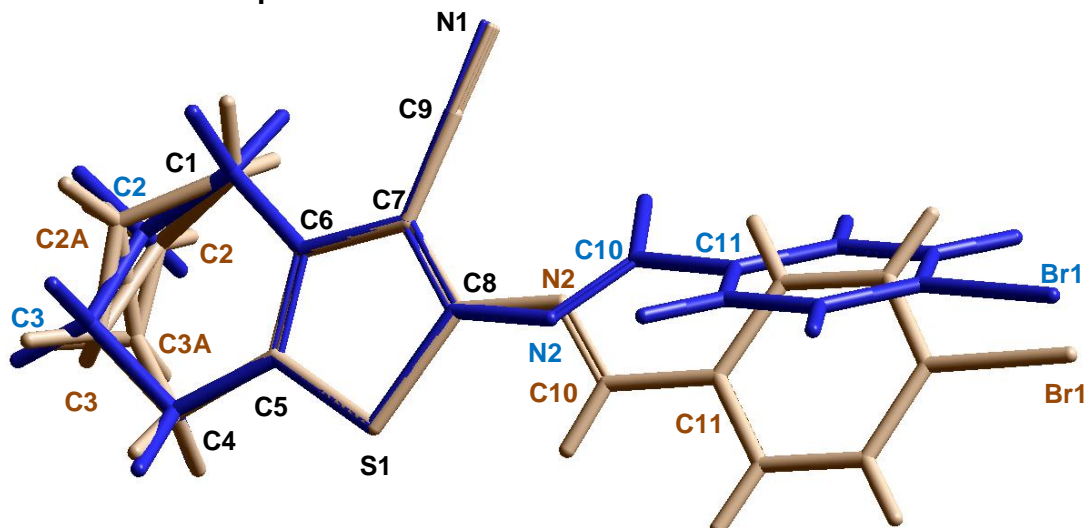
Figura 73 – Conformações e energias da estrutura cristalográfica do composto SB-39: a) estrutura com a desordem; b) estrutura 1 [C(2) – C(3)]; c) estrutura 2 [C(2A) – C(3A)]; d) estrutura 3 [C(2) – C(3A)]; e) estrutura 4 [C(2A) – C(3)].



Fonte: Elaborado pela autora.

A proposta teórica do composto SB-39 foi obtida com energia [$E = -3637,445 \text{ kcal mol}^{-1}$]. Esta conformação diferenciou das demais geometrias, especialmente pela possibilidade de rotação existente na ligação [C(8) – N(2)] (Figura 74).

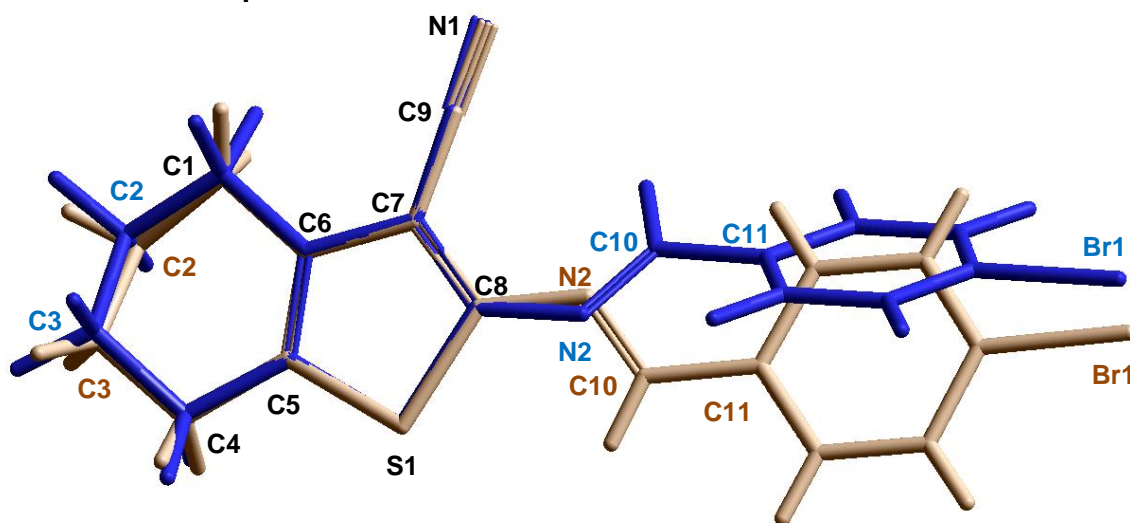
Figura 74 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-39.



Fonte: Elaborado pela autora.

É possível observar que apesar de diferenciar na rotação, a estrutura teórica apresenta geometria do anel cicloexano semelhante à conformação exibida pela proposta cristalográfica que considera o posicionamento dos átomos C(2) e C(3) (Figura 75). O cálculo de RMSD, realizado no overlay destas moléculas, apresentou valor de $2,7 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$.

Figura 75 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-39.



Fonte: Elaborado pela autora.

Apesar da conformação diferenciada, as distâncias de ligação dos átomos, observadas nas duas estruturas, apresentam considerável semelhança (Tabela 26).

Tabela 26* – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-39.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(9)	1,145(4)	1,158
C(9)	C(7)	1,426(4)	1,408
N(2)	C(8)	1,371(4)	1,398
N(2)	C(10)	1,273(4)	1,298
C(10)	C(11)	1,458(4)	1,470

*A tabela completa das distâncias de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.

Fonte: Elaborado pela autora.

Os ângulos de ligação das duas estruturas apresentaram valores próximos, no entanto, a estrutura teórica diferenciou em algumas regiões como pode ser observado na Tabela 27.

Tabela 27* – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-39.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(9)	C(7)	179,5(3)	179,08
C(8)	C(7)	C(9)	121,6(3)	125,67
C(6)	C(7)	C(9)	124,0(3)	123,39
N(2)	C(8)	C(7)	123,3(3)	130,89
S(1)	C(8)	N(2)	127,1(2)	117,10
C(8)	N(2)	C(10)	121,9(3)	119,84
N(2)	C(10)	C(11)	121,8(3)	117,69
C(10)	C(11)	C(12)	121,5(3)	121,11
C(10)	C(11)	C(16)	119,8(3)	118,37

*A tabela completa dos ângulos de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação aos ângulos de torção obtidos para as estruturas, foram observados tantos valores similares como distintos. Os ângulos relacionados aos átomos pertencentes à cadeia principal são reportados na Tabela 28.

Tabela 28* – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-39.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(10)	N(2)	C(8)	S(1)	-3,8(4)	150,39
C(10)	N(2)	C(8)	C(7)	179,5(3)	-35,35
C(8)	N(2)	C(10)	C(11)	178,0(3)	178,9
N(2)	C(10)	C(11)	C(12)	-3,8(5)	-27,19
N(2)	C(10)	C(11)	C(16)	174,7(3)	153,20

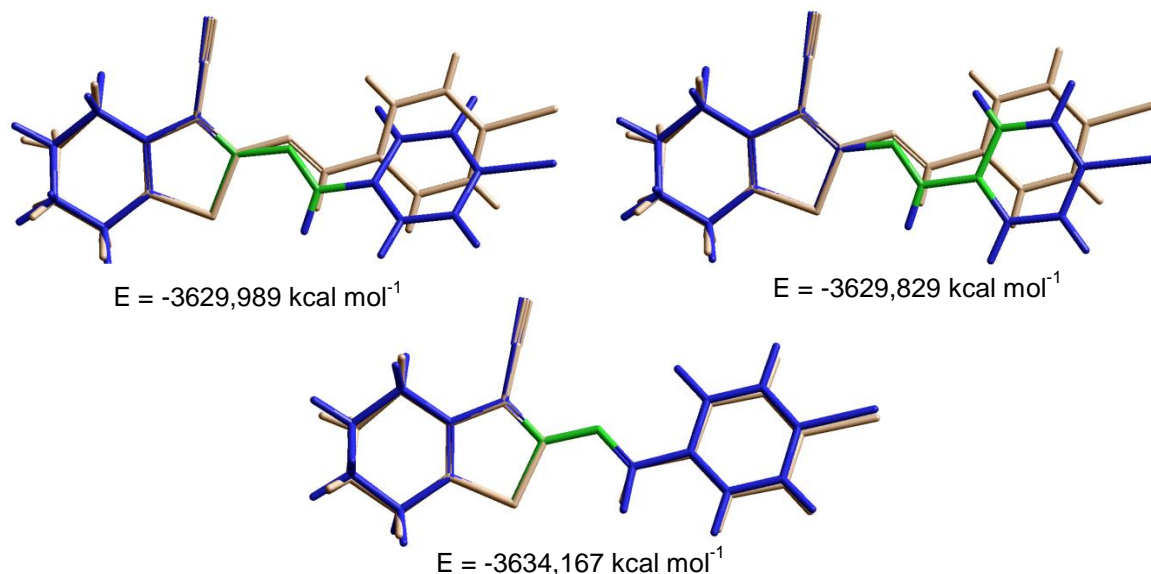
*A tabela completa dos ângulos de torção pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

É interessante mencionar a importância de três diferenças que foram observadas entre as conformações (cristalográfica e otimizada), foram elas: os ângulos de ligação que envolvem o átomo C(8) ([S(1) – C(8) – N(2)] e [C(7) – C(8) – N(2)]) e os ângulos de torção que envolvem a região [C(8) – N(2)] e [C(10) – C(11)].

A estrutura otimizada apresentou ângulo de torção [S(1) – C(8) – N(2) – C(10) = 150,39°] e [N(2) – C(10) – C(11) – C(12) = -27,19°], no entanto, para aproximar da conformação cristalográfica, tais ângulos deveriam ser em torno de -4,0°. Da mesma forma, o ângulo de ligação [S(1) – C(8) – N(2) = 117,10°], que se fosse aproximadamente 127,00°, estaria de acordo com a conformação cristalográfica.

No intuito de verificar se as possibilidades de modificação eram viáveis para a estrutura teórica, foi realizado um incremento nos ângulos de torção e no ângulo ligação citados. Após cada procedimento uma nova energia foi obtida, como pode ser observado na Figura 76.

Figura 76 – Modificações conformacionais e energias correspondentes para a estrutura teórica do composto SB-39: cristalográfica em castanho, otimizada em azul.



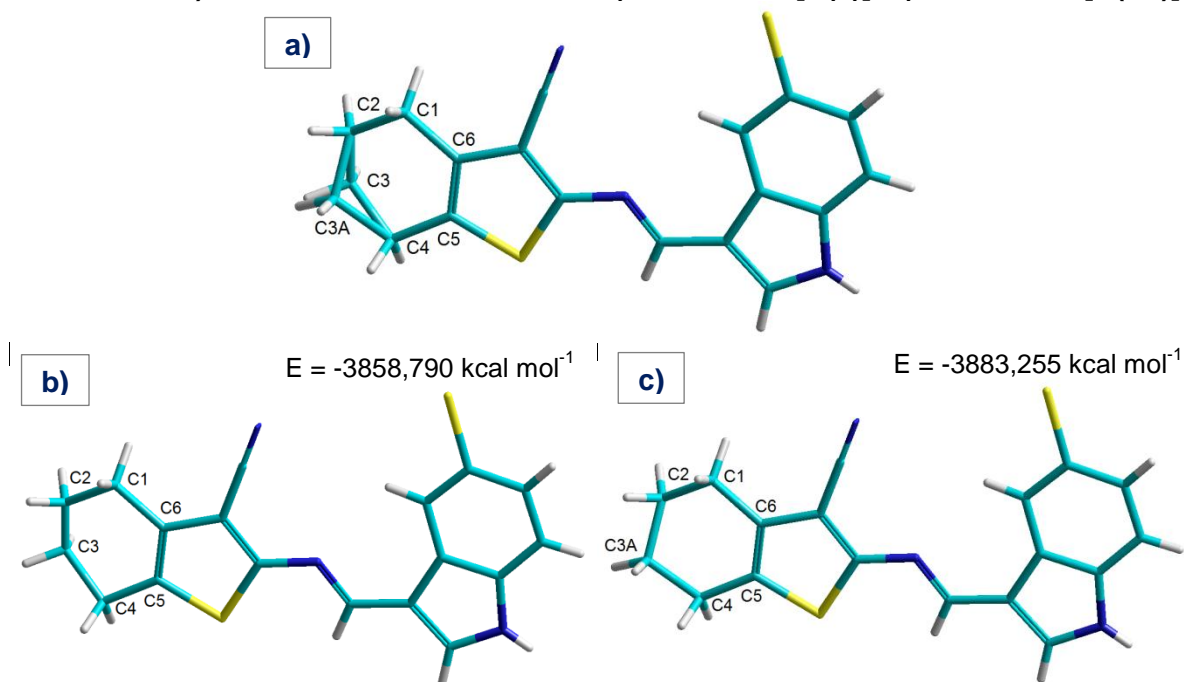
Fonte: Elaborado pela autora.

Mesmo a partir da melhor conformação energética encontrada após as modificações estruturais, a realização de uma nova otimização conduz à geometria encontrada na primeira otimização, cuja energia foi de $-3637,445 \text{ kcal mol}^{-1}$.

5.3.3 Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-83

Da mesma forma que no composto SB-39, a desordem posicional de carbono existente no derivado SB-83 corrobora para que haja mais de uma conformação para o anel cicloexano. No entanto, como esta desordem ocorre somente com o átomo C(3), apenas duas possibilidades de geometria foram obtidas a partir das coordenadas cristalográficas. Tais conformações e suas respectivas energias são mostradas na Figura 77.

Figura 77 – Conformações e energias da estrutura cristalográfica do composto SB-83: a) estrutura com a desordem; b) estrutura 1 [C(3)]; c) estrutura 2 [C(3A)].

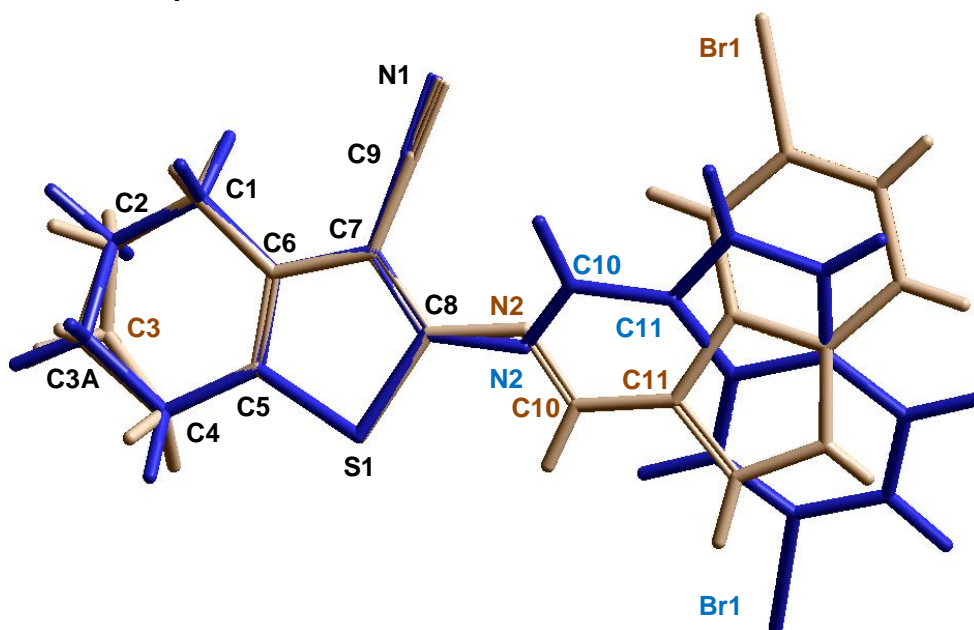


Fonte: Elaborado pela autora.

Das duas geometrias cristalográficas obtidas, a que apresentou a menor energia foi a conformação 2 ($E = -3883,255 \text{ kcal mol}^{-1}$), desta forma observou-se que a posição do átomo C(3A) confere melhor estabilidade energética para a molécula.

Já o cálculo de minimização de energia, realizado para o composto SB-83, forneceu uma conformação com $E = -4132,562 \text{ kcal mol}^{-1}$. Apesar de a conformação obtida a partir da difração de raios X apresentar uma energia maior, esta geometria favorece a estabilidade do arranjo cristalino, uma vez que, se encontra no estado sólido e sofre influência das moléculas vizinhas. Na sobreposição das moléculas (cristalográfica e teórica) é possível perceber que a conformação de menor energia possui uma rotação diferenciada na região C(8) – N(2) (Figura 78).

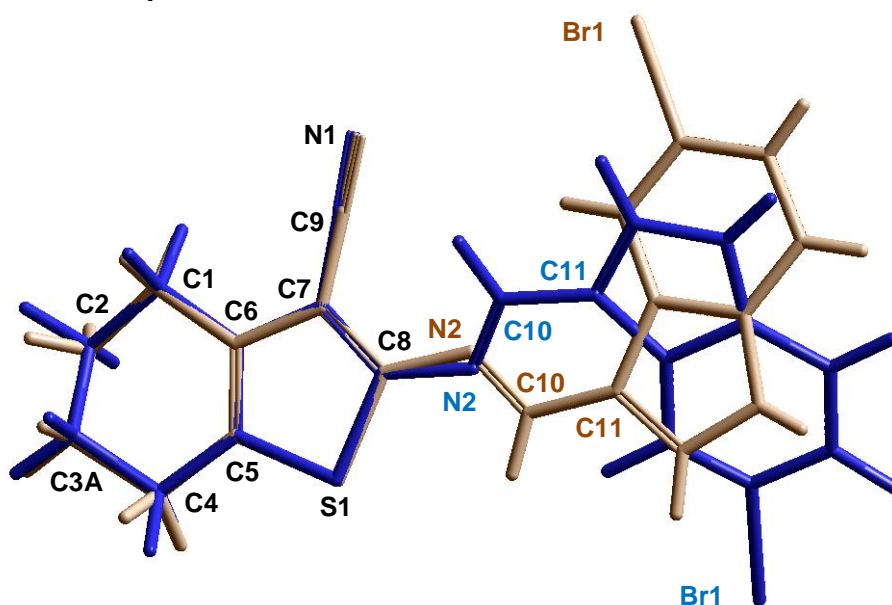
Figura 78 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-83.



Fonte: Elaborado pela autora.

A partir da Figura 79, observa-se que a geometria do anel cicloexano da molécula otimizada confere com a conformação 2 da estrutura cristalográfica. Assim, o cálculo de RMSD para o overlay das estruturas foi realizado considerando a posição do átomo C(3A), e desta forma foi obtido um valor de $2,194 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$.

Figura 79 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-83.



Fonte: Elaborado pela autora.

Apesar da diferença conformacional existente entre as duas estruturas, as distâncias de ligação entre seus átomos apresentaram valores similares, como pode ser observado na Tabela 29.

Tabela 29* – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-83.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(9)	1,142(4)	1,158
C(9)	C(7)	1,432(4)	1,408
N(2)	C(8)	1,372(3)	1,396
N(2)	C(10)	1,276(4)	1,302
C(10)	C(11)	1,427(3)	1,443

*A tabela completa das distâncias de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação aos ângulos de ligação, foi observado que houve uma diferença considerável entre ambas as estruturas, pois o ângulo de ligação [S(1) – C(8) – N(2)] apresentou valor de 126,8° para a estrutura cristalográfica e 117,04° para a estrutura teórica (Tabela 30).

Tabela 30* – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-83.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(9)	C(7)	177,2(12)	179,19
C(8)	C(7)	C(9)	121,0(2)	125,66
C(6)	C(7)	C(9)	124,7(3)	122,33
N(2)	C(8)	C(7)	123,2(2)	131,06
S(1)	C(8)	N(2)	126,8(2)	117,04
C(8)	N(2)	C(10)	122,2(2)	119,44
N(2)	C(10)	C(11)	121,3(2)	118,46
C(10)	C(11)	C(12)	126,3(2)	124,01
C(10)	C(11)	C(18)	127,9(2)	128,44

*A tabela completa dos ângulos de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Na Tabela 31 é possível observar que os ângulos de torção das estruturas apresentaram valores semelhantes, com exceção da região C(8) – N(2), fazendo com que o grupo indol das moléculas esteja posicionado em direções opostas.

Tabela 31* – Ângulos de torção em ($^{\circ}$), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-83.

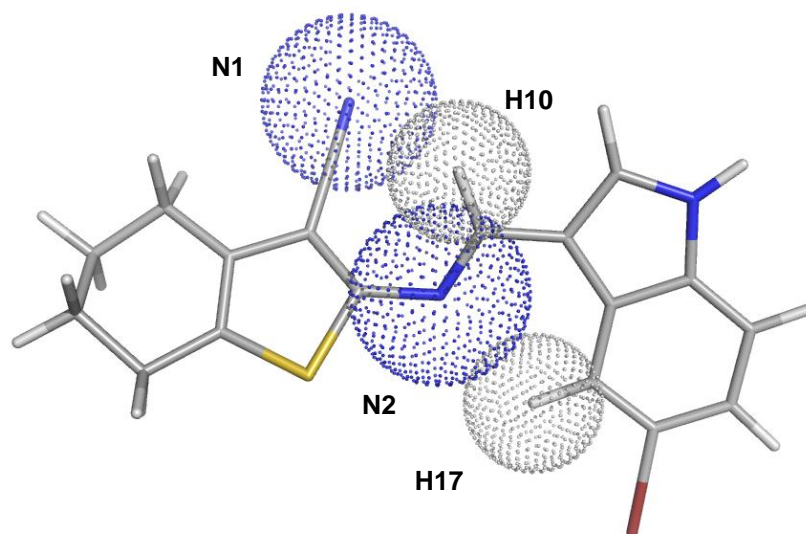
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(10)	N(2)	C(8)	S(1)	-4,6(12)	-150,96
C(10)	N(2)	C(8)	C(7)	-177,6(9)	34,90
C(8)	N(2)	C(10)	C(11)	-175,5(8)	-178,4
N(2)	C(10)	C(11)	C(12)	178,4(9)	178,57
N(2)	C(10)	C(11)	C(18)	-2,4(15)	-1,02

*A tabela completa dos ângulos de torção pode ser consultada no apêndice deste trabalho.

Fonte: Elaborado pela autora.

A conformação otimizada sofreu uma rotação que favorece a formação de ligação intramolecular de hidrogênio não convencional, envolvendo N(1) e N(2) (Figura 80), com as seguintes distâncias e ângulos: [C(10) – H(10) \cdots N(1) = 2,87 Å], [C(10) – H(10) \cdots N(1) = 120,61 $^{\circ}$]; [C(17) – H(17) \cdots N(2) = 2,52 Å], [C(17) – H(17) \cdots N(2) = 110,63 $^{\circ}$].

Figura 80 – Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio da estrutura otimizada do SB-83.

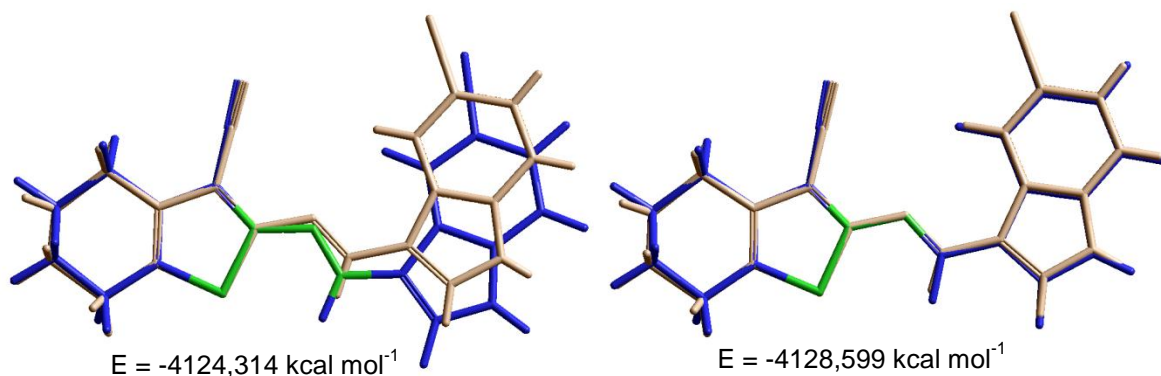


Fonte: Elaborado pela autora.

Os dois maiores desvios de valores, observados na comparação entre as estruturas, foram o ângulo de torção [S(1) – C(8) – N(2) – C(10)] e o ângulo de ligação [S(1) – C(8) – N(2)], estas diferenças contribuem para a distorção das geometrias. Para verificar a possibilidade de outros mínimos locais mais próximos da conformação cristalográfica, foi efetuada uma alteração na estrutura otimizada, e realizado um cálculo de energia sem alterar as novas coordenadas. Assim, o ângulo de torção [S(1) – C(8) – N(2) – C(10)] foi alterado para -4, e o ângulo de ligação

[S(1) – C(8) – N(2)] para 127° . Após cada alteração uma nova energia foi obtida, como mostra a Figura 81.

Figura 81 – Modificações conformacionais e energias correspondentes para a estrutura teórica do composto SB-83: cristalográfica em castanho, otimizada em azul.



Fonte: Elaborado pela autora.

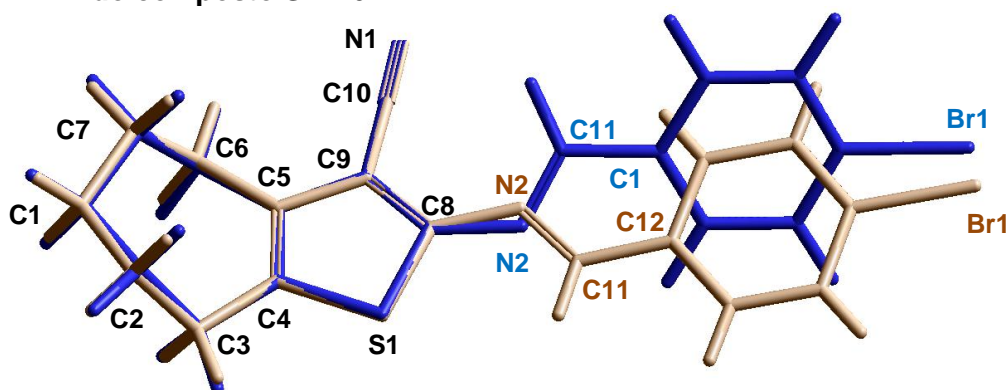
As energias obtidas em cada conformação apresentaram valores mais baixos do que na estrutura cristalográfica, no entanto, a geometria com melhor estabilidade ainda corresponde à estrutura totalmente otimizada. Para verificar possíveis mínimos locais, outra otimização foi realizada a partir das novas coordenadas, o que resultou novamente na conformação energética de $E = -4132,562 \text{ kcal mol}^{-1}$. Desta forma, constatou-se que a estrutura otimizada (quando a molécula é considerada na fase gás) apresenta melhor estabilidade energética.

Vale lembrar que pelo fato de ser considerado no vácuo, o cálculo para obter a melhor conformação energética de uma molécula, não leva em consideração as possíveis influências da vizinhança.

5.3.4 Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-46

A geometria teórica do composto SB-46 foi otimizada até chegar a uma energia de $[E = -3914,533 \text{ kcal mol}^{-1}]$. Esta conformação diferenciou da estrutura cristalográfica $[E = -3745,685 \text{ kcal mol}^{-1}]$ em decorrência das regiões de rotação livre que ambas possuem. O overlay das estruturas forneceu RMSD de $2,737 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ (Figura 82). É interessante mencionar que estas regiões conferem à estrutura um maior grau de liberdade, e assim, várias possibilidades de mínimos podem ser localizadas até que a rotação forneça uma estrutura com maior estabilidade energética.

Figura 82 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-46.



Fonte: Elaborado pela autora.

As distâncias de ligação são reportadas na Tabela 32. Nela, é possível observar os valores obtidos para as duas estruturas.

Tabela 32* – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-46.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(10)	1,1430	1,158
C(9)	C(10)	1,4279	1,409
N(2)	C(8)	1,3790	1,398
N(2)	C(11)	1,2758	1,298
C(11)	C(12)	1,4588	1,470

*A tabela completa das distâncias de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.

Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação aos ângulos de ligação, foi verificado que algumas regiões apresentaram valores distintos, e outros valores muito próximos entre si. Isto pode ser observado na Tabela 33.

Tabela 33* – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-46.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(10)	C(9)	177,70	179,31
C(8)	C(9)	C(10)	121,74	124,91
C(5)	C(9)	C(10)	123,44	122,92
N(2)	C(8)	C(9)	124,34	130,76
S(1)	C(8)	N(2)	126,33	117,30
C(8)	N(2)	C(11)	121,05	119,84
N(2)	C(11)	C(12)	122,37	117,68

Tabela 33* – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-46. (conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(11)	C(12)	C(13)	121,96	121,11
C(11)	C(12)	C(17)	118,75	118,37

*A tabela completa dos ângulos de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Já os ângulos de torção, apresentaram maiores diferenças de valores entre os átomos relacionados à cadeia principal das estruturas (Tabela 34).

Tabela 34* – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-46.

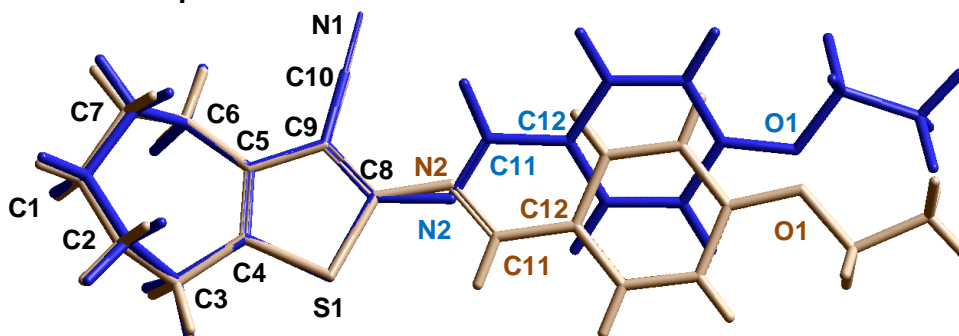
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(11)	N(2)	C(8)	S(1)	8,70	-149,28
C(11)	N(2)	C(8)	C(9)	173,80	36,57
C(8)	N(2)	C(11)	C(12)	177,68	-178,94
N(2)	C(11)	C(12)	C(13)	5,71	27,31
N(2)	C(11)	C(12)	C(17)	174,59	-153,06

*A tabela completa dos ângulos de torção pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

5.3.5 Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-70

A partir da otimização de geometria, realizada para o composto SB-70, chegou-se a uma conformação cuja energia [$E = -4598,723 \text{ kcal mol}^{-1}$] apresentou valor menor do que a obtida para a estrutura cristalográfica [$E = -4381,382 \text{ kcal mol}^{-1}$]. Como podem ser observadas na Figura 83, as duas conformações diferenciam especialmente pela rotação distinta na região C(8) – N(2). O cálculo de RMSD entre as duas moléculas forneceu um valor de $2,331 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$.

Figura 83 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-70.



Fonte: Elaborado pela autora.

Apesar da diferença rotacional identificada entre as moléculas, as distâncias interatômicas apresentaram valores bastante semelhantes (Tabela 35).

Tabela 35* – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-70.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(10)	1,142(2)	1,158
C(9)	C(10)	1,427(2)	1,408
N(2)	C(8)	1,3817(18)	1,397
N(2)	C(11)	1,276(2)	1,300
C(11)	C(12)	1,451(2)	1,464
O(1)	C(15)	1,3612(17)	1,359
O(1)	C(18)	1,431(2)	1,415
C(18)	C(19)	1,502(3)	1,525

*A tabela completa das distâncias de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Os ângulos de ligação das duas estruturas diferenciaram especialmente nas regiões flexíveis, provavelmente pelo fato dos átomos destas regiões participarem de interações intermoleculares quando o composto se encontra na fase sólida.

Tabela 36* – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-70.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(10)	C(9)	177,37(19)	179,32
C(8)	C(9)	C(10)	122,22(13)	124,91
C(5)	C(9)	C(10)	123,15(13)	122,86
N(2)	C(8)	C(9)	123,62(13)	130,84
S(1)	C(8)	N(2)	126,92(11)	117,29
C(8)	N(2)	C(11)	121,26(14)	119,70
N(2)	C(11)	C(12)	122,70(14)	118,57
C(11)	C(12)	C(13)	121,45(14)	121,66
C(11)	C(12)	C(17)	120,49(14)	118,61
C(15)	O(1)	C(18)	118,26(12)	117,77
O(1)	C(15)	C(16)	125,13(14)	125,60
O(1)	C(18)	C(19)	107,30(15)	104,38

*A tabela completa dos ângulos de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Alguns ângulos de torção obtidos para as moléculas são reportados na Tabela 37, nela é possível observar que o grupo etoxila apresentou mesmo comportamento para as duas estruturas.

Tabela 37* – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-70.

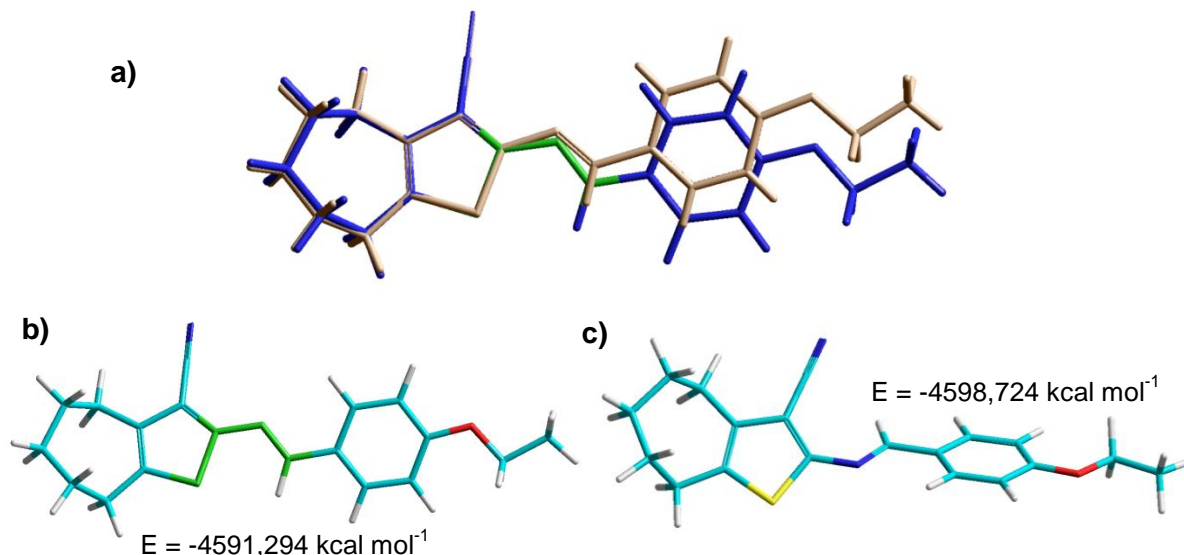
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(11)	N(2)	C(8)	S(1)	10,5(2)	-148,82
C(11)	N(2)	C(8)	C(9)	170,52(15)	37,22
C(8)	N(2)	C(11)	C(12)	178,25(14)	-178,59
N(2)	C(11)	C(12)	C(13)	3,7(2)	12,15
N(2)	C(11)	C(12)	C(17)	175,74(15)	-168,15
C(15)	O(1)	C(18)	C(19)	178,70(13)	178,81
C(18)	O(1)	C(15)	C(14)	178,70(14)	178,26
C(18)	O(1)	C(15)	C(16)	0,8(2)	-1,90

*A tabela completa dos ângulos de torção pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Como já foi mencionado, as duas estruturas apresentaram ângulos de torção que proporcionam uma torção totalmente diferenciada na cadeia principal de ambas. O ângulo [C(11) – N(2) – C(8) – S(1)] chama a atenção pelo fato de apresentar valor de 10,5(2)° para a estrutura cristalográfica, e -148,82° para a geometria otimizada. Assim, foi possível observar que a torção de 10,5° favorece a manutenção de ligações de hidrogênio entre moléculas agrupadas no empacotamento cristalino, que envolvem os héteroátomos N(1) e O(1). No entanto, esta conformação não apresenta a mesma estabilidade energética quando a estrutura é considerada no vácuo.

Um incremento no ângulo de torção [C(11) – N(2) – C(8) – S(1)] foi realizado para verificar se a conformação teórica, após sofrer modificação, apresentaria um mínimo de energia favorável. Assim, o valor foi alterado de -148,82° para 10°, e uma nova energia foi obtida. Com esta modificação, a estrutura teórica apresentou energia de -4591,294 kcal mol⁻¹, o que lhe confere maior estabilidade do que a estrutura cristalográfica. No entanto, este mínimo local ainda está com energia acima do valor encontrado na otimização. Desta forma, a partir das coordenadas atuais, foi realizada uma nova minimização de energia que conduziu à conformação original da primeira otimização (Figura 84).

Figura 84 – Modificação conformacional e energia correspondente para a estrutura teórica do composto SB-70: a) sobreposição das estruturas após alteração (cristalográfica em castanho, otimizada em azul); b) conformação e energia da estrutura teórica após modificação; c) conformação e energia da estrutura teórica após nova otimização.

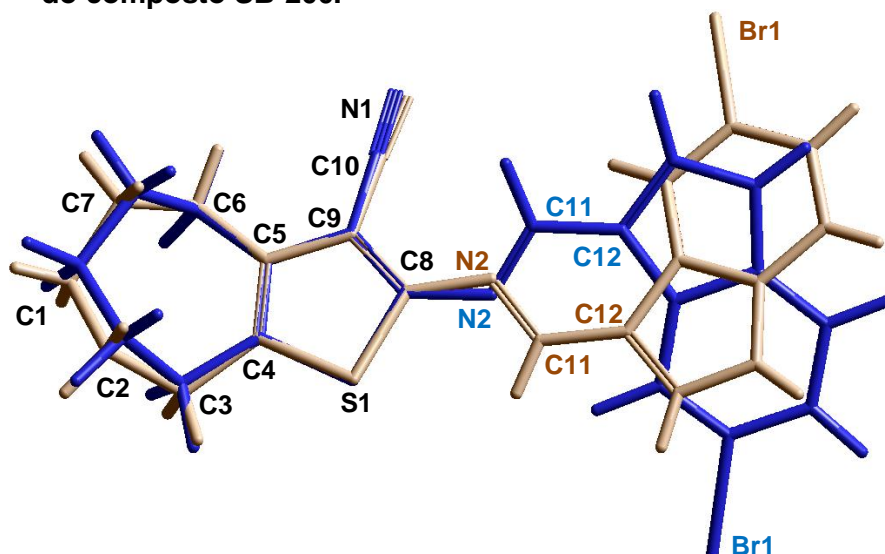


Fonte: Elaborado pela autora.

5.3.6 Geometrias Cristalográfica e Otimizada do Composto SB-200

A partir da otimização de geometria, foi obtida uma conformação para o derivado SB-200 com energia de $-4409,637 \text{ kcal mol}^{-1}$. A sobreposição das moléculas (cristalográfica e teórica) revela que a conformação de menor energia apresenta diferença quando comparada a estrutura cristalográfica [$E = -4226,270 \text{ kcal mol}^{-1}$]. O cálculo de RMSD forneceu valor de $2,169 \cdot 10^{-2}$ (Figura 85).

Figura 85 – Sobreposição das estruturas cristalográfica (castanho) e otimizada (azul) do composto SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

As distâncias de ligação obtidas para os átomos pertencentes à cadeia principal das duas estruturas são reportadas na Tabela 38. Observa-se nesta tabela que os valores apresentados são relativamente próximos.

Tabela 38* – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-200.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(10)	1,138(4)	1,158
C(9)	C(10)	1,429(3)	1,408
N(2)	C(8)	1,387(3)	1,397
N(2)	C(11)	1,286(3)	1,302
C(11)	C(12)	1,427(3)	1,443

*A tabela completa das distâncias de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

Os ângulos de ligação obtidos para as estruturas apresentaram valores semelhantes, no entanto, o ângulo [S(1) – C(8) – N(2)] se destacou na comparação por apresentar maior desvio (Tabela 39).

Tabela 39* – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-200.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(1)	C(10)	C(9)	177,9(3)	179,42
C(8)	C(9)	C(10)	120,45(19)	124,91
C(5)	C(9)	C(10)	125,1(2)	122,85
N(2)	C(8)	C(9)	124,15(19)	130,93
S(1)	C(8)	N(2)	126,07(15)	117,25
C(8)	N(2)	C(11)	119,69(18)	119,43
N(2)	C(11)	C(12)	122,89(19)	118,46
C(11)	C(12)	C(13)	123,98(19)	124,01
C(11)	C(12)	C(19)	129,54(19)	128,44

*A tabela completa dos ângulos de ligação pode ser consultada no apêndice deste trabalho.
Fonte: Elaborado pela autora.

A comparação entre os ângulos de torção das estruturas revelou que os valores apresentaram diferenças com relação aos átomos da cadeia principal, especialmente na região C(8) – N(2). Este, e mais ângulos podem ser consultados na Tabela 40.

Tabela 40* – Ângulos de torção em ($^{\circ}$), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-200.

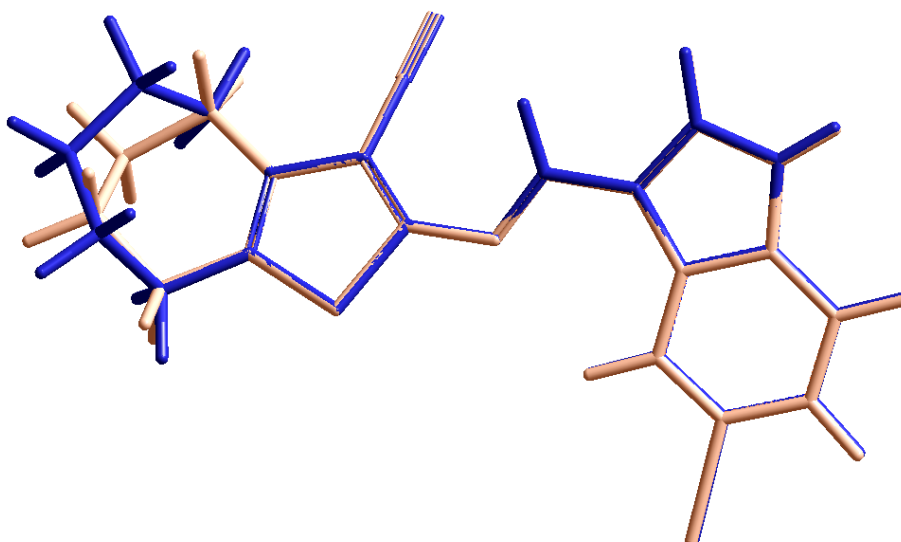
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(11)	N(2)	C(8)	S(1)	-13,7(3)	-149,96
C(11)	N(2)	C(8)	C(9)	168,7(2)	36,08
C(8)	N(2)	C(11)	C(12)	177,5(2)	-178,41
N(2)	C(11)	C(12)	C(13)	-168,8(2)	178,30
N(2)	C(11)	C(12)	C(19)	6,7(4)	-1,27

*A tabela completa dos ângulos de torção pode ser consultada no apêndice deste trabalho.

Fonte: Elaborado pela autora.

Como pode ser observado na Figura 86, o composto SB-200 apresenta conformação idêntica ao derivado SB-83, diferenciando apenas pelo posicionamento dos anéis cicloexano e cicloeptano.

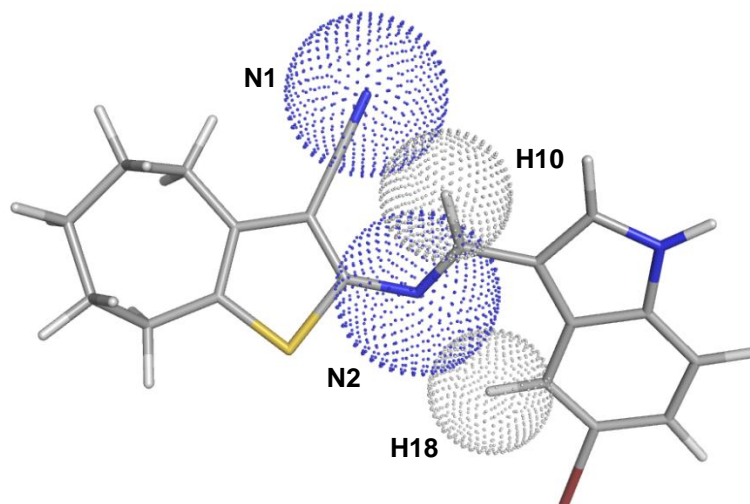
Figura 86 – Sobreposição das estruturas teóricas SB-83 (laranja) e SB-200 (azul).



Fonte: Elaborado pela autora.

Devido à semelhança entre as estruturas dos compostos SB-83 e SB-200, as interações intramoleculares existentes também são as mesmas (Figura 87). Havendo diferença pequena apenas no valor do ângulo [C(11) – H(11) ... N(1)], que para o composto SB-200 foi de $119,25^{\circ}$, enquanto que para o SB-83 foi de $120,61^{\circ}$. Os demais ângulos e distâncias foram idênticos: [C(11) – H(11) ... N(1) = 2,86 Å]; [C(17) – H(17) ... N(2) = 2,52 Å], [C(17) – H(17) ... N(2) = $110,63^{\circ}$].

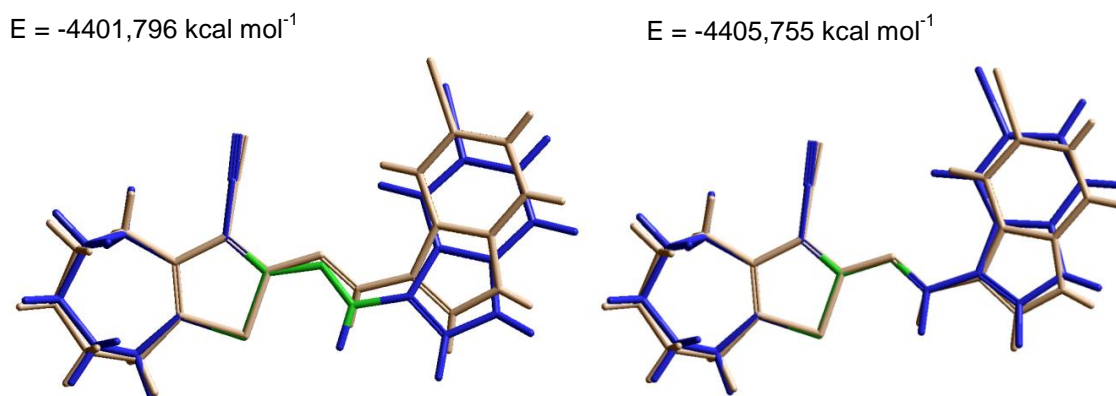
Figura 87 – Interações intramoleculares não convencionais de hidrogênio da estrutura otimizada do SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

Do mesmo modo que no composto SB-83, as maiores diferenças localizadas entre as estruturas teórica e cristalográfica do derivado SB-200 também foram o ângulo de torção [S(1) – C(8) – N(2) – C(10)] e o ângulo de ligação [S(1) – C(8) – N(2)]. Na busca por uma otimização geométrica que fornecesse conformação semelhante à estrutura cristalográfica e energia favorável, foram realizadas modificações na molécula otimizada do composto SB-200: o ângulo de torção [S(1) – C(8) – N(2) – C(10)] foi alterado para $-13,0^\circ$, e o ângulo de ligação [S(1) – C(8) – N(2)] para 127° . As geometrias geradas e suas respectivas energias são mostradas na Figura 88.

Figura 88 – Modificações conformacionais e energias correspondentes para a estrutura teórica do composto SB-200: cristalográfica em castanho, otimizada em azul.



Fonte: Elaborado pela autora.

As novas geometrias apresentarem maior estabilidade energética com relação à estrutura cristalográfica. No entanto, tais energias ainda são altas comparando com aquela obtida por minimização [-4409,637 kcal mol⁻¹]. De posse das novas coordenadas, outra otimização foi realizada para tentar localizar um mínimo com melhor energia. Porém a geometria obtida foi novamente a de [-4409,637 kcal mol⁻¹].

5.4 Estudos de QSAR/QSPR das Estruturas Cristalográficas e Otimizadas

As propriedades estudadas neste trabalho representam considerável importância para a investigação teórica de compostos. É imprescindível que os cálculos químico-quânticos, realizados a partir das coordenadas de um composto, apresentem resultados confiáveis. Pois, os descritores de uma molécula estão diretamente relacionados com a estrutura tridimensional da mesma (QSPR), e ainda sim, com a reatividade e/ou atividade biológica (QSAR).

Os descritores QSAR/QSPR que foram selecionados para a realização dos cálculos químico-quânticos (Tabelas 3 e 4), foram utilizados para uma análise comparativa das duas conformações. Uma análise populacional de Mulliken foi realizada, e também foram plotados, a densidade eletrônica (DE) e o potencial eletrostático (MEP) das estruturas.

A análise dos parâmetros de QSAR calculados para os compostos em estudo, mostrou que os valores obtidos através da otimização de energia apresentam considerável semelhança com os resultados gerados a partir das coordenadas cristalográficas (Tabelas 41-52).

Tabela 41 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo. (continua)

Compostos	Coordenadas	EHID (kcal mol ⁻¹)	Log P	RM (Å ³)	POL (Å ³)
SB-33	<i>Cristalográfica</i>	-5,524	3,229	82,225	30,896
	<i>Otimizada</i>	-5,560	3,229	82,225	30,896
SB-39	<i>Cristalográfica(1)</i>	-5,219	3,899	89,644	33,429
	<i>Cristalográfica(2)</i>	-5,196	3,899	89,644	33,429
	<i>Cristalográfica(3)</i>	-5,223	3,899	89,644	33,429
	<i>Cristalográfica(4)</i>	-5,225	3,899	89,644	33,429
	<i>Otimizada</i>	-5,221	3,899	89,644	33,429

Tabela 41 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo. (conclusão)

Compostos	Coordenadas	EHID (kcal mol ⁻¹)	Log P	RM (Å ³)	POL (Å ³)
SB-83	<i>Cristalográfica(1)</i>	-7,525	2,416	100,270	37,484
	<i>Cristalográfica(2)</i>	-7,496	2,416	100,270	37,484
	<i>Otimizada</i>	-8,065	2,416	100,270	37,484
SB-46	<i>Cristalográfica</i>	-4,954	4,295	94,245	35,264
	<i>Otimizada</i>	-4,946	4,295	94,245	35,264
SB-70	<i>Cristalográfica</i>	-5,947	3,593	97,834	36,945
	<i>Otimizada</i>	-5,937	3,593	97,834	36,945
SB-200	<i>Cristalográfica</i>	-7,444	2,812	104,871	39,319
	<i>Otimizada</i>	-7,795	2,812	104,871	39,319

Fonte: Elaborado pela autora.

Através da Tabela 41, é possível observar que a energia de hidratação das conformações cristalográficas e otimizadas apresenta valores semelhantes, denotando que os cálculos teóricos, para os compostos em estudo, predizem coerentemente o comportamento destas moléculas na presença de água. Ao comparar os valores de todas as estruturas, é possível observar que os compostos SB-83 e SB-200 se destacaram por apresentarem as menores energias, e conseqüentemente melhor interação com água.

Na comparação entre estruturas teóricas e cristalográficas, foi verificado que os resultados obtidos para log P, refratividade molar e polarizabilidade, descreveram muito bem o comportamento das estruturas teóricas com relação a solubilidade e a reatividade. Pois os valores de tais propriedades foram os mesmos para as estruturas comparadas.

Os valores para o log P indicam que as moléculas SB-83 e SB-200 apresentam melhor solubilidade em fase aquosa do que os demais compostos. Foi observado que o fato do SB-200 ter um carbono a mais em sua estrutura, faz com que o valor de log P seja maior do que para o derivado SB-83. Com relação aos outros derivados, foi observado que a medida que o número de carbonos aumenta no anel cíclico lateral, aumenta também a lipofilicidade dos mesmos. No entanto, ao observar os derivados pertencentes às mesmas séries, percebe-se que a presença do substituinte exerce forte influência. Como é o caso dos compostos SB-46 e SB-70, pois a presença do grupo etoxila no anel aromático confere mais solubilidade aquosa do que um átomo de bromo.

A RM depende da estrutura do composto químico, pois o seu valor está relacionado com a conformação tridimensional da estrutura molecular. A partir da refratividade é possível prever se o composto irá apresentar maior ou menor efeito estérico numa interação fármaco-receptor. Dentre todos os compostos estudados, os derivados SB-83 e SB-200 mostraram ser os mais efetivos.

Já a polarizabilidade, que representa a facilidade com que uma nuvem eletrônica se deforma em um campo elétrico, foi obtida de modo a revelar que SB-83 e SB-200 se destacaram por terem os mais altos valores. Em contra partida, o composto SB-33 mostrou ser o que menos sofre deformação de sua nuvem eletrônica. É interessante mencionar que o cálculo desta propriedade mostrou que as estruturas teóricas terão a mesma tendência que a cristalográfica em unir-se com outras moléculas.

Os parâmetros estéricos (massa molecular, volume molecular e área superficial) foram calculados, e seus valores são mostrados na Tabela 42. O volume e a área apresentaram pequena diferença quando comparados entre as conformações. Tal fato pode ser atribuído a diferença existente nos ângulos de torção localizados na cadeia principal das estruturas.

Tabela 42 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo. (continua)

Compostos	Coordenadas	M_(u)	V (Å³)	A (Å²)
SB-33	<i>Cristalográfica</i>	286,779	788,930	439,351
	<i>Otimizada</i>	286,779	807,338	428,314
SB-39	<i>Cristalográfica(1)</i>	345,257	839,012	462,269
	<i>Cristalográfica(2)</i>	345,257	843,459	464,428
	<i>Cristalográfica(3)</i>	345,257	836,026	460,731
	<i>Cristalográfica(4)</i>	345,257	839,858	462,715
	<i>Otimizada</i>	345,257	868,222	452,790
	<i>Cristalográfica(1)</i>	384,293	902,134	454,652
SB-83	<i>Cristalográfica(2)</i>	384,293	906,276	459,146
	<i>Otimizada</i>	384,293	947,163	466,466
	<i>Cristalográfica</i>	359,283	883,585	481,826
SB-46	<i>Otimizada</i>	359,283	908,588	464,728
	<i>Cristalográfica</i>	324,441	943,408	530,946
SB-70	<i>Otimizada</i>	324,441	976,538	510,395

Tabela 42 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo. (conclusão)

Compostos	Coordenadas	M _(u)	V (Å ³)	A (Å ²)
SB-200	<i>Cristalográfica</i>	398,320	956,858	486,211
	<i>Otimizada</i>	398,320	985,697	478,549

Fonte: Elaborado pela autora.

A estrutura eletrônica do sistema foi calculada, e os resultados das energias (total e de ligação), foram analisados para as geometrias. Os valores destas energias mostram que as estruturas teóricas apresentaram maior estabilidade do que as cristalográficas, uma vez que, a geometria ótima no vácuo apresentou menores valores de energias. Também são reportados na Tabela 43, os resultados obtidos para a energia atômica isolada (que nas duas conformações apresentaram os mesmos valores).

Tabela 43 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.

Composto	Coordenadas	ET (kcal mol ⁻¹)	EL (kcal mol ⁻¹)	EA Isolada (kcal mol ⁻¹)
SB-33	<i>Cristalográfica</i>	-69595,139	-3234,596	-66360,543
	<i>Otimizada</i>	-69724,321	-3363,777	-66360,543
SB-39	<i>Cristalográfica(1)</i>	-72465,646	-3419,994	-69045,652
	<i>Cristalográfica(2)</i>	-72477,888	-3432,237	-69045,652
	<i>Cristalográfica(3)</i>	-72391,847	-3346,196	-69045,652
	<i>Cristalográfica(4)</i>	-72506,936	-3461,285	-69045,652
	<i>Otimizada</i>	-72683,096	-3637,445	-69045,652
	SB-83	<i>Cristalográfica(1)</i>	-83346,070	-3858,790
<i>Cristalográfica(2)</i>		-83370,536	-3883,255	-79487,280
<i>Otimizada</i>		-83619,842	-4132,562	-79487,280
SB-46	<i>Cristalográfica</i>	-76061,126	-3745,685	-72315,441
	<i>Otimizada</i>	-76229,973	-3914,533	-72315,441
SB-70	<i>Cristalográfica</i>	-82472,727	-4381,382	-78091,345
	<i>Otimizada</i>	-82690,068	-4598,723	-78091,345
SB-200	<i>Cristalográfica</i>	-86983,339	-4226,270	-82757,070
	<i>Otimizada</i>	-87166,707	-4409,637	-82757,070

Fonte: Elaborado pela autora.

As energias eletrônica e nuclear apresentaram valores semelhantes quando comparadas entre as estruturas no estado sólido e na fase gás. O composto SB-39,

que apresentou mais de uma conformação cristalográfica, mostrou semelhança entre a estrutura teórica e a conformação 2.

O momento dipolar (em Debye), computado para as conformações, apresentou valores discrepantes entre si. Tal fato denota um deslocamento de cargas diferenciado para as duas geometrias (cristalográfica e otimizada). Vale mencionar que apesar dos valores diferentes entre as conformações, os mesmos se assemelham em termos proporcionais quando comparado entre os compostos. Tanto nas estruturas cristalográficas quanto nas otimizadas, observou-se que o maior deslocamento aponta para o composto SB-200, seguido pelo SB-83.

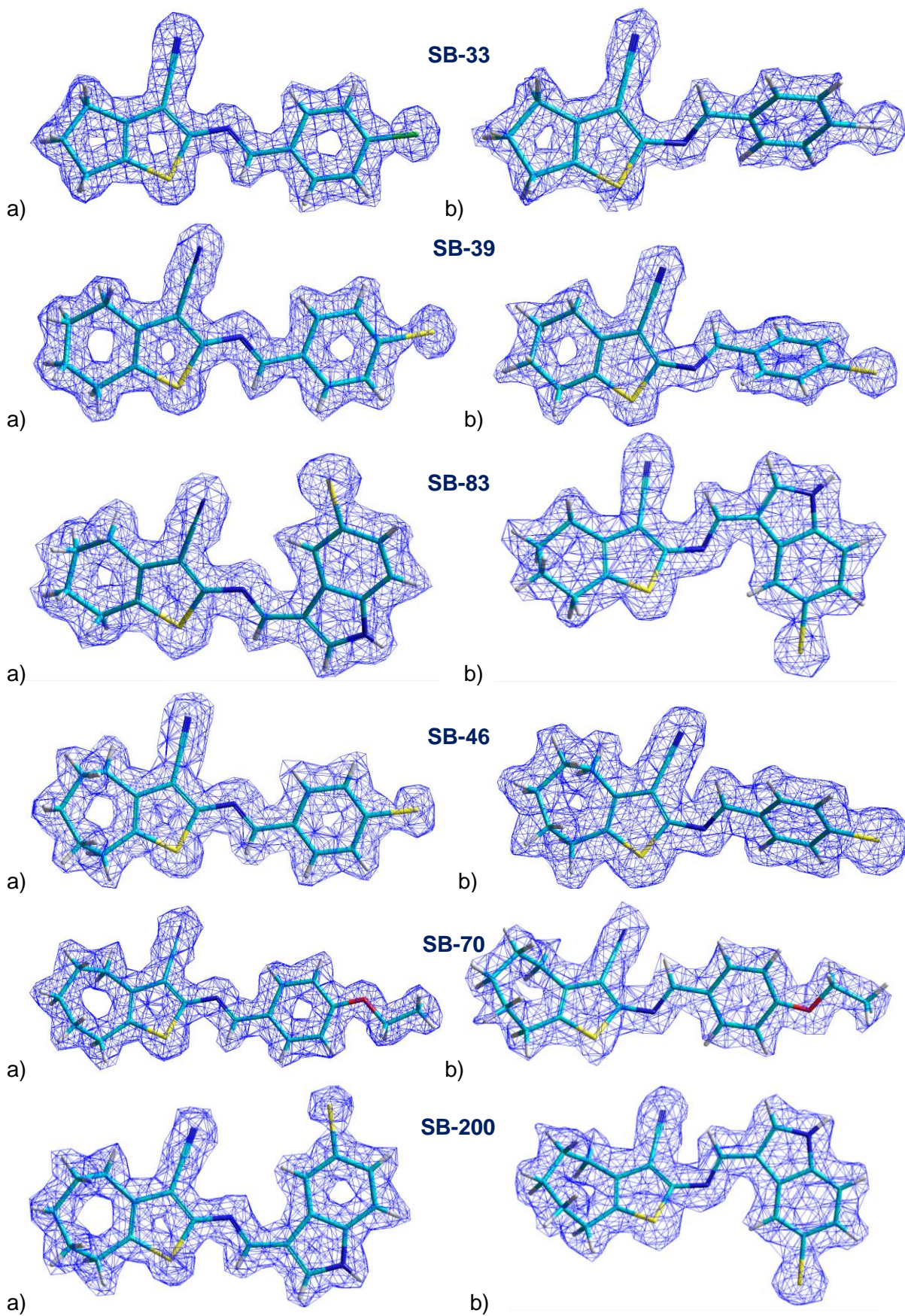
Tabela 44 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.

Compostos	Coordenadas	EE (kcal mol ⁻¹)	EN (kcal mol ⁻¹)	MD (Debye)
SB-33	<i>Cristalográfica</i>	-420729,274	351134,135	5,168
	<i>Otimizada</i>	-420575,491	350851,170	3,419
SB-39	<i>Cristalográfica(1)</i>	-462174,398	389708,752	5,046
	<i>Cristalográfica(2)</i>	-461351,148	388873,259	5,094
	<i>Cristalográfica(3)</i>	-462971,876	390580,029	4,803
	<i>Cristalográfica(4)</i>	-461835,308	389328,371	4,829
	<i>Otimizada</i>	-461087,001	388403,904	3,206
	<i>Cristalográfica(1)</i>	-580413,874	497067,804	6,467
SB-83	<i>Cristalográfica(2)</i>	-579018,723	495648,187	6,367
	<i>Otimizada</i>	-573420,714	489800,872	3,061
	<i>Cristalográfica</i>	-505626,829	429565,703	4,874
SB-46	<i>Otimizada</i>	-505877,703	429647,730	3,348
	<i>Cristalográfica</i>	-588755,717	506282,989	5,612
SB-70	<i>Otimizada</i>	-588837,075	506147,006	2,399
	<i>Cristalográfica</i>	-622420,042	535436,702	7,011
SB-200	<i>Otimizada</i>	-620869,620	533702,914	3,164

Fonte: Elaborado pela autora.

A partir dos valores da distribuição de carga das moléculas, foi realizada uma análise populacional de Mulliken para obter a densidade eletrônica (DE) das estruturas cristalográficas e teóricas (Figura 89).

Figura 89 – Representação wire mesh da densidade eletrônica das estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.



Fonte: Elaborado pela autora.

É possível observar através do plot da densidade eletrônica que as estruturas (cristalográficas e otimizadas) dos compostos não apresentaram diferenças consideráveis na distribuição de suas cargas parciais, com exceção do átomo de enxofre. Tal fato pode ser melhor visualizado através das Tabelas 45-50, bem como pelas Figuras 89 e 90, que mostram os valores das cargas de Mulliken para cada átomo.

Observa-se na Tabela 45, que os heteroátomos Cl(1), N(1) e N(2) das duas conformações apresentaram cargas parciais negativas. Uma pequena diferença foi identificada na distribuição das cargas dos átomos de nitrogênio, provavelmente pela torção distinta que as duas conformações apresentam na região C(8) – N(1). O átomo N(2) da estrutura teórica realiza ligação de hidrogênio com H(7), desta forma, sua carga torna-se mais negativa. O átomo H(7) por sua vez, está mais positivo nesta conformação (teórica), pois realiza ligação de hidrogênio com S(1) na proposta cristalográfica. Vale lembrar que nitrogênio é mais eletronegativo do que enxofre.

Tabela 45 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-33.

Átomos SB-33	Cargas de Mulliken		Átomos SB-33	Cargas de Mulliken	
	Cristalográfica	Teórica		Cristalográfica	Teórica
S(1)	0,372	0,607	C(12)	0,052	0,047
Cl(1)	-0,117	-0,115	C(13)	-0,018	-0,020
N(1)	-0,232	-0,252	C(14)	-0,127	-0,122
N(2)	-0,145	-0,161	C(15)	-0,046	-0,078
C(1)	0,068	0,056	H(2)	0,115	0,136
C(2)	-0,110	-0,124	H(3)	0,097	0,116
C(3)	-0,046	-0,061	H(5)	0,115	0,135
C(4)	-0,085	-0,086	H(6)	0,118	0,137
C(5)	-0,006	-0,030	H(7)	0,063	0,104
C(6)	-0,113	-0,124	H(13)A	0,068	0,068
C(7)	0,117	-0,252	H(13)B	0,069	0,069
C(8)	-0,159	-0,201	H(14)A	0,067	0,067
C(9)	-0,306	-0,425	H(14)B	0,065	0,067
C(10)	-0,062	-0,014	H(15)A	0,074	0,081
C(11)	0,037	-0,058	H(15)B	0,073	0,080

Fonte: Elaborado pela autora.

O composto SB-39 apresentou quatro possíveis conformações cristalográficas, observa-se na Tabela 46 que a diferença na posição dos carbonos

C(2) e C(3) afetou diretamente a distribuição das cargas dos átomos adjacentes (C(1) e C(4)). Com relação ao hidrogênio H(10), novamente a presença de um átomo de nitrogênio ao invés de enxofre corroborou para uma carga diferenciada entre as conformações.

Tabela 46 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-39.

(continua)

Átomos SB-39	Cargas de Mulliken				Teórica
	Cristalográfica (1)	Cristalográfica (2)	Cristalográfica (3)	Cristalográfica (4)	
S(1)	0,311	0,304	0,31	0,316	0,538
Br(1)	-0,036	-0,036	-0,036	-0,036	-0,072
N(1)	-0,152	-0,151	-0,15	-0,149	-0,163
N(2)	-0,241	-0,241	-0,242	-0,242	-0,25
C(1)	-0,112	-0,068	-0,079	-0,05	-0,087
*C(2)	-0,11	-----	-0,114	-----	-0,115
*C(3)	-0,143	-----	-----	-0,128	-0,12
C(4)	-0,028	-0,077	-0,047	-0,013	-0,035
C(5)	-0,259	-0,249	-0,261	-0,264	-0,372
C(6)	-0,028	-0,041	-0,039	-0,04	0,002
C(7)	0,01	0,015	0,012	0,014	-0,081
C(8)	-0,137	-0,137	-0,135	-0,136	-0,178
C(9)	0,052	0,052	0,051	0,051	0,047
C(10)	0,125	0,125	0,126	0,127	0,111
C(11)	-0,079	-0,078	-0,08	-0,08	-0,081
C(12)	-0,02	-0,02	-0,019	-0,019	-0,037
C(13)	-0,092	-0,092	-0,092	-0,092	-0,115
C(14)	-0,029	-0,029	-0,028	-0,028	-0,003
C(15)	-0,09	-0,09	-0,09	-0,09	-0,115
C(16)	-0,055	-0,055	-0,054	-0,054	-0,037
*C(2)A	-----	-0,116	-----	-0,107	-----
*C(3)A	-----	-0,114	-0,09	-----	-----
H(1)A	0,067	0,071	0,07	0,073	0,068
H(1)B	0,105	0,068	0,106	0,072	0,081
*H(2)A	0,055	-----	0,06	-----	0,064
*H(2)A1	-----	0,046	-----	0,06	-----
*H(2)A2	-----	0,106	-----	0,061	-----

Tabela 46 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-39.

(conclusão)

Átomos SB-39	Cargas de Mulliken				Teórica
	Cristalográfica (1)	Cristalográfica (2)	Cristalográfica (3)	Cristalográfica (4)	
*H(2)B	0,099	-----	0,055	-----	0,068
*H(3)A	0,055	-----	-----	0,059	0,071
*H(3)A1	-----	0,11	0,059	-----	-----
*H(3)A2	-----	0,047	0,095	-----	-----
*H(3)B	0,104	-----	-----	0,061	0,064
H(4)A	0,064	0,055	0,059	0,068	0,07
H(4)B	0,064	0,094	0,095	0,065	0,067
H(10)	0,064	0,065	0,064	0,064	0,104
H(12)	0,116	0,116	0,116	0,116	0,135
H(13)	0,113	0,113	0,114	0,114	0,135
H(15)	0,111	0,111	0,111	0,111	0,134
H(16)	0,097	0,097	0,097	0,096	0,116

Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação ao composto SB-83, foram analisadas as cargas das duas conformações cristalográficas (Conf. 1 e Conf. 2), bem como da molécula otimizada. Com isso, ao comparar a proposta teórica com as demais geometrias, foi observado que as maiores diferenças de deslocamento se encontram nos átomos S(1), N(3), C(5) e H(1N3). Pois, mesmo apresentando sinais semelhantes, houve um deslocamento maior para os átomos da estrutura teórica.

Como o derivado SB-83 apresentou duas possibilidades estruturais para sua molécula cristalográfica, observou-se que a variação na posição do átomo de carbono (3) influenciou diretamente no deslocamento de cargas dos átomos C(2) e C(4), que na conformação 2 apresentaram cargas mais negativas. Já o próprio carbono de número 3, na conformação 2, perde um pouco seu grau negativo quando comparado as demais estruturas.

Tabela 47 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-83.

(continua)

Átomos SB-83	Cargas de Mulliken		
	Cristalográfica (1)	Cristalográfica (2)	Teórica
S(1)	0,31	0,309	0,522
Br(1)	-0,034	-0,034	-0,086
N(1)	-0,153	-0,154	-0,177
N(2)	-0,264	-0,262	-0,271
N(3)	-0,163	-0,164	-0,264
C(1)	-0,04	-0,04	-0,086
C(2)	-0,113	-0,175	-0,115
*C(3)	-0,131	-----	-----
*C(3)A	-----	-0,056	-0,12
C(4)	-0,003	-0,084	-0,033
C(5)	-0,283	-0,257	-0,374
C(6)	-0,035	-0,044	0,007
C(7)	-0,002	0,002	-0,102
C(8)	-0,122	-0,126	-0,155
C(9)	0,054	0,054	0,056
C(10)	0,177	0,174	0,163
C(11)	-0,169	-0,168	-0,178
C(12)	0,006	0,005	0,03
C(13)	0,016	0,017	0,035
C(14)	-0,126	-0,126	-0,136
C(15)	-0,037	-0,037	-0,062
C(16)	-0,099	-0,099	-0,067
C(17)	0,014	0,015	-0,022
C(18)	-0,036	-0,036	-0,027
H(1)N3	0,204	0,204	0,266
H(1)A	0,071	0,072	0,08
H(1)B	0,072	0,067	0,078
*H(3)A1	-----	0,06	0,063
H(2)A	0,056	0,052	0,063
H(2)B	0,061	0,1	0,069
*H(3)A2	-----	0,059	0,069
*H(3)A	0,058	-----	-----
*H(3)B	0,058	-----	-----

Tabela 47 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-83.

(conclusão)

Átomos SB-83	Cargas de Mulliken		
	Cristalográfica (1)	Cristalográfica (2)	Teórica
H(4)A	0,065	0,094	0,07
H(4)B	0,067	0,061	0,065
H(10)	0,057	0,057	0,092
H(12)	0,123	0,123	0,144
H(14)	0,103	0,103	0,118
H(15)	0,104	0,104	0,127
H(17)	0,13	0,13	0,158

Fonte: Elaborado pela autora.

A partir da Tabela 48 observa-se que, as maiores diferenças de deslocamento de cargas do composto SB-46 são localizadas no enxofre e nos átomos adjacentes. Provavelmente em decorrência da torção existente na região C(8) – N(2), que além de direcionar a ligação de hidrogênio para o heteroátomo N(1), interfere na transição de elétrons do anel tiofênico.

Tabela 48 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-46.

(continua)

Átomos SB-46	Cargas de Mulliken		Átomos SB-46	Cargas de Mulliken	
	Cristalográfica	Teórica		Cristalográfica	Teórica
S(1)	0,327	0,537	C(15)	-0,028	-0,003
Br(1)	-0,037	-0,072	C(16)	-0,088	-0,109
N(1)	-0,15	-0,164	C(17)	-0,057	-0,07
N(2)	-0,237	-0,249	H(1)A	0,06	0,058
C(1)	-0,114	-0,118	H(1)B	0,059	0,065
C(2)	-0,114	-0,118	H(2)A	0,066	0,071
C(3)	-0,03	-0,037	H(2)B	0,062	0,059
C(4)	-0,268	-0,368	H(3)A	0,061	0,061
C(5)	-0,04	0,004	H(3)B	0,07	0,076
C(6)	-0,059	-0,087	H(6)A	0,071	0,08
C(7)	-0,111	-0,113	H(6)B	0,07	0,076
C(8)	-0,144	-0,183	H(7)A	0,066	0,071
C(9)	0,013	-0,08	H(7)B	0,063	0,061

Tabela 48 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-46.

(conclusão)

Átomos SB-46	Cargas de Mulliken		Átomos SB-46	Cargas de Mulliken	
	Cristalográfica	Teórica		Cristalográfica	Teórica
C(10)	0,052	0,048	H(11)	0,064	0,104
C(11)	0,122	0,111	H(13)	0,115	0,135
C(12)	-0,078	-0,081	H(14)	0,114	0,135
C(13)	-0,018	-0,038	H(16)	0,111	0,134
C(14)	-0,091	-0,115	H(17)	0,097	0,116

Fonte: Elaborado pela autora.

As cargas obtidas para as estruturas do composto SB-70 são reportadas na Tabela 49, através dela é possível observar que a diferença na distribuição de cargas acontece de forma semelhante às conformações do derivado SB-46.

Tabela 49 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-70.

(continua)

Átomos SB-70	Cargas de Mulliken		Átomos SB-70	Cargas de Mulliken	
	Cristalográfica	Teórica		Cristalográfica	Teórica
S(1)	0,335	0,52	C(19)	-0,174	-0,193
O(1)	-0,245	-0,237	H(1)A	0,059	0,064
N(1)	-0,157	-0,172	H(1)B	0,059	0,057
N(2)	-0,254	-0,269	H(2)A	0,066	0,071
C(1)	-0,113	-0,117	H(2)B	0,061	0,058
C(2)	-0,114	-0,118	H(3)A	0,06	0,06
C(3)	-0,029	-0,035	H(3)B	0,07	0,075
C(4)	-0,28	-0,37	H(6)A	0,07	0,08
C(5)	-0,033	0,008	H(6)B	0,07	0,076
C(6)	-0,06	-0,088	H(7)A	0,066	0,071
C(7)	-0,111	-0,112	H(7)B	0,062	0,06
C(8)	-0,137	-0,162	H(11)	0,058	0,095
C(9)	-0,004	-0,095	H(13)	0,109	0,13
C(10)	0,058	0,053	H(14)	0,118	0,136
C(11)	0,146	0,137	H(16)	0,11	0,126
C(12)	-0,159	-0,159	H(17)	0,086	0,105
C(13)	0,045	0,021	H(18)A	0,048	0,058
C(14)	-0,183	-0,199	H(18)B	0,048	0,057

Tabela 49 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-70.

(conclusão)

Átomos SB-70	Cargas de Mulliken		Átomos SB-70	Cargas de Mulliken	
	Cristalográfica	Teórica		Cristalográfica	Teórica
C(15)	0,188	0,182	H(19)A	0,067	0,069
C(16)	-0,241	-0,248	H(19)B	0,073	0,078
C(17)	0,022	0,003	H(19)C	0,073	0,078
C(18)	0,069	0,046			

Fonte: Elaborado pela autora.

A comparação entre as cargas das conformações (cristalográfica e otimizada) do composto SB-200 revela semelhança com os compostos SB-46 e SB-70. Vale acrescentar que o átomo N(3) apresenta maior expressividade de sua carga negativa na conformação teórica (Tabela 50).

Tabela 50 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-200.

(continua)

Átomos SB-200	Cargas de Mulliken		Átomos SB-200	Cargas de Mulliken	
	Cristalográfica	Teórica		Cristalográfica	Teórica
S(1)	0,321	0,522	C(16)	-0,039	-0,062
Br(1)	-0,04	-0,086	C(17)	-0,091	-0,067
N(1)	-0,153	-0,177	C(18)	0,008	-0,022
N(2)	-0,252	-0,27	C(19)	-0,027	-0,027
N(3)	-0,2	-0,264	H(1)N3	0,234	0,266
C(1)	-0,113	-0,117	H(1)A	0,059	0,057
C(2)	-0,115	-0,118	H(1)B	0,06	0,064
C(3)	-0,027	-0,035	H(2)A	0,061	0,058
C(4)	-0,281	-0,371	H(2)B	0,066	0,071
C(5)	-0,023	0,009	H(3)A	0,059	0,06
C(6)	-0,06	-0,088	H(3)B	0,067	0,075
C(7)	-0,113	-0,112	H(6)A	0,07	0,08
C(8)	-0,137	-0,16	H(6)B	0,07	0,075
C(9)	-0,012	-0,1	H(7)A	0,063	0,059
C(10)	0,055	0,057	H(7)B	0,067	0,071
C(11)	0,168	0,163	H(11)	0,057	0,092
C(12)	-0,172	-0,177	H(13)	0,121	0,144
C(13)	0,019	0,03	H(15)	0,102	0,118

Tabela 50 – Distribuição das cargas de Mulliken para as estruturas (cristalográfica e otimizada) do composto SB-200.

(conclusão)

Átomos SB-200	Cargas de Mulliken		Átomos SB-200	Cargas de Mulliken	
	Cristalográfica	Teórica		Cristalográfica	Teórica
C(14)	0,018	0,035	H(16)	0,105	0,127
C(15)	-0,123	-0,136	H(18)	0,128	0,158

Fonte: Elaborado pela autora.

As Figuras 90 e 91 mostram os histogramas com a distribuição de cargas de todas as estruturas. Através destes gráficos, é possível observar os átomos de cargas positivas e os que apresentam cargas negativas, bem como, analisar a semelhança entre os valores obtidos para as conformações (cristalográficas e otimizadas).

Os histogramas revelam, também, as variações nos deslocamentos de cargas das moléculas, devido as alterações dos anéis cíclicos laterais e dos aldeídos aromáticos. Ao comparar as cargas apresentadas pelas estruturas, observa-se que os átomos do grupo $C\equiv N$ e os da cadeia principal não sofrem influencia na distribuição de suas cargas parciais. Já o átomo de enxofre torna-se mais desprotegido de elétrons quando o anel tiofênico está conjugado a um ciclopentano.

Com relação aos átomos pertencentes aos anéis que definem as séries, foi observado que o deslocamento das cargas dos átomos C(13), C(14) e C(15) do composto SB-33 é peculiar. Já os átomos dos anéis cicloexano dos compostos SB-39 e SB-83 [C(1), C(2), C(3) e C(4)] apresentaram distribuição semelhante em suas cargas. Da mesma forma ocorre com os compostos pertencentes à série cicloeptila, os átomos C(1), C(2), C(3), C(6) e C(7) dos derivados SB-46, SB-70 e SB-200 mostraram similaridade nos valores de suas cargas, sendo que, os carbonos mais afastados do anel tiofênico [C(1), C(2) e C(7)] possuem maior densidade eletrônica.

Ao comparar o comportamento dos carbonos pertencentes aos anéis aromáticos dos compostos, foi possível observar que a presença de um átomo de cloro ligado ao anel (SB-33) provoca no átomo adjacente um deslocamento de carga maior do que um átomo de bromo (SB-39 e SB-46). Já no composto SB-70, que tem um átomo de oxigênio ligado ao anel aromático, foi observado que o carbono vizinho está mais desprotegido de elétrons, ficando com carga de aproximadamente 2,0.

Figura 90 – Distribuição da carga atômica para as duas conformações dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83.

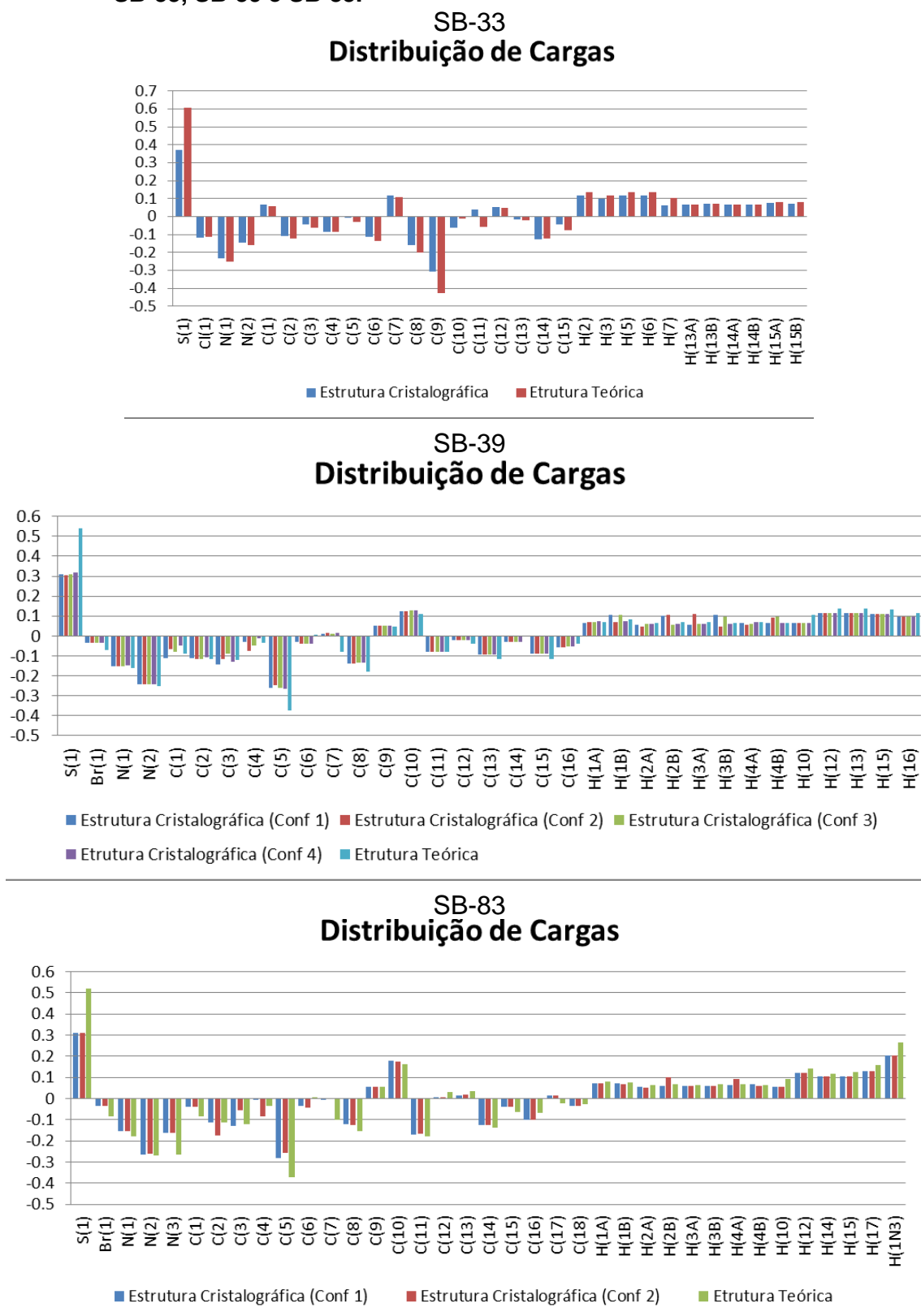
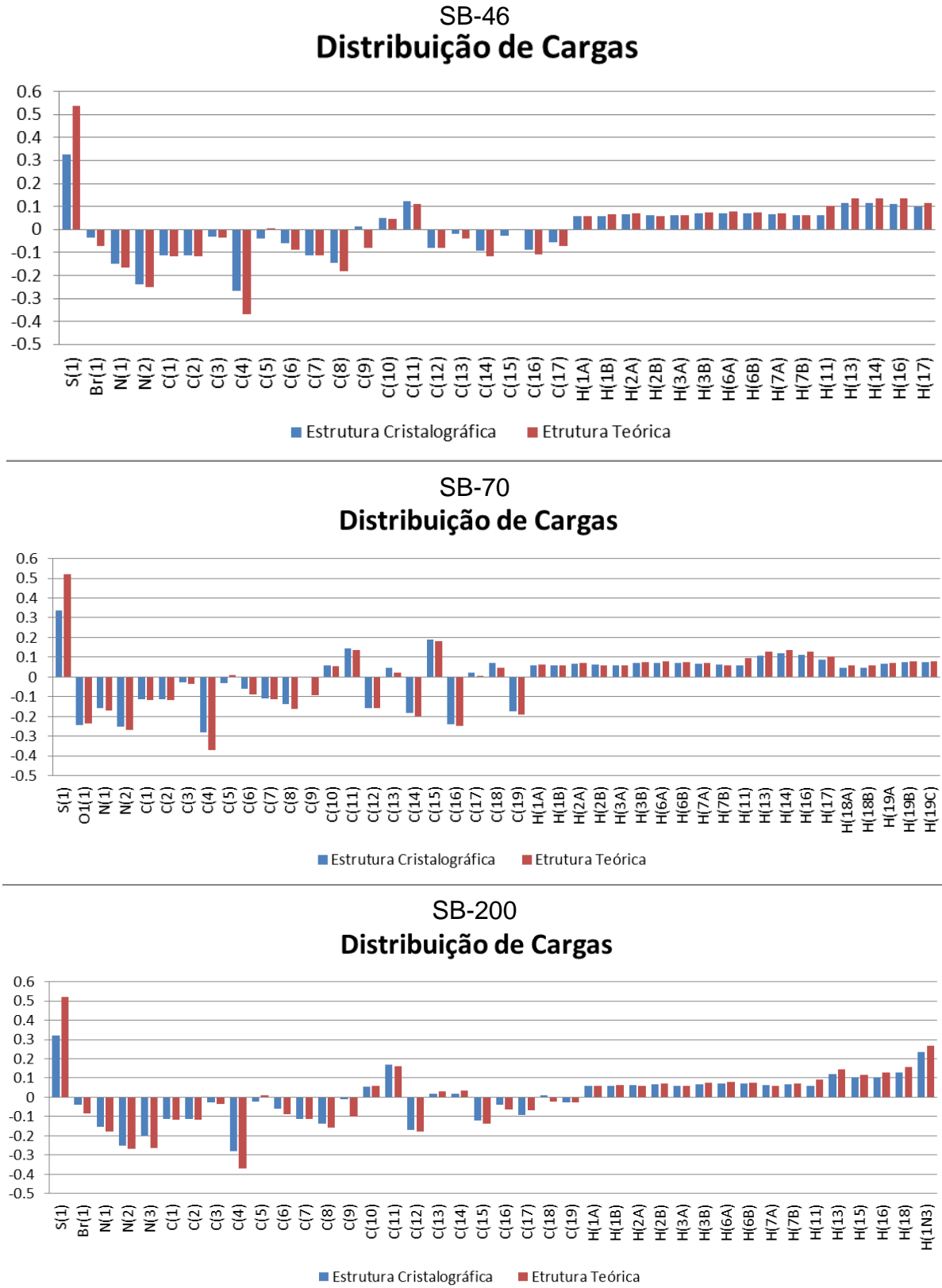


Figura 91 – Distribuição da carga atômica para as duas conformações dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

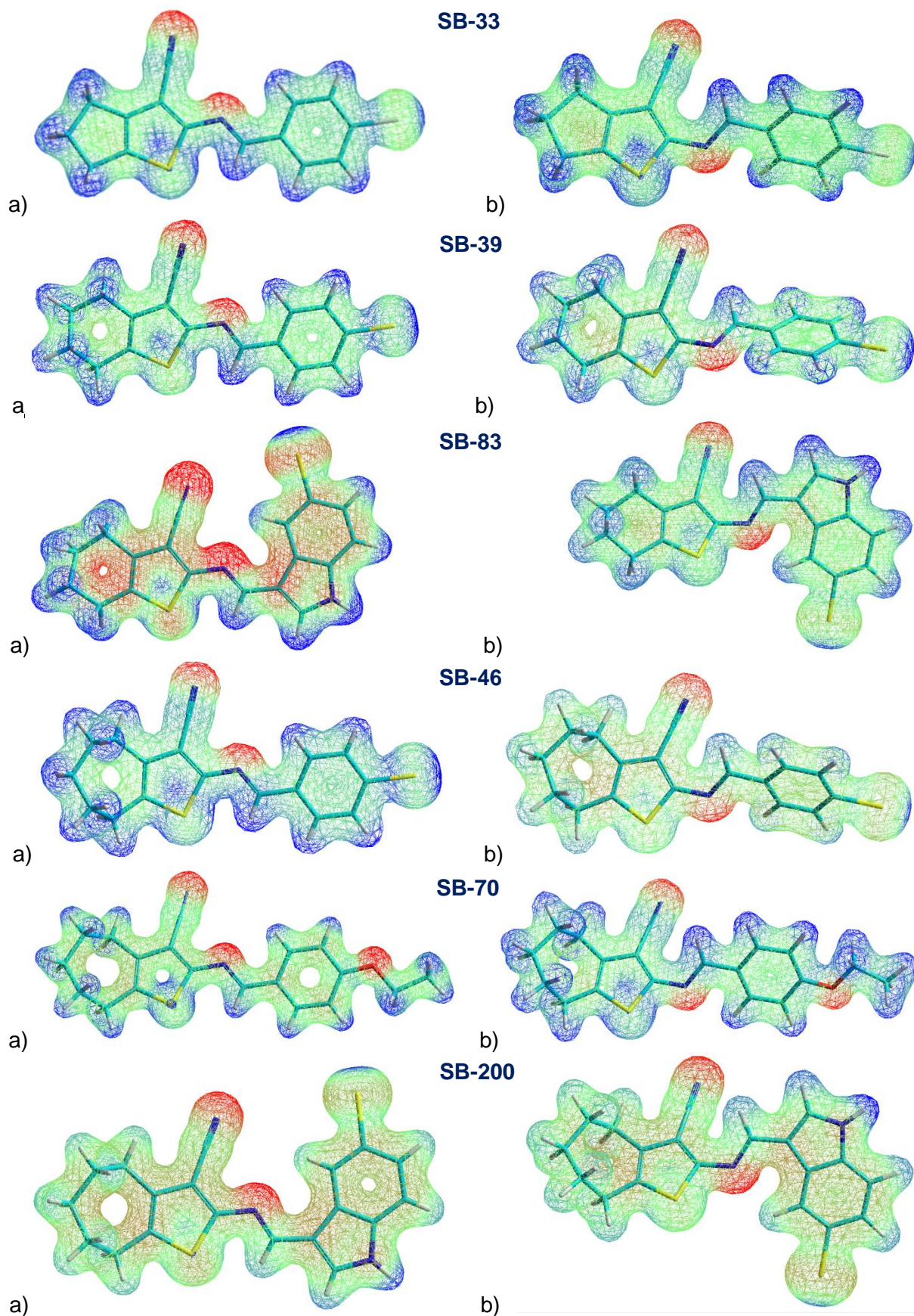
A partir das distribuições de cargas, calculadas sobre os átomos, foram gerados os mapas de potencial eletrostático para os compostos em estudo (Figura 92). Os cálculos de potencial eletrostático permitiram a busca dos possíveis sítios de reações das moléculas, tornando possível a localização das regiões que poderão sofrer ataques nucleofílicos e/ou eletrofílicos.

A superfície “elpot” do mapa do MEP (molecular electrostatic potential) na representação wire mesh (Figura 92) apresenta informações da reatividade das estruturas (cristalográfica e teórica) quando em possíveis reações com reagentes eletrofílicos ou nucleofílicos. As cores em vermelho do ESP (electrostatic potential surface) indicam regiões negativas, enquanto que as cores verdes denotam regiões ESP neutras, já as cores em azul estão indicando regiões do ESP positivas.

A análise dos mapas do potencial eletrostático para as moléculas, em conjunto com a averiguação das cargas calculadas, indica que os heteroátomos N(1) e N(2) de todas as estruturas, e o oxigênio do composto SB-70, estão mais propícios a um ataque eletrofílico. Foi observado também, que os átomos N(3) dos compostos SB-83 e SB-200 (nas duas conformações) apresentaram cargas negativas, mas não foram tão efetivos como sítios de reação.

Já um ataque nucleofílico ocorreria preferencialmente nos átomos C(7) do SB-33, C(10) dos derivados SB-39 e SB-83, e C(11) dos compostos SB-70 e SB-200. Esta preferência pode ser atribuída em consequência das ligações que os mesmos realizam com átomos de alta eletronegatividade, deixando-os assim, com seus núcleos desprotegidos de elétrons.

Figura 92 – Representação wire mesh do mapa de potencial eletrostático molecular (MEP) das estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.



Fonte: Elaborado pela autora.

Estes sítios reativos também podem ser identificados por uma análise baseada nos orbitais de fronteira HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). O estudo desses orbitais pode prever o comportamento de uma molécula com relação à formação de um complexo de transferência de cargas (CTC). Por exemplo, se o composto em estudo interagir com um receptor biológico doando um elétron, o gráfico do HOMO irá mostrar a região de onde sairá este elétron, e o valor de sua energia denotará o caráter elétron-doador. Já a região na qual a molécula receberá elétron, em caso de uma interação favorável, é representada através do plot do LUMO. Neste caso, o valor da energia apresentada por esta propriedade indicará o caráter elétron-receptor de uma molécula.

Os valores computados para as energias dos orbitais das conformações estudadas são mostrados na Tabela 51, nela é possível observar que o caráter elétron-doador e elétron-receptor das estruturas são semelhantes.

Tabela 51 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.

Composto	Coordenadas	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GAP (eV)
SB-33	<i>Cristalográfica</i>	-9,161	-1,367	7,794
	<i>Otimizada</i>	-8,869	-1,128	7,741
SB-39	<i>Cristalográfica(1)</i>	-9,021	-1,298	7,723
	<i>Cristalográfica(2)</i>	-9,016	-1,293	7,723
	<i>Cristalográfica(3)</i>	-9,055	-1,333	7,723
	<i>Cristalográfica(4)</i>	-9,088	-1,352	7,736
	<i>Otimizada</i>	-8,957	-1,087	7,870
	<i>Cristalográfica(1)</i>	-8,490	-1,092	7,398
SB-83	<i>Cristalográfica(2)</i>	-8,450	-1,055	7,395
	<i>Otimizada</i>	-8,461	-0,866	7,594
	<i>Cristalográfica</i>	-9,076	-1,326	7,750
SB-46	<i>Otimizada</i>	-8,976	-1,066	7,910
	<i>Cristalográfica</i>	-8,745	-1,093	7,652
SB-70	<i>Otimizada</i>	-8,621	-0,843	7,777
	<i>Cristalográfica</i>	-8,518	-1,030	7,488
SB-200	<i>Otimizada</i>	-8,467	-0,847	7,620

Fonte: Elaborado pela autora.

Exceto para o composto SB-83, as energias do HOMO das estruturas teóricas foram maiores do que as energias das conformações cristalográficas, isto revela que

a geometria otimizada dos compostos apresenta maior capacidade doadora de elétrons. Com relação às séries de compostos estudados, observou-se que o diferencial para a questão doadora de elétrons foi a presença dos aldeídos substituintes, pois, as maiores energias foram as dos derivados SB-83 e SB-200, seguidos do composto SB-70.

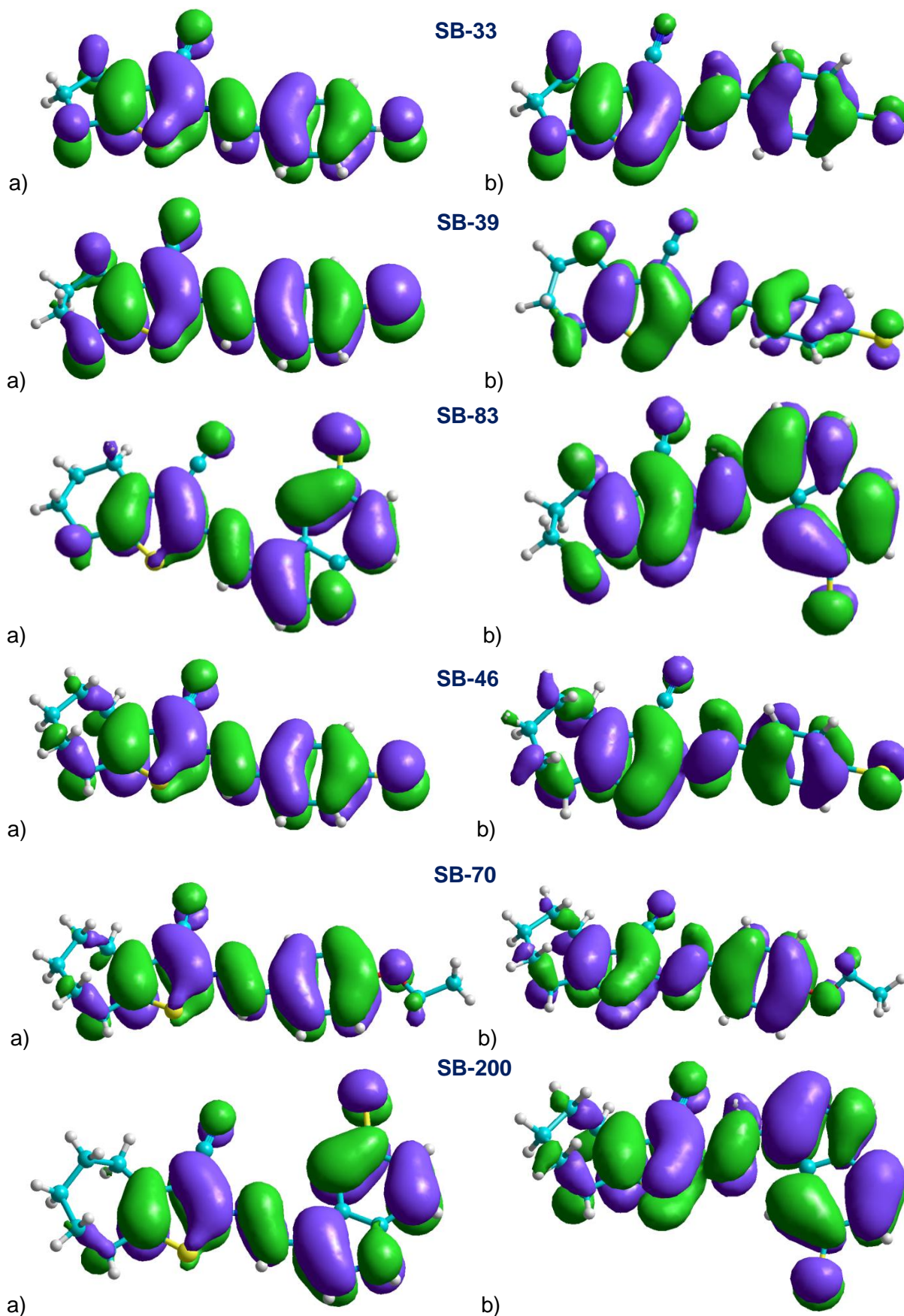
O plot do HOMO (Figura 93) representa a região correspondente ao sítio eletrofílico das estruturas, que está concentrada basicamente nos anéis aromático e tiofênico, nos heteroátomos e nos carbonos que participam de ressonância.

Ao analisar os valores computados para o LUMO é possível observar que, apesar da pequena diferença, as estruturas cristalográficas apresentam energias mais favoráveis ao recebimento de elétrons do que as otimizadas. Pois, quanto menor for a energia do LUMO, menor será a resistência de uma molécula em aceitar elétrons. Já ao comparar todas as estruturas em estudo, foi observado que os valores das energias do LUMO revelam que os compostos SB-33 e SB-39 e SB-46 foram, respectivamente, os de melhor capacidade receptora de elétrons.

Os gráficos do LUMO (Figura 94) mostram que os sítios de reação mais propícios ao ataque nucleofílico estão localizados, principalmente, nas regiões que ligam os átomos da cadeia principal aos dois anéis, também na ligação entre o grupo nitrila e o anel tiofênico, e em alguns átomos isolados do anel tiofênico e aromático.

O valor do GAP, como é conhecida a lacuna que separa o HOMO-(0) do LUMO-(0), é um importante indicador da estabilidade e reatividade dos compostos. O estudo da diferença entre as energias dos orbitais de fronteira (LUMO-HOMO) revelou que, exceto para SB-33, as moléculas otimizadas são menos reativas do que as cristalográficas. Pois, os valores obtidos para o GAP das estruturas teóricas foram maiores do que as cristalográficas, o que confere maior estabilidade e menor reatividade numa possível reação química. Na comparação de todos os compostos, foi observado que as moléculas mais reativas são SB-83 e SB-200. A representação da lacuna entre os orbitais HOMO e LUMO pode ser visualizada no espectro de energia do OM das conformações estudadas neste trabalho (Figuras 95 e 96).

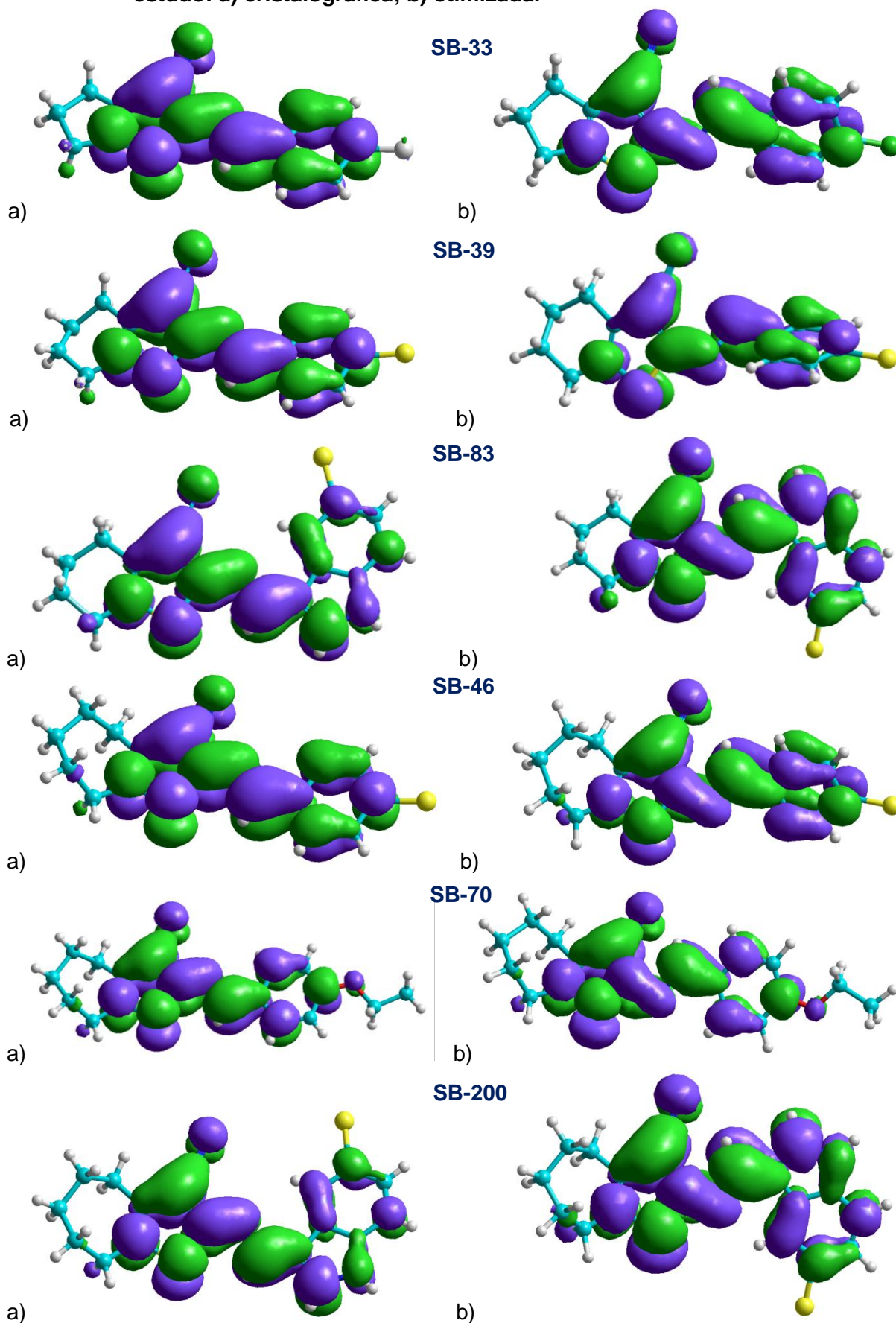
Figura 93 – Representação gráfica do HOMO (0) para as estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.



a)
Fonte: Elaborado pela autora.

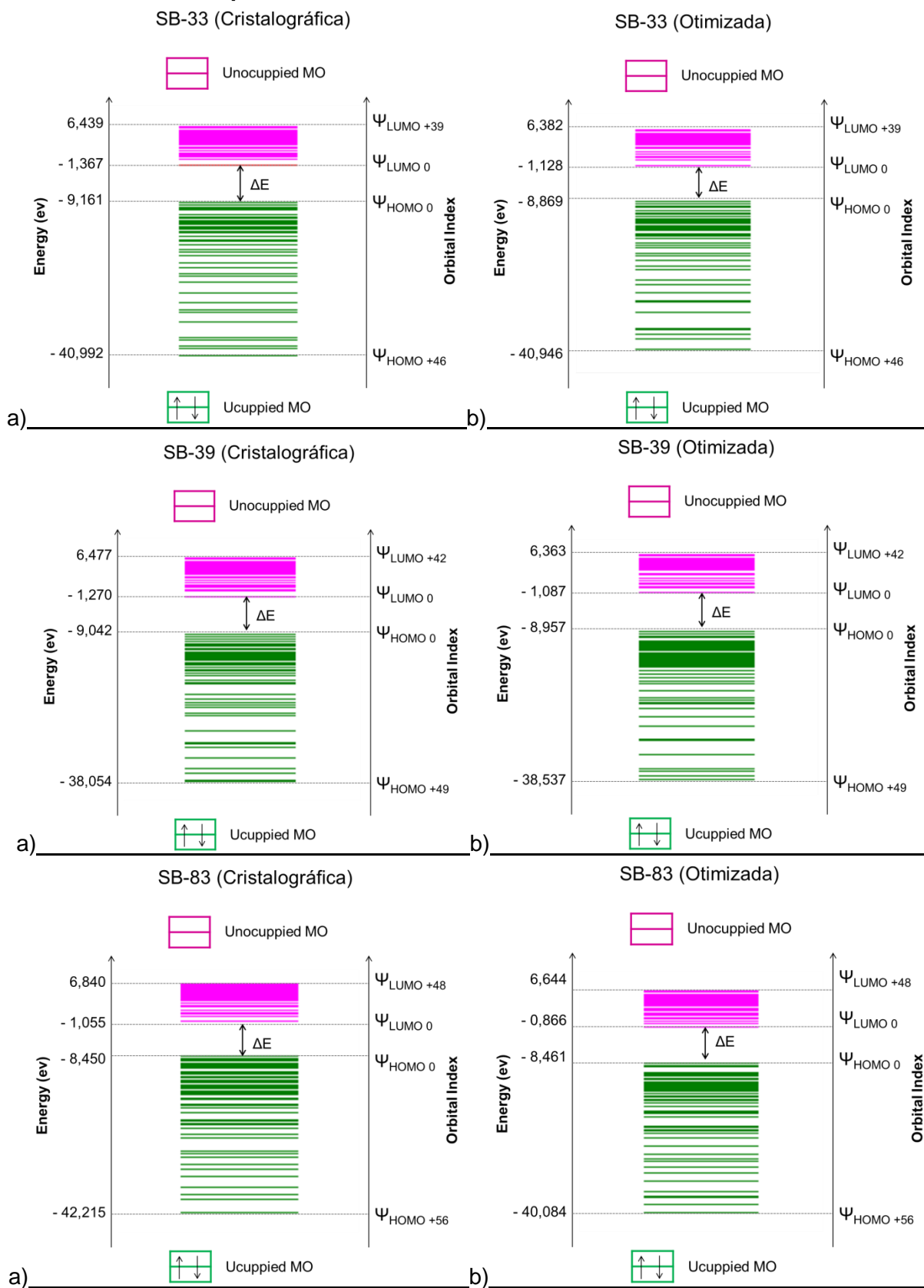
b)

Figura 94 – Representação gráfica do LUMO (0) para as estruturas dos compostos em estudo: a) cristalográfica; b) otimizada.



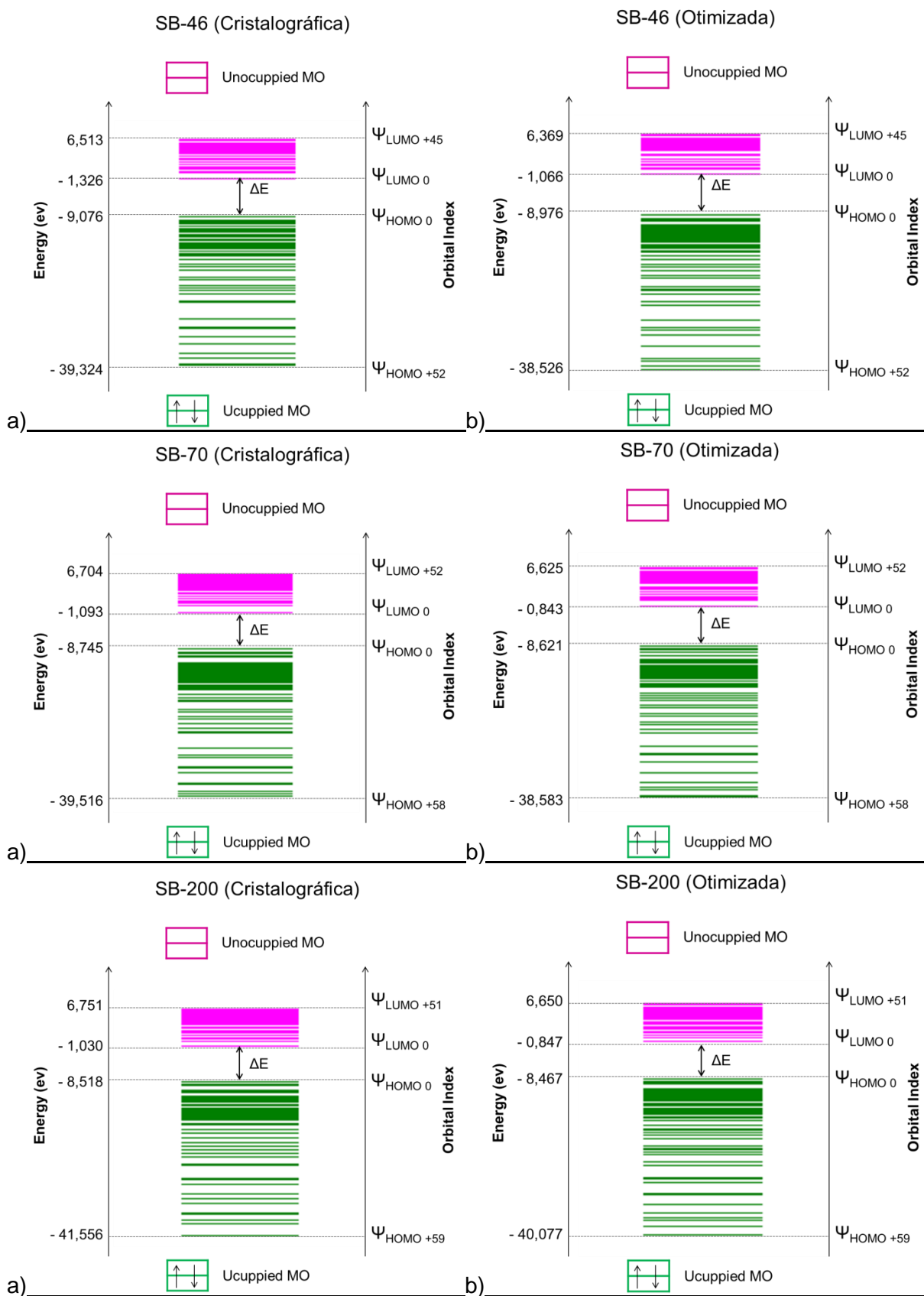
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 95 – Espectro da energia do orbital molecular (OM) para as duas conformações dos compostos SB-33, SB-39 e SB-83.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 96 – Espectro da energia do orbital molecular (OM) para as duas conformações dos compostos SB-46, SB-70 e SB-200.



Fonte: Elaborado pela autora.

Como pode ser observado nas Figuras 95 e 96, as linhas verdes mostram os níveis de energia dos orbitais ocupados (HOMO), a medida que os orbitais desocupados (LUMO) são representados através a cor rosa.

Os orbitais HOMO-(+46), das estruturas cristalográfica e teórica do composto SB-33, apresentaram valores semelhantes (-40,992 eV e -40,946 eV, respectivamente). Já o LUMO-(+39) mostrou pequena diferença entre as duas conformações, pois, enquanto foi computado uma energia de 6,439 eV para a estrutura cristalográfica, o valor obtido para molécula otimizada foi de e 6,382 eV.

As maiores diferenças de energias dos orbitais mais internos foram identificadas no composto SB-83, que apresentou -41,556 eV para o HOMO-(+59) da estrutura cristalográfica, e -40,077 para a proposta teórica. Já os valores dos orbitais desocupados LUMO-(+51) foram 6,751 eV e 6,650 eV para as conformações cristalográfica e otimizada, respectivamente.

Com relação às séries estudadas, foi observado um comportamento semelhante na distribuição das energias dos orbitais HOMO e LUMO entre os compostos SB-39 e SB-46.

A Tabela 52 sumariza também valores obtidos para propriedades relacionadas aos orbitais HOMO e LUMO, tais como: potencial de ionização (PI), afinidade eletrônica (AE), eletronegatividade (ELETR), dureza (D) e moleza (S).

Tabela 52 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo.

(continua)

Compostos	Coordenadas	PI (eV)	AE (eV)	ELETR (eV)	D (eV)	S (eV)
SB-33	<i>Cristalográfica</i>	9,161	1,367	5,264	3,897	0,257
	<i>Otimizada</i>	8,869	1,128	4,999	3,871	0,258
SB-39	<i>Cristalográfica(1)</i>	9,021	1,298	5,160	3,862	0,259
	<i>Cristalográfica(2)</i>	9,016	1,293	5,155	3,861	0,259
	<i>Cristalográfica(3)</i>	9,055	1,333	5,194	3,861	0,259
	<i>Cristalográfica(4)</i>	9,088	1,352	5,220	3,868	0,259
	<i>Otimizada</i>	8,957	1,087	5,022	3,935	0,254
	<i>Cristalográfica(1)</i>	8,490	1,092	4,791	3,699	0,270
SB-83	<i>Cristalográfica(2)</i>	8,450	1,055	4,752	3,698	0,270
	<i>Otimizada</i>	8,461	0,866	4,663	3,797	0,263
	<i>Cristalográfica</i>	9,076	1,326	5,201	3,875	0,258
SB-46	<i>Otimizada</i>	8,976	1,066	5,021	3,955	0,253

Tabela 52 – Propriedades físico-químicas calculadas para as estruturas (cristalográfica e otimizada) dos compostos em estudo. (conclusão)

Compostos	Coordenadas	PI _(eV)	AE _(eV)	ELETR _(eV)	D _(eV)	S _(eV)
SB-70	<i>Cristalográfica</i>	8,745	1,093	4,919	3,826	0,261
	<i>Otimizada</i>	8,621	0,843	4,732	3,889	0,257
SB-200	<i>Cristalográfica</i>	8,518	1,030	4,774	3,744	0,267
	<i>Otimizada</i>	8,467	0,847	4,657	3,810	0,262

Fonte: Elaborado pela autora.

O potencial de ionização (PI) está diretamente relacionado ao HOMO de uma molécula, e representa a energia necessária para que o elétron seja retirado do orbital ocupado. Partindo desta premissa foi possível observar, nos valores calculados para esta propriedade, que as estruturas otimizadas apresentam maior facilidade em doar elétron do que as conformações cristalográficas. Exceto no caso do composto SB-83, cuja energia da estrutura teórica está no intermédio entre as duas conformações apresentadas pela estrutura cristalográfica. Com relação às séries de compostos estudados, observou-se que as menores energias foram as dos derivados SB-83, SB-200 e SB-70, revelando maior facilidade em perder elétrons de seus orbitais.

Já a afinidade eletrônica (AE) foi maior para as estruturas cristalográficas, o que denota melhor afinidade por elétrons. Ao comparar todas as estruturas, foi observado que as moléculas dos compostos SB-33, SB-39 e SB-46 apresentaram maior afinidade por elétrons.

A eletronegatividade é usada como parâmetro para estimar a capacidade que uma molécula tem de atrair elétrons de outra quando as duas se aproximam. Esta propriedade apresenta relação direta com o potencial de ionização, com a afinidade eletrônica, e ainda com os orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Os resultados computados para as estruturas cristalográficas e otimizadas revelam que, apesar da pequena diferença de valores, as conformações teóricas são menos eletronegativas. A comparação com todas as estruturas mostra que, apesar de próximos, os valores obtidos para os compostos SB-33, SB-39 e SB-46 indicam maior tendência em capturar elétrons.

Duas propriedades importantes para o estudo de bioligantes, que relacionam a estrutura de um composto com resistência e a facilidade à deformação ou à mudança, são a dureza absoluta (D) e moleza absoluta (S). Cabe salientar que

quanto maior for a diferença entre o LUMO e HOMO (GAP) mais dura é a estrutura, e quanto menor for o valor do GAP, maior será a moleza apresentada por uma estrutura. Os valores observados para estas propriedades revelam que, exceto para o composto SB-33, as conformações otimizadas são mais resistentes à deformação do que as cristalográficas. Além disso, comparando todas as estruturas, foi observado que os derivados SB-83 e SB-200 são os menos resistentes a deformações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise cristalográfica foi possível determinar a estrutura dos compostos em estudo e caracterizar o empacotamento cristalino de cada amostra, bem como, identificar as possíveis interações de hidrogênio existentes entre as moléculas do cristal. Com a análise do índice de discordância (R_{obs}) de cada estrutura, foi possível obter um indicativo do quanto o modelo proposto se aproxima do modelo real, uma vez que, quanto menor for o valor deste parâmetro maior será a concordância entre os dois modelos.

A diferença nos grupos que definem as séries das estruturas cristalográficas apresentou influência direta nos sistemas cristalinos e grupos espaciais dos compostos. Pois os derivados ciclopenta[b]tiofenos e cicloexa[b]tiofenos coincidiram nos sistemas (ortorrômbico), já os compostos pertencentes a série cicloeptila apresentaram sistema cristalino monoclinico.

A análise conformacional revelou que o fato de os compostos pertencerem a series diferentes, e/ou apresentarem substituintes distintos na etapa de condensação (na síntese), não implicou em grandes diferenças nas suas conformações. No entanto, os pequenos deslocamentos nas posições dos átomos, e as características químicas diferentes, apresentadas pelos mesmos, fizeram com que os agrupamentos dessas estruturas diferenciassem, além do que, diferentes interações intermoleculares puderam ser identificadas em cada empacotamento cristalino.

Enquanto a nitrila do composto SB-33 realiza ligação com o hidrogênio da cadeia principal, o derivado SB-39 (que também tem um halogênio ligado ao anel aromático, mas possui um carbono a mais em seu anel lateral) realiza ligação de hidrogênio envolvendo o nitrogênio da nitrila e possivelmente dois hidrogênios do anel cicloexano.

Já o composto SB-83, que também pertence à série cicloexila, e que possui o mesmo aldeído aromático do SB-200 (grupo indol), não apresentou semelhança total entre suas ligações de hidrogênio e as existentes nos derivados SB-39 e SB-200. Pois, apesar de realizar uma ligação clássica de hidrogênio envolvendo H1N3, tal qual SB-200, sua preferência foi pelo nitrogênio da nitrila (N1), e não pelo nitrogênio da cadeia principal (N2).

Dos compostos da série cicloeptila, o SB-200 foi o que mais diferenciou dos outros com relação às ligações de hidrogênio, uma vez que, não apresentou ligações envolvendo o nitrogênio da nitrila (N1), mas sim, com o nitrogênio da cadeia principal (N2). O anel de sete carbonos viabilizou ao composto SB-46 duas possibilidades de ligações, uma com a nitrila e outra com o átomo S1. Já o derivado SB-70, manteve somente uma das ligações envolvendo o anel cicloeptano, o fato de ter um grupo etoxila ligado ao anel aromático possibilitou a existência de duas ligações envolvendo este grupo.

Os cálculos semi-empíricos, realizados pelo método RM1, mostraram ser eficientes na obtenção dos parâmetros estruturais, bem como nos descritores QSAR. As diferenças observadas, entre as conformações das estruturas cristalográficas e otimizadas, podem ser justificadas pela flexibilidade rotacional das ligações simples da cadeia principal, direcionando regiões que favorecem as ligações de hidrogênio entre as moléculas (no estado sólido), corroborando assim para a estabilização do arranjo cristalino.

Os mínimos de energia encontrados, para as estruturas otimizadas, foram diferentes das energias computadas a partir das coordenadas obtidas por difração de raios X. As estruturas teóricas apresentaram maior estabilidade energética do que as geometrias cristalográficas.

Os compostos SB-83 e SB-200 se destacaram por apresentarem os melhores resultados para energia de hidratação e log P. Sendo, portanto, os derivados que interagem melhor com a água. Foram também, os que se mostraram mais efetivos com relação a refratividade molar, pois provocariam maior efeito estérico numa interação fármaco-receptor. Além disso, possuem o maior valor para a polarizabilidade, sendo desta forma, entre os compostos estudados, os que apresentaram mais facilidade em sofrer deformação da nuvem eletrônica num campo elétrico. Com relação ao momento dipolar, foram também, os de maior deslocamento de carga.

As distribuições de cargas, obtidas para os compostos em estudo, revelaram comportamentos semelhantes, salvo pequenos desvios. A partir do mapa de potencial eletrostático, foram localizados os possíveis sítios de reações eletrofílicas e/ou nucleofílicas. Todos os compostos apresentaram sítios reativos expressivos no nitrogênio da nitrila e no nitrogênio localizado na cadeia principal. O derivado SB-70,

além dessas duas regiões, mostrou reatividade também no oxigênio do grupo etox, ligado ao anel aromático.

Os compostos SB-83 e SB-200 apresentaram os maiores valores para a energia do HOMO e menores para o potencial de ionização, sendo portanto, os de maior capacidade doadora de elétrons. Já os derivados SB-33 e SB-39, se destacaram pelas menores energias do LUMO e maiores valores para a afinidade eletrônica e eletronegatividade, o que lhes conferem maior facilidade em receber ou capturar elétrons.

O estudo do GAP revelou que os derivados SB-83 e SB-200, por apresentarem os menores valores, foram os mais reativos da classe. Cabe salientar que quanto maior o GAP, maior a estabilidade de uma estrutura, e mais dura conseqüentemente, ou seja, mais resistente a deformações. Isto foi observado também, a partir das propriedades dureza e moleza. Os valores obtidos para estes descritores mostraram que, os compostos SB-83 e SB-200 apresentaram maior facilidade em sofrer deformação ou mudanças.

REFERÊNCIAS

ALCÁCER, L. **Introdução a química quântica computacional**. Lisboa: IST Press, Instituto Superior Técnico, 2007.

ALLINGER, N. L. Conformational analysis.130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V_1 e V_2 torsional terms. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 99, n. 25, p. 8127-8134, 1977. ISSN 0002-7863.

ANDREI, C. C. et al. **Da química medicinal a química combinatória e modelagem molecular: um curso prático**. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2012.

ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. da. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 694-699, 2010. ISSN 1678-7064.

ATKINS, P.; PAULA, J. **Físico-química**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

_____. **Physical chemistry**. 9. ed. New York: Oxford University Press, 2010.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Art Med Editora Ltda, 2001.

_____. _____. 2. ed. Porto Alegre: Editora Art Med Ltda, 2008.

BARREIRO, E. J. et al. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Quim. Nova**, v. 20, n. 3, p. 300-310, 1997. ISSN 1678-7064.

BORGES, F. S. **Elementos de cristalografia**. Coimbra: Fundação Calouste Gulbenkian, 1982.

BUNN, C. W. **Cristais: seu papel na natureza e na ciência**. 3. ed. São Paulo: Nacional; Editora da Universidade de São Paulo, 1972.

BRITO, Monique. Modelagem molecular. Portal Educação. jul/2009. Disponível em: <<http://www.portaleducacao.com.br/biologia/artigos/6978/modelagem-molecular>>. Acesso em: 22/07/2011.

BURKERT, U.; ALLINGER, N. L. **Molecular mechanics**. Washington: American Chemical Society, 1982. ACS Monograph no 177.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gaz. méd. Bahia**; v. 78 (Suplemento 1), p. 98-106, 2008. ISSN 0016-545X.

CARVALHO, I. et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Quim. Nova**, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003. ISSN 1678-7064.

CASON, C. POV-Ray™ for Windows. Version 3.6.1c.icl8.win32, 2006. Disponível em: <www.povray.org/download/>. Acesso em: 15 ago. 2011.

CASTELLANO, E. E. et al. Crystallographic study and molecular orbital calculations of 1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide derivatives. **Journal of Physical Organic Chemistry**. v. 11, n. 2, p. 91-100, 1998. ISSN 1099-1395.

CATLOW, C. R. A. **Computer modelling in inorganic crystallography**. San Diego, California: ACADEMIC PRESS, 1997.

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC). Crystallography in Spain. Disponível em: <<http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/index-en.html>>. Acesso em: 16 mar. 2016.

CULLITY, B. D., S. R. STOCK. **Elements of X – Ray diffraction**. 3. ed. Prentice Hall: New Jersey, Estados Unidos da América, 2001.

DAVID, W. I. et al. **Structure determination from powder diffraction data**. New York: IUCr/Oxford University Press, 2002. International Union of Crystallography Monographs on Crystallography. No. 13.

DELANO, W. L. The PyMOL Molecular Graphics System; DeLano Scientific: San Carlos, CA, U.S., 2006.

DEWAR, M.J.S. et al. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model¹. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, n. 13, p. 3902-3909, 1985. ISSN 0002-7863.

DIMASI, J. A.; HANSEN, R. W.; GRABOWSKI, H. G.; The price of innovation: new estimates of drug development costs. **J Health Econ.**, v. 22, n. 2, p. 151-185, 2003. ISSN 0167-6296.

ENRAF-NONIUS. **Kappa CCD Operation Manual**. Netherlands, 2001.

FARRUGIA, J. ORTEP-3 for Windows. Version 2.02, 1997. Disponível em: <<http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software/ortep3/index.html>>. Acesso em: 15 ago. 2011.

GEWALD, K. Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VII. 2-Amino-thiophene aus α -oxo-mercaptanen und methylenaktiven nitrilen. **Chem. Ber.**, v. 98, n. 11, p. 3571-3577, 1965. ISSN 0009-2940.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D. **Fundamentals of crystallography**. Oxford University Press, 1992.

GILLI, G.; GILLI, P. **The nature of the hydrogen bond: outline of a comprehensive hydrogen bond theory**. New York: Oxford University Press, 2009.

GRAEF, M. D. ; McHENRY, M. E. **Structure of materials: an introduction to crystallography, diffraction, and symmetry**. Reino Unido: Cambridge University Press, 2007.

GROOM C. Mercury 3.1 Development (Build RC5). The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). Reino Unido, 2008. Disponível em: <<http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>>. Acesso em: 09 abr. 2011.

GUADAGNINI, P. H.; BRUNS, R. E.; SOUZA, A. A. Cargas atômicas em moléculas. **Quim. Nova**, v. 19, n. 2, p.148-155, 1996. ISSN 1678-7064.

HAHN, T. **International tables for crystallography**. 5. ed. Dordrecht: Springer, 2005. Volume A. Space-Group Symmetry. International Union of Crystallography.

HANSCH, C.; FUJITA, T. ρ - σ - π analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 86, n. 8, p. 1616-1626, 1964. ISSN 0002-7863.

HYPERCUBE. **Computational chemistry. Hyperchem manual**. Hypercube: USA, 2002.

_____. HyperChem™ Molecular Modeling System. Release 8.0.9 for Windows. USA, 2011.

HOCQUET, A.; LANGGARD, M.; An evaluation of the MM+ force field. **Molecular Modeling Annual**, v. 4, n. 3, p. 94-112, 1998. ISSN 0948-5023.

JEFFREY, G. A. **An Introduction to hydrogen bonding**. New York: Oxford University Press, 1997.

JENKINS, R.; SNYDER, R. L. **Introduction to X-ray powder diffractometry**. Canada: J. Wiley, 1996.

JESEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 2. ed. Chichester, England: J. Wiley, 2007.

KITTEL, C. **Introduction to solid state physics**. 8. ed. USA: J. Wiley, 2005.

KLEIN, C.; HURLBUT, C. S. Jr. **Manual of mineralogy**. 20. ed. New York: J. Wiley, 1985.

KOOPMANS, T. Teoria de Hartree-Fock-Roothaan. **Teorema de Koopmans: Physica**, v. 1, p. 104-113, 1934.

KOROLCOVAS, A. **Fundamentos da farmacologia molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Dois S/A, 1982.

LADD, M. F. C.; PALMER, R. A. **Structure determination by X-ray crystallography**. New York: Plenum Press, 1994.

LAURSEN, J. B.; NIELSEN, J. Phenazine natural products: biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity . **Chemical Reviews**, v. 104, n. 3, 2004. ISSN: 1520-6890.

LEITE, E. M. D. Energia de hidratação. PDAMED, 2007. Disponível em: <http://www.pdamed.com.br/diciomed/pdamed_0001_06630.php>. Acesso em: 23 jul. 2011.

LEWARS, E. **Computational chemistry**: introdução to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003.

LILJEFORS, T. et al. Molecular mechanics and comparison of force fields. In: BULTINCK, P. et al. **Computational medicinal chemistry for drug discovery**. New York: Marcel Dekker, 2004. p. 1-28.

LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Quim. Nova**, v.30, n. 6, p. 1456-1468, 2007. ISSN 1678-7064.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 23, n. 3, 1997. ISSN 0169-409X.

LOPES, A. M. et al. 5CN05 partitioning in an aqueous two-phase system: a new approach to the solubilization of hydrophobic drugs. **Process Biochemistry**, v. 49, n. 9, p. 1555-1561, 2014. ISSN 1359-5113.

MARTINS, M. da C. da S. C. **A Arquitetura de novas moléculas** “uma abordagem dinâmica”. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

MEOTTI, F. C. et al. Thiophenes and furans derivatives: a new class of potential pharmacological agents. **Environ Toxicol Pharmacol**. v. 15, n. 1, p. 37–44, 2003. ISSN 1382-6689.

MILLER, K. Additivity Methods in Molecular Polarizability. **J. Am. Chem. Soc.** v. 112, n. 23, p. 8533-8542, 1990. ISSN 1520-5126.

MOHAMMAD, A. I. C. et al. Synthesis and antimicrobial screening of some novel substituted thiophenes. **Hygeia J. D. Med**, v. 4, n. 1, p. 112–118, 2012. ISSN 2229-3590.

MONTANARI, C. A. **Química medicinal**. Métodos e fundamentos em planejamento de fármacos. São Paulo: Editada da Universidade de São Paulo, 2011.

MONTANARI, M. C.; MONTANARI, C. A. Validação lateral em relações quantitativas entre estrutura e atividade farmacológica, QSAR. **Quim. Nova**, v. 25, n. 2, p. 231-240, 2002. ISSN 1678-7064.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. 1. ed. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.

MULLIKEN, R. S. A New electroaffinity scale; Together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. **J. Chem. Phys.**, v. 2, n. 11, p. 782-793, 1934. ISSN 0021-9606.

NARDELLI, M. Modeling hydroxyl and water H atoms. **J. Appl. Cryst.**, v. 32, n. 3, p. 563-571, 1999. ISSN 1600-5767.

NOGUEIRA, L. J. et al. De óleos e unguentos aos fármacos modernos: O desenvolvimento de medicamentos e a evolução da química medicinal. **Ciência Hoje**, v. 42, n. 249, p. 38-43, 2008. ISSN 0101-8515.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Rev. Virtual Quim.** v.1, n. 3, p. 227-240, 2009. ISSN 1984-6835.

OLIVEIRA, T. B. de. **Síntese, determinação estrutural e avaliação biológica de novos derivados hidrazínicos e tiazolidinônicos tiofênicos**. 2013. Tese (Doutorado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

PADILHA, Angelo Fernando. **Materiais de engenharia: microestrutura e propriedades**. Curitiba – PR: Hemus AS, 2000.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. **Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials**. New York: Springer Science + Business Media, 2005.

PINTO, E. et al. Antifungal activity of synthetic di(hetero)arylamines based on the benzo[*b*]thiophene moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v.16, n. 17, p. 8172–8177, 2008. ISSN 0968-0896.

POLAK, E.; RIBIÈRE, G. Note sur la convergence de méthodes de directions conjuguées. **Revue Francaise d' Informatique et de Recherche Opérationnelle**, v. 3, n. 16, p. 35-43, 1969. ISSN 1290-3841.

PRADO, A. H. **Desafios da indústria farmacêutica no Brasil**. Portal dos Fármacos. Disponível em: <http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/atualidades_desafios_ind.html>. Acesso em: 15 ago. 2011.

PUTEROVÁ, Z.; KRUTOŠÍKOVÁ, A.; VÉGH, D. Applications substituted 2-aminothiophenes in drug design. **Nova Biotechnologica**, v. 9, n. 2, p. 167-173, 2009. ISSN 1338-6905.

PUZYN, T. et al. Calculation of quantum-mechanical descriptors for QSPR at the DFT level: is it necessary? **J. Chem. Inf. Model.**, v. 48, n. 6, p. 1174-1180, 2008. ISSN 1549-9596.

ROCHA, G. B. et al. RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. **Journal of Computational Chemistry**, v. 27, n. 10, p. 1101-1111, 2005. ISSN 0192-8651.

RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: modelagem molecular. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**. n. 3, 2001.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997). **Quím. Nova**, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002. ISSN 1678-7064.

_____. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos Bioativos: Uma Introdução. **Rev. Virtual de Quím.**, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009. ISSN 1984-6835.

SANTOS, R. B. et al. Uso de métodos quimiométricos e mecânico-quânticos na análise de terpenóides e fenilpropanóides bioativos contra o aedes aegypti. **Orbital: The Eletronic Journal of Chemistry**. v. 1, n. 4, p. 273-288, 2009. ISSN 1984-6428.

SCHWARZENBACH, D. **Crystallography**. Baffins Lane: J. Wiley, 1996.

SCHENK, H. **Direct methods of solving crystal structures**. New York: Plenum Press, 1991.

SCOTTI, L. et al. Experimental methodologies and evaluations of computer-aided drug design methodologies applied to a series of 2-aminothiophene derivatives with antifungal activities. **Molecules**, v. 17, n. 3, p. 2298-2315, 2012. ISSN 1420-3049.

SHELDRICK, G. M. SHELX97 program of crystal structure refinement. University of Goettingen, Germany, 1998.

SILVA, Gustavo. **O setor farmacêutico no Brasil: uma cartilha**. Estrela da Bovespa: Melhores Ações, 10/05/2011. Disponível em: <<http://www.melhoresacoes.com.br/a/o-setor-farmac%C3%AAutico-no-brasil-uma-cartilha>>. Acesso em: 24 ago. 2011.

SILVERMAN, R. B. **The organic chemistry of drug desing and drug action**. New York: Academic Press, 1992.

STEFANI, H.A. **Introdução à química de compostos heterocíclicos**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2009.

STOYE, E. **Robot scientist' speeds up drug discovery**. Chemistry World. Royal Society of Chemistry (RSC). 2015. Disponível em: <<http://www.rsc.org/chemistryworld/2015/02/robot-scientist-eve-speeds-drug-discovery>>. Acesso em: 17 fev. 2016.

TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Quím. Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004. ISSN 1678-7064.

THOMAS, Gareth. **Fundamentals of medicinal chemistry**. New York: J. Wiley, 2003a.

_____. **Química medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2003b.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Quim. Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006. ISSN 1678-7064.

WALKER, J. D.; NEWMAN, M. C.; ENACHE, M. **Fundamental QSARs for metal ions**. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2013.

WATERBEEMD, Han van de. Advanced computer-assisted techniques in drug discovery. In: MANNHOLD, R.; KROGSGAARD-LARSEN, P.; TIMMERMAN, H.; **Methods and principles in medicinal chemistry**. Weinheim (Federal Republic of Germany): VCH Verlagsgesellschaft mbH. New York, NY (USA): VCH Publishers, 1994. V. 3.

WERMUTH, C. G.; *The practice of medicinal chemistry*. 2. ed. London: Academic Press, 2003.

WILLIAMS, K. et al. Cheaper faster drug development validated by the repositioning of drugs against neglected tropical diseases. **J. R. Soc. Interface**. v. 12, n. 104, p. 1-9, 2015. ISSN 1742-5662.

XU, J.; HAGLER, A. Chemoinformatics and drug discovery. **Molecules**, v. 7, n. 8, p. 566-600, 2002. ISSN 1420-3049.

APÊNDICES

**APÊNDICE A – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do composto
SB-33**

**APÊNDICE B – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-39**

**APÊNDICE C – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-46**

**APÊNDICE D – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-70**

**APÊNDICE E – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-83**

**APÊNDICE F – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-200**

APÊNDICES

APÊNDICE A – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do composto SB-33

Tabela 1A – Coordenadas de posições atômicas em Ângstron (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes exceto dos átomos de hidrogênio da molécula SB-33, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	Y	Z	U(eq) [Å] ²
Cl(1)	1,42681(7)	-0,21382(7)	0,27456(8)	0,0922(3)
S(1)	0,60937(6)	0,08445(7)	0,01640(4)	0,0558(2)
N(1)	0,76435(18)	0,00536(15)	0,18516(13)	0,0427(5)
N(2)	0,5202(3)	0,0798(3)	0,39631(15)	0,0757(8)
C(1)	1,2647(2)	-0,1543(2)	0,2330(2)	0,0583(8)
C(2)	1,2414(3)	-0,1427(2)	0,1307(2)	0,0628(9)
C(3)	1,1121(2)	-0,0978(2)	0,09750(19)	0,0555(7)
C(4)	1,0063(2)	-0,06419(18)	0,16619(16)	0,0416(5)
C(5)	1,0338(3)	-0,0753(2)	0,26903(17)	0,0506(7)
C(6)	1,1634(3)	-0,1200(3)	0,3030(2)	0,0602(8)
C(7)	0,8709(2)	-0,01661(19)	0,12793(16)	0,0426(6)
C(8)	0,6410(2)	0,05526(17)	0,14520(14)	0,0409(5)
C(9)	0,4449(2)	0,1464(2)	0,04428(17)	0,0490(6)
C(10)	0,41486(19)	0,14525(18)	0,14407(15)	0,0410(5)
C(11)	0,5264(2)	0,09270(19)	0,20314(13)	0,0392(5)
C(12)	0,5250(2)	0,0845(2)	0,31099(15)	0,0481(6)
C(13)	0,3275(3)	0,1993(3)	-0,0193(2)	0,0693(9)
C(14)	0,2237(3)	0,2459(3)	0,0613(2)	0,0695(9)
C(15)	0,2707(2)	0,1987(2)	0,16608(17)	0,0488(7)

Tabela 2A – Coordenadas atômicas fracionárias em angstron (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-33.

(continua)

Átomo	x	Y	z	U(iso)
H(2)	1.31187	-0.16483	0.08443	0.0754
H(3)	1.09529	-0.08979	0.02836	0.0666
H(5)	0.96422	-0.05241	0.31570	0.0607
H(6)	1.18174	-0.12671	0.37203	0.0722

Tabela 2A – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-33.

(conclusão)

Átomo	x	Y	z	U(iso)
H(7)	0.86218	-0.00178	0.05885	0.0511
H(13)A	0.36313	0.26377	-0.06159	0.0831
H(13)B	0.28255	0.13920	-0.06171	0.0831
H(14)A	0.22402	0.33274	0.06139	0.0834
H(14)B	0.12715	0.21895	0.04632	0.0834
H(15)A	0.20447	0.13871	0.19131	0.0586
H(15)B	0.27791	0.26311	0.21507	0.0586

Tabela 3A – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-33. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: - $2\pi^2[h2a^2U11+\dots+2hka*b*U12]$.

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Cl(1)	0,0493(3)	0,0708(4)	0,1565(9)	0,0296(5)	-0,0287(4)	0,0062(3)
S(1)	0,0487(3)	0,0783(4)	0,0404(2)	0,0036(3)	0,0030(2)	0,0149(3)
N(1)	0,0368(8)	0,0458(9)	0,0455(9)	0,0051(7)	0,0010(7)	0,0020(7)
N(2)	0,0738(13)	0,1065(17)	0,0468(10)	0,0099(13)	0,0057(9)	0,0086(15)
C(1)	0,0377(10)	0,0427(11)	0,0945(19)	0,0124(12)	-0,0137(11)	-0,0024(9)
C(2)	0,0465(12)	0,0617(14)	0,0803(18)	-0,0074(12)	0,0061(12)	0,0113(11)
C(3)	0,0469(12)	0,0675(14)	0,0522(12)	-0,0046(11)	0,0013(9)	0,0101(10)
C(4)	0,0371(9)	0,0396(9)	0,0480(10)	0,0004(8)	0,0019(8)	-0,0018(8)
C(5)	0,0427(11)	0,0579(13)	0,0513(11)	0,0068(10)	0,0013(9)	-0,0035(9)
C(6)	0,0519(12)	0,0648(14)	0,0639(14)	0,0158(12)	-0,0134(11)	-0,0065(11)
C(7)	0,0380(9)	0,0478(10)	0,0420(10)	0,0015(8)	-0,0008(8)	-0,0007(8)
C(8)	0,0389(9)	0,0434(10)	0,0403(9)	0,0045(7)	-0,0020(7)	-0,0006(7)
C(9)	0,0389(10)	0,0599(12)	0,0482(11)	0,0029(10)	-0,0037(9)	0,0045(10)
C(10)	0,0336(9)	0,0425(9)	0,0469(10)	0,0002(8)	-0,0018(8)	-0,0043(8)
C(11)	0,0367(8)	0,0409(9)	0,0400(8)	0,0049(9)	0,0024(7)	-0,0034(8)
C(12)	0,0393(9)	0,0578(12)	0,0473(10)	0,0056(11)	0,0024(7)	0,0012(10)
C(13)	0,0570(14)	0,0939(19)	0,0570(14)	0,0132(14)	-0,0088(12)	0,0159(14)
C(14)	0,0519(14)	0,0829(18)	0,0737(16)	0,0042(14)	-0,0082(12)	0,0207(12)
C(15)	0,0350(10)	0,0515(11)	0,0599(13)	0,0012(10)	0,0010(9)	-0,0001(9)

Tabela 4A – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-33, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Cl(1)	C(1)	1,740(2)	1,720
S(1)	C(8)	1,7554(19)	1,726
S(1)	C(9)	1,722(2)	1,673
N(1)	C(7)	1,272 (3)	1,298
N(1)	C(8)	1,383(3)	1,396
N(2)	C(12)	1,128(3)	1,158
C(1)	C(2)	1,373(4)	1,386
C(1)	C(6)	1,376(4)	1,384
C(2)	C(3)	1,377(3)	1,388
C(3)	C(4)	1,391(3)	1,397
C(4)	C(5)	1,387(3)	1,394
C(4)	C(7)	1,460(3)	1,470
C(5)	C(6)	1,382(4)	1,391
C(8)	C(11)	1,379(3)	1,384
C(9)	C(10)	1,346(3)	1,370
C(9)	C(13)	1,501(4)	1,478
C(10)	C(11)	1,426(3)	1,419
C(10)	C(15)	1,499(3)	1,478
C(11)	C(12)	1,426(3)	1,408
C(13)	C(14)	1,529(4)	1,550
C(14)	C(15)	1,543(4)	1,548

Tabela 5A – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-33, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(8)	S(1)	C(9)	91,00(10)	90,95
C(7)	N(1)	C(8)	120,08(18)	120,06
Cl(1)	C(1)	C(2)	118,90(19)	118,57
Cl(1)	C(1)	C(6)	119,4(2)	118,74
C(2)	C(1)	C(6)	121,7(2)	122,69
C(1)	C(2)	C(3)	119,0(2)	118,41
C(2)	C(3)	C(4)	120,8(2)	120,04
C(3)	C(4)	C(5)	118,8(2)	120,46

Tabela 5A – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-33, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(3)	C(4)	C(7)	119,09(19)	118,38
C(5)	C(4)	C(7)	122,1(2)	121,17
C(4)	C(5)	C(6)	120,8(2)	119,86
C(1)	C(6)	C(5)	118,9(2)	118,55
N(1)	C(7)	C(4)	122,72(19)	117,69
S(1)	C(8)	N(1)	125,72(14)	116,27
S(1)	C(8)	C(11)	110,50(14)	112,50
N(1)	C(8)	C(11)	123,75(17)	131,05
S(1)	C(9)	C(10)	112,98(15)	113,78
S(1)	C(9)	C(13)	133,51(18)	134,07
C(10)	C(9)	C(13)	113,50(19)	112,15
C(9)	C(10)	C(11)	112,75(17)	112,27
C(9)	C(10)	C(15)	111,85(17)	112,96
C(11)	C(10)	C(15)	135,40(18)	134,78
C(8)	C(11)	C(10)	112,77(16)	110,50
C(8)	C(11)	C(12)	122,74(17)	126,18
C(10)	C(11)	C(12)	124,41(17)	123,30
N(2)	C(12)	C(11)	178,0(2)	178,79
C(9)	C(13)	C(14)	102,0(2)	103,70
C(13)	C(14)	C(15)	109,1(2)	107,89
C(10)	C(15)	C(14)	102,55(18)	103,30

Tabela 6A – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-33.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(9)	S(1)	C(8)	N(1)	-177,75(18)	-176,35
C(9)	S(1)	C(8)	C(11)	0,34(16)	-0,70
C(8)	S(1)	C(9)	C(10)	-0,12(18)	0,75
C(8)	S(1)	C(9)	C(13)	-178,9(3)	-179,49
C(7)	N(1)	C(8)	C(11)	-173,4(2)	32,67
C(8)	N(1)	C(7)	C(4)	177,18(18)	-179,00
C(7)	N(1)	C(8)	S(1)	4,5(3)	-152,66
C(6)	C(1)	C(2)	C(3)	-1,3(4)	0,02

Tabela 6A – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-33.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Cl(1)	C(1)	C(2)	C(3)	178,74(17)	179,90
Cl(1)	C(1)	C(6)	C(5)	-178,6(2)	179,95
C(2)	C(1)	C(6)	C(5)	1,5(4)	-0,12
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	0,2(3)	0,25
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	0,8(3)	-0,32
C(2)	C(3)	C(4)	C(7)	179,8(2)	-179,96
C(7)	C(4)	C(5)	C(6)	-179,6(2)	179,78
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-0,6(3)	0,15
C(3)	C(4)	C(7)	N(1)	173,2(2)	-154,00
C(5)	C(4)	C(7)	N(1)	-7,8(3)	26,37
C(4)	C(5)	C(6)	C(1)	-0,5(4)	0,06
S(1)	C(8)	C(11)	C(10)	-0,5(2)	0,47
S(1)	C(8)	C(11)	C(12)	-177,45(17)	-177,86
N(1)	C(8)	C(11)	C(10)	177,66(18)	175,30
N(1)	C(8)	C(11)	C(12)	0,7(3)	-3,02
S(1)	C(9)	C(10)	C(11)	-0,1(2)	-0,62
S(1)	C(9)	C(10)	C(15)	-179,52(15)	179,55
C(13)	C(9)	C(10)	C(11)	178,9(2)	179,57
C(13)	C(9)	C(10)	C(15)	-0,5(3)	-0,27
S(1)	C(9)	C(13)	C(14)	-174,6(2)	179,65
C(10)	C(9)	C(13)	C(14)	6,7(3)	0,11
C(9)	C(10)	C(11)	C(8)	0,4(3)	0,07
C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	177,3(2)	178,46
C(15)	C(10)	C(11)	C(8)	179,6(2)	179,87
C(15)	C(10)	C(11)	C(12)	-3,5(4)	-1,75
C(9)	C(10)	C(15)	C(14)	-5,9(2)	0,29
C(11)	C(10)	C(15)	C(14)	174,9(2)	-179,50
C(9)	C(13)	C(14)	C(15)	-10,1(3)	0,07
C(13)	C(14)	C(15)	C(10)	9,9(3)	-0,21

Tabela 7A – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-33.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(7) — H(7) ... S(1)	0,9300	2,6100	3,064(2)	111,00 .
C(7) — H(7) ... N(2) ^d	0,9300	2,5800	3,396(3)	147,00 4_654

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo aceptor de próton. ^dSimetria: 3/2-x,y,-1/2+z.

Tabela 8A – Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 1: com 5 átomos		Plano 2: com 5 átomos		Plano 3: com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,001(1)	#C(9)	0,023(2)	#C(1)	-0,008(2)
#C(8)	0,003(2)	#C(10)	0,018(2)	#C(2)	0,004(2)
#C(9)	0,000(2)	#C(13)	-0,054(3)	#C(3)	0,004(2)
#C(10)	0,001(2)	#C(14)	0,064(3)	#C(4)	-0,006(2)
#C(11)	-0,003(2)	#C(15)	-0,051(2)	#C(5)	0,002(2)
Cl(1)	0,609(1)	Cl(1)	1,056(1)	#C(6)	0,005(2)
N(1)	0,047(2)	S(1)	0,090(1)	Cl(1)	-0,041(1)
N(2)	0,098(3)	N(1)	0,216(2)	S(1)	0,092(1)
C(1)	0,505(2)	N(2)	0,176(3)	N(1)	-0,137(2)
C(2)	0,392(2)	C(1)	0,882(2)	N(2)	-0,180(3)
C(3)	0,283(2)	C(2)	0,753(2)	C(7)	-0,001(2)
C(4)	0,289(2)	C(3)	0,590(2)	C(8)	-0,067(2)
C(5)	0,425(2)	C(4)	0,555(2)	C(9)	0,157(2)
C(6)	0,537(2)	C(5)	0,707(2)	C(10)	0,064(2)
C(7)	0,177(2)	C(6)	0,875(2)	C(11)	-0,071(2)
C(12)	0,052(2)	C(7)	0,384(2)	C(12)	-0,135(2)
C(13)	-0,022(3)	C(8)	0,116(2)	C(13)	0,273(3)
C(14)	0,138(3)	C(11)	0,066(2)	C(14)	0,408(3)
C(15)	-0,008(2)	C(12)	0,127(2)	C(15)	0,113(2)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 9A – Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 4: com 5 átomos		Plano 5: com 19 átomos		Plano 6: com 10 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	0,011(1)	#Cl(1)	0,074(1)	#S(1)	0,008(1)
#C(8)	0,022(2)	#S(1)	-0,076(1)	#N(1)	0,008(2)
#C(9)	-0,012(2)	#N(1)	-0,149(2)	#N(2)	0,026(3)
#C(10)	-0,014(2)	#N(2)	-0,031(3)	#C(8)	-0,020(2)
#C(11)	0,000(2)	#C(1)	0,059(2)	#C(9)	0,014(2)
#C(13)	-0,054(3)	#C(2)	-0,018(2)	#C(10)	-0,006(2)
#C(14)	0,091(3)	#C(3)	-0,056(2)	#C(11)	-0,031(2)
#C(15)	-0,045(2)	#C(4)	-0,016(2)	#C(12)	-0,001(2)

Tabela 9A – Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 4: com 5 átomos		Plano 5: com 19 átomos		Plano 6: com 10 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
Cl(1)	0,748(1)	#C(5)	0,082(2)	#C(13)	0,013(3)
N(1)	0,086(2)	#C(6)	0,123(2)	#C(15)	-0,012(2)
N(2)	0,103(3)	#C(7)	-0,054(2)	Cl(1)	0,510(1)
C(1)	0,619(2)	#C(8)	-0,122(2)	C(1)	0,425(2)
C(2)	0,501(2)	#C(9)	-0,001(2)	C(2)	0,337(2)
C(3)	0,373(2)	#C(10)	-0,011(2)	C(3)	0,244(2)
C(4)	0,363(2)	#C(11)	-0,086(2)	C(4)	0,240(2)
C(5)	0,504(2)	#C(12)	-0,058(2)	C(5)	0,351(2)
C(6)	0,636(2)	#C(13)	0,052(3)	C(6)	0,448(2)
C(7)	0,230(2)	#C(14)	0,246(3)	C(7)	0,145(2)
C(12)	0,057(2)	#C(15)	0,045(2)	C(14)	0,162(3)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 10A – Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 7: com 5 átomos		Plano 8: com 5 átomos		Plano 9: com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,005(1)	#Cl(1)	-0,020(1)	#N(1)	0,008(2)
#N(1)	-0,023(2)	#C(1)	0,004(2)	#C(7)	0,035(2)
#C(4)	0,010(2)	#C(2)	0,013(2)	#C(8)	-0,071(2)
#C(7)	-0,004(2)	#C(3)	0,005(2)	#C(10)	-0,033(2)
#C(8)	0,022(2)	#C(4)	-0,009(2)	#C(11)	0,027(2)
Cl(1)	0,019(1)	#C(5)	0,004(2)	#C(14)	0,018(3)
N(2)	0,324(3)	#C(6)	0,014(2)	#C(15)	0,015(2)
C(1)	0,036(2)	#C(7)	-0,011(2)	Cl(1)	0,574(1)
C(2)	-0,101(2)	S(1)	0,066(1)	S(1)	-0,254(1)
C(3)	-0,114(2)	N(1)	-0,151(2)	N(2)	0,405(3)
C(5)	0,167(2)	N(2)	-0,202(3)	C(1)	0,441(2)
C(6)	0,184(2)	C(8)	-0,088(2)	C(2)	0,185(2)
C(9)	0,150(2)	C(9)	0,124(2)	C(3)	0,054(2)
C(10)	0,216(2)	C(10)	0,031(2)	C(4)	0,177(2)
C(11)	0,138(2)	C(11)	-0,097(2)	C(5)	0,454(2)
C(12)	0,238(2)	C(12)	-0,158(2)	C(6)	0,591(2)

Tabela 10A – Planos calculados para o composto SB-33, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 7: com 5 átomos		Plano 8: com 5 átomos		Plano 9: com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
C(13)	0,203(3)	C(13)	0,232(3)	C(9)	-0,183(2)
C(14)	0,490(3)	C(14)	0,363(3)	C(12)	0,237(2)
C(15)	0,340(2)	C(15)	0,073(2)	C(13)	-0,275(3)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 11A – Ângulos entre os planos calculados para o composto SB-33.

Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)
1, 2,	2,39(13)	2, 7,	7,39(12)	4, 8,	5,99(8)
1, 3,	5,69(10)	2, 8,	7,15(12)	4, 9,	6,49(12)
1, 4,	0,86(9)	2, 9,	6,94(15)	5, 6,	2,41(5)
1, 5,	2,94(7)	3, 4,	6,24(9)	5, 7,	3,59(7)
1, 6,	1,05(8)	3, 5,	3,71(8)	5, 8,	3,59(6)
1, 7,	5,18(9)	3, 6,	4,69(8)	5, 9,	7,48(11)
1, 8,	5,46(9)	3, 7,	6,81(10)	6, 7,	5,32(8)
1, 9,	6,33(12)	3, 8,	0,30(9)	6, 8,	4,45(7)
2, 3,	7,42(13)	3, 9,	11,17(13)	6, 9,	7,27(11)
2, 4,	1,53(12)	4, 5,	3,76(6)	7, 8,	6,80(9)
2, 5,	5,28(11)	4, 6,	1,58(7)	7, 9,	5,76(12)
2, 6,	2,97(11)	4, 7,	5,97(9)	8, 9,	11,03(12)

**APÊNDICE B – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-39**

Tabela 1B – Coordenadas de posições atômicas em Ângstrom (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes exceto dos átomos de hidrogênio da molécula SB-39, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	Y	Z	U(eq) [Å] ²
Br(1)	-0,29719(7)	-0,17137(2)	0,54001(3)	0,0682(1)
S(1)	0,97071(18)	0,21402(5)	0,41725(4)	0,0465(3)
N(1)	0,9641(9)	0,00803(19)	0,20994(16)	0,0723(13)
N(2)	0,6861(6)	0,07235(14)	0,38764(14)	0,0434(8)
C(1)	1,3463(7)	0,2086(2)	0,21834(16)	0,0492(10)
*C(2)	1,4067(16)	0,2990(4)	0,2135(3)	0,069(3)
*C(3)	1,5207(17)	0,3333(5)	0,2838(4)	0,076(3)
C(4)	1,3318(7)	0,32477(19)	0,34812(18)	0,0495(10)
C(5)	1,1864(6)	0,24534(17)	0,34564(16)	0,0406(8)
C(6)	1,1906(6)	0,19357(16)	0,28826(15)	0,0378(8)
C(7)	1,0163(7)	0,12618(16)	0,30085(15)	0,0378(8)
C(8)	0,8770(6)	0,12836(17)	0,36753(15)	0,0396(9)
C(9)	0,9872(8)	0,06085(19)	0,25019(17)	0,0475(10)
C(10)	0,5619(6)	0,07560(18)	0,44986(16)	0,0412(9)
C(11)	0,3529(6)	0,01738(18)	0,47008(16)	0,0386(8)
C(12)	0,2688(7)	-0,04148(18)	0,42069(17)	0,0466(10)
C(13)	0,0720(7)	-0,0963(2)	0,44081(18)	0,0493(10)
C(14)	-0,0350(6)	-0,09380(18)	0,51207(18)	0,0459(10)
C(15)	0,0412(7)	-0,0364(2)	0,56182(17)	0,0513(11)
C(16)	0,2381(6)	0,01926(19)	0,54122(16)	0,0467(10)
*C(3)A	1,396(3)	0,3478(8)	0,2607(8)	0,038(4)
*C(2)A	1,554(2)	0,2786(8)	0,2279(7)	0,044(4)

Tabela 2B – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-39.

(continua)

Átomo	x	y	Z	U(iso)
H(1)A	1,22024	0,22157	0,17850	0,0590
H(1)B	1,44335	0,16019	0,20432	0,0590
*H(2)A	1,59069	0,30251	0,19403	0,0826

Tabela 2B – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-39.

(conclusão)

Átomo	x	y	Z	U(iso)
*H(2)A1	1,73288	0,25476	0,23422	0,0531
*H(2)A2	1,55800	0,30804	0,18128	0,0531
*H(2)B	1,28873	0,31874	0,17420	0,0826
*H(3)A	1,47144	0,38325	0,25954	0,0912
*H(3)A1	1,25801	0,38627	0,24555	0,0458
*H(3)A2	1,56852	0,37601	0,26018	0,0458
*H(3)B	1,70022	0,34163	0,30503	0,0912
H(4)A	1,19913	0,36785	0,34713	0,0594
H(4)B	1,43396	0,32892	0,39425	0,0594
H(10)	0,60555	0,11621	0,48333	0,0494
H(12)	0,34605	-0,04402	0,37340	0,0557
H(13)	0,01189	-0,13458	0,40686	0,0592
H(15)	-0,03747	-0,03445	0,60896	0,0614
H(16)	0,29381	0,05809	0,57516	0,0560

Tabela 3B – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-39. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h_2a^2U_{11}+\dots+2h_ka^*b^*U_{12}]$.

(continua)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Br(1)	0,0458(2)	0,0543(2)	0,1043(3)	0,0195(2)	0,0029(2)	-0,0071(2)
S(1)	0,0562(5)	0,0406(4)	0,0426(4)	-0,0055(3)	0,0043(4)	-0,0023(4)
N(1)	0,102(3)	0,055(2)	0,0600(18)	-0,0169(15)	0,0098(18)	-0,014(2)
N(2)	0,0469(14)	0,0381(13)	0,0451(14)	0,0037(10)	-0,0015(13)	0,0017(12)
C(1)	0,0535(19)	0,0492(18)	0,0448(16)	-0,0004(13)	0,0041(14)	-0,0042(16)
C(2)	0,081(5)	0,077(5)	0,049(3)	0,019(3)	-0,001(3)	-0,030(4)
C(3)	0,086(5)	0,079(4)	0,063(4)	0,005(3)	-0,007(3)	-0,045(5)
C(4)	0,0536(18)	0,0393(16)	0,0557(17)	-0,0026(14)	-0,0048(15)	-0,0021(17)
C(5)	0,0412(14)	0,0360(14)	0,0446(15)	0,0037(12)	-0,0043(14)	0,0002(14)
C(6)	0,0379(13)	0,0361(14)	0,0395(14)	0,0022(11)	-0,0041(12)	0,0026(13)
C(7)	0,0424(15)	0,0334(14)	0,0376(14)	0,0011(11)	-0,0033(12)	0,0003(13)
C(8)	0,0452(17)	0,0308(15)	0,0427(16)	0,0024(12)	-0,0026(13)	-0,0022(12)
C(9)	0,0536(18)	0,0443(18)	0,0446(15)	0,0007(13)	0,0024(14)	-0,0049(16)
C(10)	0,0451(16)	0,0374(15)	0,0411(15)	0,0019(12)	-0,0017(14)	0,0013(12)

Tabela 3B – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-39. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^*2U11+\dots+2hka^*b^*U12]$.

(conclusão)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C(11)	0,0374(14)	0,0351(14)	0,0434(15)	0,0050(12)	-0,0038(12)	0,0049(11)
C(12)	0,054(2)	0,0429(16)	0,0429(15)	0,0014(13)	0,0021(15)	0,0041(14)
C(13)	0,0498(18)	0,0425(17)	0,0557(19)	-0,0042(13)	-0,0079(15)	0,0002(14)
C(14)	0,0342(15)	0,0385(16)	0,065(2)	0,0120(14)	-0,0006(14)	0,0002(13)
C(15)	0,0460(18)	0,057(2)	0,0509(17)	0,0021(15)	0,0084(14)	0,0004(15)
C(16)	0,0482(18)	0,0433(16)	0,0485(16)	-0,0046(13)	0,0044(15)	-0,0024(13)
C(3)A	0,050(8)	0,029(6)	0,036(8)	0,000(5)	-0,009(6)	-0,028(6)
C(2)A	0,033(5)	0,046(7)	0,054(7)	0,010(5)	0,003(5)	-0,011(5)

Tabela 4B – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-39, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Br(1)	C(14)	1,892(3)	1,939
S(1)	C(5)	1,745(3)	1,702
S(1)	C(8)	1,746(3)	1,718
N(1)	C(9)	1,145(4)	1,158
N(2)	C(8)	1,371(4)	1,398
N(2)	C(10)	1,273(4)	1,298
C(1)	C(2)	1,539(8)	1,528
C(1)	C(6)	1,490(4)	1,478
C(1)	C(2A)	1,559(12)	----
C(3)	C(4)	1,487(8)	1,529
C(3)A	C(4)	1,645(15)	----
C(4)	C(5)	1,506(4)	1,475
C(5)	C(6)	1,344(4)	1,364
C(6)	C(7)	1,431(4)	1,433
C(7)	C(8)	1,378(4)	1,377
C(7)	C(9)	1,426(4)	1,408
C(10)	C(11)	1,458(4)	1,470
C(11)	C(16)	1,395(4)	1,394
C(11)	C(12)	1,385(4)	1,396
C(12)	C(13)	1,378(5)	1,389

Tabela 4B – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-39, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(13)	C(14)	1,383(5)	1,382
C(14)	C(15)	1,361(4)	1,380
C(15)	C(16)	1,390(5)	1,392

Tabela 5B – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-39, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(5)	S(1)	C(8)	91,65(14)	91,52
C(8)	N(2)	C(10)	121,9(3)	119,84
C(2)	C(1)	C(6)	108,1(3)	110,45
C(2)A	C(1)	C(6)	111,6(5)	----
C(3)	C(4)	C(5)	110,9(4)	110,02
C(3)A	C(4)	C(5)	105,6(5)	----
S(1)	C(5)	C(4)	122,0(2)	123,23
S(1)	C(5)	C(6)	112,4(2)	113,09
C(4)	C(5)	C(6)	125,5(3)	123,67
C(1)	C(6)	C(5)	123,0(3)	124,02
C(1)	C(6)	C(7)	124,9(3)	124,32
C(5)	C(6)	C(7)	112,0(3)	111,65
C(6)	C(7)	C(8)	114,4(2)	111,93
C(6)	C(7)	C(9)	124,0(3)	123,39
C(8)	C(7)	C(9)	121,6(3)	125,67
S(1)	C(8)	N(2)	127,1(2)	117,10
S(1)	C(8)	C(7)	109,5(2)	111,81
N(2)	C(8)	C(7)	123,3(3)	130,89
N(1)	C(9)	C(7)	179,5(3)	179,08
N(2)	C(10)	C(11)	121,8(3)	117,69
C(10)	C(11)	C(12)	121,5(3)	121,11
C(10)	C(11)	C(16)	119,8(3)	118,37
C(12)	C(11)	C(16)	118,7(3)	120,52
C(11)	C(12)	C(13)	120,8(3)	119,80
C(12)	C(13)	C(14)	119,2(3)	118,31

Tabela 5B – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-39, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Br(1)	C(14)	C(13)	118,9(2)	118,46
Br(1)	C(14)	C(15)	119,6(2)	118,31
C(13)	C(14)	C(15)	121,5(3)	123,23
C(14)	C(15)	C(16)	119,1(3)	118,16
C(11)	C(16)	C(15)	120,6(3)	119,98

Tabela 6B – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-39.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(5)	S(1)	C(8)	N(2)	-175,5(3)	176,04
C(8)	S(1)	C(5)	C(4)	175,1(3)	178,69
C(8)	S(1)	C(5)	C(6)	-1,0(2)	-0,73
C(5)	S(1)	C(8)	C(7)	1,6(2)	0,70
C(10)	N(2)	C(8)	S(1)	-3,8(4)	150,39
C(8)	N(2)	C(10)	C(11)	178,0(3)	178,9
C(10)	N(2)	C(8)	C(7)	179,5(3)	-35,35
C(2)	C(1)	C(6)	C(7)	156,7(4)	165,28
C(2)	C(1)	C(6)	C(5)	-19,2(5)	-15,94
C(3)	C(4)	C(5)	S(1)	174,9(4)	162,00
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-9,6(5)	-18,64
C(4)	C(5)	C(6)	C(1)	0,6(5)	2,24
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-175,8(3)	-178,84
S(1)	C(5)	C(6)	C(1)	176,4(2)	-178,34
S(1)	C(5)	C(6)	C(7)	0,1(3)	0,57
C(1)	C(6)	C(7)	C(8)	-175,1(3)	178,87
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	1,2(4)	-0,03
C(5)	C(6)	C(7)	C(9)	-178,1(3)	-178,43
C(1)	C(6)	C(7)	C(9)	5,6(5)	0,48
C(9)	C(7)	C(8)	S(1)	177,5(3)	177,83
C(9)	C(7)	C(8)	N(2)	-5,4(5)	3,32
C(6)	C(7)	C(8)	S(1)	-1,8(3)	-0,51
C(6)	C(7)	C(8)	N(2)	175,3(3)	-175,01
N(2)	C(10)	C(11)	C(12)	-3,8(5)	-27,19

Tabela 6B – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-39.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(2)	C(10)	C(11)	C(16)	174,7(3)	153,20
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	179,7(3)	-179,74
C(16)	C(11)	C(12)	C(13)	1,2(5)	-0,13
C(10)	C(11)	C(16)	C(15)	-179,2(3)	179,92
C(12)	C(11)	C(16)	C(15)	-0,6(5)	0,30
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	-2,2(5)	-0,07
C(12)	C(13)	C(14)	Br(1)	-178,1(2)	-179,96
C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	2,8(5)	0,11
Br(1)	C(14)	C(15)	C(16)	178,7(2)	-179,88
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	-2,2(5)	0,04
C(14)	C(15)	C(16)	C(11)	1,2(5)	-0,26

Tabela 7B – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-39.

D – H...A	d (D – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(10) – H(10)...S(1)	0,9300	2,7000	3,114(3)	108,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo aceptor de próton.

Tabela 8B – Planos calculados para o composto SB-39, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 1: com 5 átomos		Plano 2: com 6 átomos		Plano 3: com 22 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	0,008(1)	#C(11)	0,000(3)	#Br(1)	0,197(1)
#C(5)	-0,005(3)	#C(12)	0,006(3)	#S(1)	-0,199(1)
#C(6)	-0,002(3)	#C(13)	-0,011(3)	#N(1)	-0,201(4)
#C(7)	0,009(3)	#C(14)	0,011(3)	#N(2)	-0,104(3)
#C(8)	-0,011(3)	#C(15)	-0,006(3)	#C(1)	0,012(3)
Br(1)	-0,542(1)	#C(16)	0,000(3)	#C(2)	0,584(7)
N(1)	0,097(4)	Br(1)	0,041(1)	#C(3)	-0,117(8)
N(2)	-0,098(3)	S(1)	-0,134(1)	#C(4)	-0,026(3)
C(1)	-0,088(3)	N(1)	0,698(4)	#C(5)	-0,138(3)
C(2)	-0,652(7)	N(2)	0,124(3)	#C(6)	-0,117(3)
C(3)	0,027(8)	C(1)	0,058(3)	#C(7)	-0,148(3)
C(4)	-0,107(3)	C(2)	-0,677(7)	#C(8)	-0,167(3)

Tabela 8B – Planos calculados para o composto SB-39, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 1: com 5 átomos		Plano 2: com 6 átomos		Plano 3: com 22 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
C(9)	0,054(4)	C(3)	-0,203(8)	#C(9)	-0,173(4)
C(10)	-0,106(3)	C(4)	-0,399(3)	#C(10)	-0,132(3)
C(11)	-0,240(3)	C(5)	-0,119(3)	#C(11)	-0,023(3)
C(12)	-0,443(3)	C(6)	0,079(3)	#C(12)	0,195(3)
C(13)	-0,562(3)	C(7)	0,224(3)	#C(13)	0,289(3)
C(14)	-0,430(3)	C(8)	0,109(3)	#C(14)	0,118(3)
C(15)	-0,241(3)	C(9)	0,483(4)	#C(15)	-0,086(3)
C(16)	-0,133(3)	C(10)	0,025(3)	#C(16)	-0,170(3)
C(2)A	0,173(11)	C(2)A	0,137(12)	#C(2)A	-0,237(11)
C(3)A	-0,733(14)	C(3)A	-0,929(14)	#C(3)A	0,644(14)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 9B – Planos calculados para o composto SB-39, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 4: com 8 átomos		Plano 5: com 9 átomos		Plano 6: com 9 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,011(1)	#S(1)	0,058(1)	#S(1)	0,015(1)
#N(2)	0,024(3)	#N(1)	0,029(4)	#N(1)	0,023(4)
#C(1)	0,063(3)	#N(2)	-0,043(3)	#C(1)	-0,035(3)
#C(5)	0,010(3)	#C(5)	-0,011(3)	#C(4)	-0,011(3)
#C(6)	-0,023(3)	#C(6)	-0,041(3)	#C(5)	0,041(3)
#C(7)	-0,064(3)	#C(7)	-0,010(3)	#C(6)	0,025(3)
#C(8)	-0,037(3)	#C(8)	0,018(3)	#C(7)	-0,012(3)
#C(10)	0,039(3)	#C(9)	0,007(4)	#C(8)	-0,049(3)
Br(1)	0,363(1)	#C(10)	-0,006(3)	#C(9)	0,003(4)
N(1)	-0,214(4)	Br(1)	-0,327(1)	Br(1)	-0,839(1)
C(2)	0,662(7)	C(1)	-0,179(3)	N(2)	-0,181(3)
C(3)	0,014(8)	C(2)	-0,748(7)	C(2)	-0,552(7)
C(4)	0,147(3)	C(3)	-0,040(8)	C(3)	0,148(8)
C(9)	-0,144(4)	C(4)	-0,122(3)	C(10)	-0,203(3)
C(11)	0,147(3)	C(11)	-0,114(3)	C(11)	-0,385(3)
C(12)	0,316(3)	C(12)	-0,338(3)	C(12)	-0,620(3)
C(13)	0,409(3)	C(13)	-0,431(3)	C(13)	-0,783(3)

Tabela 9B – Planos calculados para o composto SB-39, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 4: com 8 átomos		Plano 5: com 9 átomos		Plano 6: com 9 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
C(14)	0,287(3)	C(14)	-0,251(3)	C(14)	-0,665(3)
C(15)	0,132(3)	C(15)	-0,040(3)	C(15)	-0,446(3)
C(16)	0,049(3)	C(16)	0,042(3)	C(16)	-0,293(3)
C(2)A	-0,162(11)	C(2)A	0,072(11)	C(2)A	0,277(11)
C(3)A	0,769(14)	C(3)A	-0,801(14)	C(3)A	-0,615(14)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 10B – Planos calculados para o composto SB-39, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 7: com 5 átomos		Plano 8: com 10 átomos		Plano 9: com 8 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#N(2)	-0,011(3)	#N(2)	-0,022(3)	#Br(1)	0,025(1)
#C(7)	0,000(3)	#C(7)	-0,051(3)	#C(10)	0,024(3)
#C(8)	0,010(3)	#C(8)	0,025(3)	#C(11)	-0,005(3)
#C(10)	-0,010(3)	#C(10)	0,041(3)	#C(12)	-0,001(3)
#C(11)	0,010(3)	#C(11)	0,034(3)	#C(13)	-0,021(3)
Br(1)	-0,054(1)	#C(12)	0,034(3)	#C(14)	0,000(3)
S(1)	0,135(1)	#C(13)	0,020(3)	#C(15)	-0,016(3)
N(1)	-0,273(4)	#C(14)	-0,042(3)	#C(16)	-0,006(3)
C(1)	0,253(3)	#C(15)	-0,032(3)	S(1)	-0,128(1)
C(2)	0,943(7)	#C(16)	-0,006(3)	N(1)	0,701(4)
C(3)	0,354(8)	Br(1)	-0,114(1)	N(2)	0,125(3)
C(4)	0,452(3)	S(1)	0,265(1)	C(1)	0,070(3)
C(5)	0,216(3)	N(1)	-0,505(4)	C(2)	-0,661(7)
C(6)	0,132(3)	C(1)	0,187(3)	C(3)	-0,186(8)
C(9)	-0,147(4)	C(2)	0,939(7)	C(4)	-0,385(3)
C(12)	0,106(3)	C(3)	0,449(8)	C(5)	-0,109(3)
C(13)	0,116(3)	C(4)	0,601(3)	C(6)	0,089(3)
C(14)	-0,017(3)	C(5)	0,301(3)	C(7)	0,230(3)
C(15)	-0,102(3)	C(6)	0,121(3)	C(8)	0,113(3)
C(16)	-0,101(3)	C(9)	-0,299(4)	C(9)	0,487(4)
C(2)A	0,130(12)	C(2)A	0,130(12)	C(2)A	0,153(12)
C(3)A	1,097(14)	C(3)A	1,176(14)	C(3)A	-0,913(14)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 11B – Planos calculados para o composto SB-39, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 10: com 9 átomos				
Átomos	Distância (Å)			
#Br(1)	-0,013(1)			
#N(2)	-0,008(3)			
#C(7)	-0,032(3)			
#C(8)	0,013(3)			
#C(10)	0,026(3)			
#C(11)	0,047(3)			
#C(14)	0,023(3)			
#C(15)	-0,027(3)			
#C(16)	-0,028(3)			
S(1)	0,177(1)			
N(1)	-0,374(4)			
C(1)	0,194(3)			
C(2)	0,900(7)			
C(3)	0,348(8)			
C(4)	0,478(3)			
C(5)	0,227(3)			
C(6)	0,105(3)			
C(9)	-0,217(4)			
C(12)	0,108(3)			
C(13)	0,120(3)			
C(2)A	0,086(12)			
C(3)A	1,086(14)			

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 12B – Ângulos entre os planos calculados para o composto SB-39.

(continua)

Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)
1, 2	8,70(15)	2, 9	0,14(14)	5, 6	3,22(8)
1, 3	1,64(11)	2, 10	3,40(13)	5, 7	5,4(2)
1, 4	1,49(12)	3, 4	2,35(8)	5, 8	9,31(9)
1, 5	2,01(12)	3, 5	0,40(7)	5, 9	9,76(10)
1, 6	1,92(12)	3, 6	3,01(8)	5, 10	6,78(9)
1, 7	5,2(3)	3, 7	5,2(2)	6, 7	7,0(2)

Tabela 12B – Ângulos entre os planos calculados para o composto SB-39.
(conclusão)

Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)
1, 8	8,54(13)	3, 8	9,02(9)	6, 8	10,14(10)
1, 9	8,63(13)	3, 9	9,41(10)	6, 9	9,99(10)
1, 10	6,12(13)	3, 10	6,49(9)	6, 10	7,84(10)
2, 3	9,46(12)	4, 5	2,74(9)	7, 8	4,1(2)
2, 4	7,28(13)	4, 6	3,28(9)	7, 9	5,1(2)
2, 5	9,80(12)	4, 7	3,8(2)	7, 10	1,7(2)
2, 6	10,08(12)	4, 8	7,06(10)	8, 9	1,82(11)
2, 7	5,1(3)	4, 9	7,22(11)	8, 10	2,54(11)
2, 8	1,71(13)	4, 10	4,63(10)	9, 10	3,42(11)

**APÊNDICE C – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-46**

Tabela 1C – Coordenadas de posições atômicas em Ângstrom (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes exceto dos átomos de hidrogênio da molécula SB-46, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	Y	Z	U(eq) [Å] ²
Br(1)	1,25903	-0,05311	0,07576	0,0634
S(1)	0,16718	0,07653	0,45077	0,0466
N(1)	0,03099	0,28081	0,26243	0,0694
N(2)	0,37840	0,10632	0,31416	0,0415
C(1)	-0,20834	0,27036	0,59526	0,0511
C(2)	-0,06409	0,19779	0,61370	0,0483
C(3)	-0,14988	0,13600	0,56056	0,0492
C(4)	-0,04366	0,14380	0,48475	0,0415
C(5)	-0,08406	0,20057	0,43654	0,0384
C(6)	-0,24717	0,26832	0,45189	0,0475
C(7)	-0,13776	0,30725	0,52377	0,0464
C(8)	0,21139	0,12578	0,36988	0,0390
C(9)	0,06037	0,18954	0,37093	0,0374
C(10)	0,04882	0,23978	0,31029	0,0460
C(11)	0,49305	0,04361	0,31329	0,0425
C(12)	0,67923	0,02233	0,25672	0,0388
C(13)	0,76258	0,07102	0,20429	0,0439
C(14)	0,93427	0,04885	0,15035	0,0472
C(15)	1,02658	-0,02229	0,15029	0,0429
C(16)	0,95105	-0,07160	0,20247	0,0487
C(17)	0,77636	-0,04905	0,25593	0,0471

Tabela 2C – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-46.

(continua)

Átomo	x	y	z	U(iso)
H(1)A	-0,15898	0,30336	0,63643	0,0800
H(1)B	-0,41228	0,26295	0,59236	0,0800
H(2)A	0,13978	0,20456	0,61467	0,0800
H(2)B	-0,10509	0,18354	0,66348	0,0800

Tabela 2C – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-46.

(conclusão)

Átomo	x	y	z	U(iso)
H(3)A	-0,07811	0,09079	0,58266	0,0800
H(3)B	-0,35560	0,13285	0,55468	0,0800
H(6)A	-0,44507	0,25558	0,45474	0,0800
H(6)B	-0,23819	0,30155	0,41035	0,0800
H(7)A	0,06709	0,31175	0,52486	0,0800
H(7)B	-0,21632	0,35596	0,52268	0,0800
H(11)	0,45661	0,01026	0,35004	0,0800
H(13)	0,70250	0,11909	0,20537	0,0800
H(14)	0,98686	0,08143	0,11460	0,0800
H(16)	1,01606	-0,11927	0,20189	0,0800
H(17)	0,72378	-0,08184	0,29149	0,0800

Tabela 3C – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-46. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^*2U11+...+2hka^*b^*U12]$.

(continua)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Br(1)	0,0510	0,0879	0,0527	-0,0213	0,0126	0,0093
S(1)	0,0619	0,0382	0,0411	-0,0004	0,0112	0,0044
N(1)	0,0994	0,0637	0,0486	0,0122	0,0249	0,0142
N(2)	0,0437	0,0423	0,0394	-0,0070	0,0084	0,0009
C(1)	0,0620	0,0518	0,0414	-0,0100	0,0149	0,0002
C(2)	0,0578	0,0538	0,0344	-0,0007	0,0110	-0,0017
C(3)	0,0618	0,0466	0,0414	0,0022	0,0160	-0,0050
C(4)	0,0487	0,0396	0,0370	-0,0060	0,0085	-0,0026
C(5)	0,0408	0,0409	0,0339	-0,0039	0,0063	-0,0016
C(6)	0,0505	0,0511	0,0417	-0,0001	0,0082	0,0121
C(7)	0,0544	0,0391	0,0477	-0,0034	0,0151	0,0019
C(8)	0,0418	0,0394	0,0367	-0,0055	0,0075	-0,0044
C(9)	0,0398	0,0387	0,0340	-0,0026	0,0049	-0,0013
C(10)	0,0548	0,0453	0,0397	-0,0040	0,0141	0,0038
C(11)	0,0448	0,0439	0,0393	-0,0022	0,0072	-0,0006
C(12)	0,0379	0,0405	0,0379	-0,0050	0,0029	0,0009
C(13)	0,0490	0,0354	0,0480	-0,0050	0,0078	0,0027

Tabela 3C – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-46. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^2U11+\dots+2hka*b*U12]$.

(conclusão)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C(14)	0,0495	0,0465	0,0472	0	0,0122	-0,0030
C(15)	0,0347	0,0529	0,0412	-0,0121	0,0042	0,0026
C(16)	0,0533	0,0423	0,0502	-0,0074	0,0027	0,0122
C(17)	0,0544	0,0413	0,0461	0,0012	0,0077	0,0071

Tabela 4C – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-46, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Br(1)	C(15)	1,8967	1,939
S(1)	C(4)	1,7353	1,704
S(1)	C(8)	1,7439	1,715
N(1)	C(10)	1,1430	1,158
N(2)	C(8)	1,3790	1,398
N(2)	C(11)	1,2758	1,298
C(1)	C(2)	1,5224	1,524
C(1)	C(7)	1,5188	1,524
C(2)	C(3)	1,5173	1,528
C(3)	C(4)	1,5033	1,474
C(4)	C(5)	1,3606	1,363
C(5)	C(6)	1,5048	1,479
C(5)	C(9)	1,4315	1,434
C(6)	C(7)	1,5274	1,528
C(8)	C(9)	1,3746	1,378
C(9)	C(10)	1,4279	1,409
C(11)	C(12)	1,4588	1,470
C(12)	C(13)	1,3845	1,394
C(12)	C(17)	1,3922	1,396
C(13)	C(14)	1,3825	1,392
C(14)	C(15)	1,3802	1,380
C(15)	C(16)	1,3765	1,382
C(16)	C(17)	1,3874	1,389

Tabela 5C – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-46, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(4)	S(1)	C(8)	92,28	91,59
C(8)	N(2)	C(11)	121,05	119,84
C(2)	C(1)	C(7)	116,64	113,36
C(1)	C(2)	C(3)	115,57	112,73
C(2)	C(3)	C(4)	114,12	110,87
S(1)	C(4)	C(3)	120,12	121,61
S(1)	C(4)	C(5)	112,01	113,16
C(3)	C(4)	C(5)	127,83	125,23
C(4)	C(5)	C(6)	124,31	124,37
C(4)	C(5)	C(9)	111,57	111,37
C(6)	C(5)	C(9)	124,04	124,26
C(5)	C(6)	C(7)	113,88	110,63
C(1)	C(7)	C(6)	115,12	112,85
S(1)	C(8)	N(2)	126,33	117,30
S(1)	C(8)	C(9)	109,29	111,72
N(2)	C(8)	C(9)	124,34	130,76
C(5)	C(9)	C(8)	114,81	112,15
C(5)	C(9)	C(10)	123,44	122,92
C(8)	C(9)	C(10)	121,74	124,91
N(1)	C(10)	C(9)	177,70	179,31
N(2)	C(11)	C(12)	122,37	117,68
C(11)	C(12)	C(13)	121,96	121,11
C(11)	C(12)	C(17)	118,75	118,37
C(13)	C(12)	C(17)	119,30	120,52
C(12)	C(13)	C(14)	120,62	119,80
C(13)	C(14)	C(15)	119,10	118,30
Br(1)	C(15)	C(14)	119,20	118,46
Br(1)	C(15)	C(16)	119,24	118,31
C(14)	C(15)	C(16)	121,56	123,23
C(15)	C(16)	C(17)	118,94	118,16
C(12)	C(17)	C(16)	120,46	119,98

Tabela 6C – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-46.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(8)	S(1)	C(4)	C(3)	176,92	-179,62
C(8)	S(1)	C(4)	C(5)	1,14	0,72
C(4)	S(1)	C(8)	N(2)	176,24	-175,85
C(4)	S(1)	C(8)	C(9)	1,57	-0,62
C(8)	N(2)	C(11)	C(12)	177,68	-178,94
C(11)	N(2)	C(8)	S(1)	8,70	-149,28
C(11)	N(2)	C(8)	C(9)	173,80	36,57
C(2)	C(1)	C(7)	C(6)	67,70	71,75
C(7)	C(1)	C(2)	C(3)	66,16	-71,51
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	70,26	78,667
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	55,31	-61,16
C(2)	C(3)	C(4)	S(1)	122,40	119,23
S(1)	C(4)	C(5)	C(6)	177,37	179,12
C(3)	C(4)	C(5)	C(9)	177,48	179,74
S(1)	C(4)	C(5)	C(9)	0,39	-0,62
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	0,50	-0,53
C(4)	C(5)	C(9)	C(8)	0,86	0,14
C(6)	C(5)	C(9)	C(8)	176,13	-179,59
C(6)	C(5)	C(9)	C(10)	4,52	-1,22
C(4)	C(5)	C(9)	C(10)	178,49	178,52
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	55,73	61,86
C(9)	C(5)	C(6)	C(7)	120,88	-118,44
C(5)	C(6)	C(7)	C(1)	73,80	-79,19
S(1)	C(8)	C(9)	C(5)	1,67	0,38
N(2)	C(8)	C(9)	C(5)	176,20	174,79
N(2)	C(8)	C(9)	C(10)	4,44	-3,55
S(1)	C(8)	C(9)	C(10)	177,70	-177,95
N(2)	C(11)	C(12)	C(13)	5,71	27,31
N(2)	C(11)	C(12)	C(17)	174,59	-153,06
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	178,59	179,76
C(17)	C(12)	C(13)	C(14)	1,71	0,14
C(11)	C(12)	C(17)	C(16)	179,24	-179,95
C(13)	C(12)	C(17)	C(16)	1,06	-0,31
C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	1,29	0,07
C(13)	C(14)	C(15)	Br(1)	179,38	179,95
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	0,19	-0,12

Tabela 6C – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-46.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Br(1)	C(15)	C(16)	C(17)	178,74	179,90
C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	0,45	-0,03
C(15)	C(16)	C(17)	C(12)	0,02	0,26

Tabela 7C - Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-46.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(11) –H(11)...S(1)	0,9300	2,6600	3,0917	109,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo aceptor de próton.

Tabela 8C – Planos calculados para o composto SB-46, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 1: com 5 átomos		Plano 2: com 6 átomos		Plano 3: com 7 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,009	#C(12)	-0,007	#C(1)	-0,172
#C(4)	0,006	#C(13)	0,008	#C(2)	0,257
#C(5)	0,000	#C(14)	-0,003	#C(3)	-0,344
#C(8)	0,011	#C(15)	-0,003	#C(4)	0,172
#C(9)	-0,008	#C(16)	0,004	#C(5)	0,171
Br(1)	0,369	#C(17)	0,001	#C(6)	-0,360
N(1)	-0,099	Br(1)	-0,037	#C(7)	0,275
N(2)	0,083	S(1)	0,291	S(1)	0,927
C(1)	1,197	N(1)	-1,068	N(1)	0,966
C(2)	1,251	N(2)	-0,137	C(8)	1,292
C(3)	0,068	C(1)	1,242	C(9)	0,803
C(6)	0,067	C(3)	0,496	C(10)	0,914
C(7)	1,275	C(4)	0,179		
C(10)	-0,047	C(5)	-0,169		
C(11)	-0,022	C(6)	-0,289		
C(12)	0,100	C(7)	0,974		
C(13)	0,450	C(8)	-0,105		
C(14)	0,529	C(9)	-0,338		
C(15)	0,279	C(10)	-0,732		
C(16)	-0,050	C(11)	-0,027		
C(17)	-0,140				

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 9C – Planos calculados para o composto SB-46, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 4: com 10 átomos		Plano 5: com 21 átomos		Plano 6: com 11 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	0,146	#Br(1)	0,406	#S(1)	-0,044
#C(1)	0,136	#S(1)	-0,352	#N(1)	-0,045
#C(2)	0,394	#N(1)	-0,312	#N(2)	0,093
#C(3)	-0,510	#N(2)	-0,139	#C(3)	0,008
#C(4)	-0,257	#C(1)	0,715	#C(4)	-0,029
#C(5)	-0,258	#C(2)	0,767	#C(5)	-0,012
#C(6)	-0,514	#C(3)	-0,387	#C(6)	0,061
#C(7)	0,420	#C(4)	-0,382	#C(8)	0,007
#C(8)	0,358	#C(5)	-0,355	#C(9)	-0,002
#C(9)	0,084	#C(6)	-0,314	#C(10)	-0,015
N(1)	0,133	#C(7)	0,853	#C(11)	-0,021
N(2)	0,780	#C(8)	-0,268	Br(1)	0,429
C(10)	0,128	#C(9)	-0,301	C(1)	1,152
C(11)	0,904	#C(10)	-0,295	C(2)	1,189
C(12)	1,395	#C(11)	-0,233	C(7)	1,257
C(17)	1,394	#C(12)	-0,052	C(12)	0,115
		#C(13)	0,347	C(13)	0,490
		#C(14)	0,482	C(14)	0,582
		#C(15)	0,239	C(15)	0,321
		#C(16)	-0,137	C(16)	-0,033
		#C(17)	-0,283	C(17)	-0,136

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 10C – Planos calculados para o composto SB-46, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 7: com 4 átomos		Plano 8: com 9 átomos		Plano 9: com 8 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#N(2)	-0,012	#S(1)	-0,014	#Br(1)	-0,023
#C(8)	0,012	#N(1)	-0,031	#C(11)	-0,023
#C(11)	-0,012	#C(3)	-0,005	#C(12)	-0,002
#C(12)	0,012	#C(4)	-0,027	#C(13)	0,015
Br(1)	-0,013	#C(5)	-0,015	#C(14)	0,006
S(1)	0,258	#C(6)	0,035	#C(15)	0,007

Tabela 10C – Planos calculados para o composto SB-46, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 7: com 4 átomos		Plano 8: com 9 átomos		Plano 9: com 8 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
N(1)	-0,592	#C(8)	0,043	#C(16)	0,013
C(1)	1,439	#C(9)	0,014	#C(17)	0,008
C(3)	0,484	#C(10)	0,000	S(1)	0,289
C(4)	0,239	Br(1)	0,592	N(1)	-1,069
C(5)	0,031	N(2)	0,149	N(2)	-0,135
C(6)	0,019	C(1)	1,106	C(1)	1,233
C(7)	1,291	C(2)	1,161	C(3)	0,489
C(9)	-0,108	C(7)	1,219	C(4)	0,174
C(10)	-0,366	C(11)	0,052	C(5)	-0,173
C(13)	0,154	C(12)	0,209	C(6)	-0,295
C(14)	0,144	C(13)	0,587	C(7)	0,967
C(15)	0,018	C(14)	0,700	C(8)	-0,105
C(16)	-0,102	C(15)	0,456	C(9)	-0,340
C(17)	-0,105	C(16)	0,100	C(10)	-0,734
		C(17)	-0,024		

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 11C – Ângulos entre os planos calculados para o composto SB-46.

Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)
1, 2	14,57	2, 7	6,03	4, 8	13,84
1, 3	28,58	2, 8	15,50	4, 9	21,87
1, 4	15,12	2, 9	0,09	5, 6	1,78
1, 5	2,55	3, 4	13,45	5, 7	10,87
1, 6	1,07	3, 5	26,46	5, 8	1,05
1, 7	8,85	3, 6	28,19	5, 9	16,24
1, 8	1,51	3, 7	31,96	6, 7	9,91
1, 9	14,56	3, 8	27,29	6, 8	0,92
2, 3	33,03	3, 9	32,94	6, 9	15,58
2, 4	21,94	4, 5	13,04	7, 8	9,98
2, 5	16,27	4, 6	14,75	7, 9	6,04
2, 6	15,60	4, 7	19,42	8, 9	15,48

**APÊNDICE D – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-70**

Tabela 1D – Coordenadas de posições atômicas em Ângstron (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes exceto dos átomos de hidrogênio da molécula SB-70, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	Y	Z	U(eq) [Å] ²
S(1)	0,32267(6)	0,41226(2)	0,46994(3)	0,0490(1)
O(1)	-0,92181(18)	0,47793(6)	0,13558(7)	0,0540(4)
N(1)	0,2702(3)	0,19519(9)	0,26810(11)	0,0772(6)
N(2)	0,0069(2)	0,36747(7)	0,33708(8)	0,0459(4)
C(1)	0,8994(3)	0,24058(12)	0,59898(12)	0,0716(7)
C(2)	0,7767(3)	0,30889(12)	0,62771(12)	0,0703(7)
C(3)	0,7309(3)	0,37197(10)	0,56455(11)	0,0570(6)
C(4)	0,5531(2)	0,35322(8)	0,49380(10)	0,0438(5)
C(5)	0,5431(2)	0,29284(8)	0,44248(9)	0,0422(5)
C(6)	0,7177(3)	0,23126(9)	0,44736(10)	0,0513(5)
C(7)	0,7667(3)	0,19336(10)	0,53134(11)	0,0610(6)
C(8)	0,2071(2)	0,35569(8)	0,38861(9)	0,0424(4)
C(9)	0,3452(2)	0,29448(8)	0,38264(9)	0,0423(5)
C(10)	0,2987(3)	0,23961(9)	0,31887(11)	0,0524(6)
C(11)	-0,1000(3)	0,42960(9)	0,33768(10)	0,0463(5)
C(12)	-0,3137(2)	0,44311(8)	0,28607(9)	0,0418(4)
C(13)	-0,4214(3)	0,38671(9)	0,23579(10)	0,0476(5)
C(14)	-0,6222(3)	0,40029(9)	0,18693(11)	0,0499(5)
C(15)	-0,7230(2)	0,47096(9)	0,18667(9)	0,0425(5)
C(16)	-0,6188(3)	0,52776(9)	0,23577(10)	0,0484(5)
C(17)	-0,4160(3)	0,51325(9)	0,28496(10)	0,0487(5)
C(18)	-1,0328(3)	0,54949(10)	0,13077(11)	0,0559(6)
C(19)	-1,2426(3)	0,54211(13)	0,06929(12)	0,0699(7)

Tabela 2D – Coordenadas atômicas fracionárias em angstron (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-70.

(continua)

Átomo	x	y	z	U(iso)
H(1)A	1,03641	0,25789	0,57945	0,0859
H(1)B	0,94398	0,20837	0,64628	0,0859

Tabela 2D – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-70.

(conclusão)

Átomo	x	y	z	U(iso)
H(2)A	0,63371	0,29230	0,64305	0,0843
H(2)B	0,86590	0,32908	0,67682	0,0843
H(3)A	0,68463	0,41657	0,59200	0,0684
H(3)B	0,87013	0,38385	0,54319	0,0684
H(6)A	0,85714	0,25231	0,43337	0,0616
H(6)B	0,66683	0,19329	0,40640	0,0616
H(7)A	0,62417	0,17929	0,54899	0,0733
H(7)B	0,85017	0,14736	0,52518	0,0733
H(11)	-0,03838	0,46779	0,37263	0,0556
H(13)	-0,35579	0,33926	0,23549	0,0571
H(14)	-0,69157	0,36213	0,15373	0,0599
H(16)	-0,68438	0,57523	0,23573	0,0580
H(17)	-0,34666	0,55146	0,31809	0,0584
H(18)A	-0,93458	0,58791	0,11315	0,0671
H(18)B	-1,07151	0,56356	0,18430	0,0671
H(19)A	-1,32143	0,58932	0,06454	0,1048
H(19)B	-1,33846	0,50402	0,08744	0,1048
H(19)C	-1,20212	0,52825	0,01660	0,1048

Tabela 3D – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-70. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^*2U11+...+2hka*b*U12]$.

(continua)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
S(1)	0,0451(2)	0,0468(2)	0,0533(2)	-0,0037(2)	0,0008(2)	0,0085(2)
O(1)	0,0441(6)	0,0583(7)	0,0563(7)	0,0013(5)	-0,0044(5)	0,0061(5)
N(1)	0,0936(12)	0,0563(10)	0,0727(11)	-0,0110(9)	-0,0203(9)	0,0067(9)
N(2)	0,0401(6)	0,0466(7)	0,0497(8)	0,0074(6)	0,0016(5)	0,0013(5)
C(1)	0,0678(12)	0,0780(13)	0,0631(12)	0,0006(10)	-0,0117(9)	0,0265(10)
C(2)	0,0698(12)	0,0819(14)	0,0533(10)	-0,0062(10)	-0,0121(9)	0,0244(10)
C(3)	0,0484(9)	0,0572(10)	0,0618(11)	-0,0114(8)	-0,0052(8)	0,0051(8)
C(4)	0,0405(8)	0,0437(8)	0,0462(8)	0,0030(7)	0,0025(6)	0,0045(6)
C(5)	0,0422(8)	0,0414(8)	0,0427(8)	0,0058(6)	0,0050(6)	0,0032(6)
C(6)	0,0517(9)	0,0480(9)	0,0535(9)	0,0006(7)	0,0046(7)	0,0116(7)

Tabela 3D – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-70. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^*2U11+...+2hka^*b^*U12]$.

(conclusão)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C(7)	0,0642(11)	0,0534(10)	0,0633(11)	0,0083(8)	0,0011(9)	0,0158(8)
C(8)	0,0402(7)	0,0433(8)	0,0431(8)	0,0056(6)	0,0036(6)	-0,0007(6)
C(9)	0,0445(8)	0,0388(8)	0,0430(8)	0,0035(6)	0,0042(6)	-0,0004(6)
C(10)	0,0576(10)	0,0423(9)	0,0534(10)	0,0033(8)	-0,0064(8)	0,0034(7)
C(11)	0,0442(8)	0,0461(9)	0,0474(9)	0,0027(7)	0,0021(7)	-0,0009(7)
C(12)	0,0402(7)	0,0434(8)	0,0421(8)	0,0045(6)	0,0069(6)	0,0012(6)
C(13)	0,0458(8)	0,0386(8)	0,0576(10)	0,0025(7)	0,0049(7)	0,0031(6)
C(14)	0,0467(8)	0,0446(9)	0,0568(10)	-0,0040(7)	0,0014(7)	-0,0033(7)
C(15)	0,0372(7)	0,0508(9)	0,0397(8)	0,0049(7)	0,0065(6)	0,0016(6)
C(16)	0,0506(9)	0,0439(8)	0,0498(9)	-0,0011(7)	0,0041(7)	0,0096(7)
C(17)	0,0505(9)	0,0453(8)	0,0484(9)	-0,0046(7)	0,0003(7)	0,0024(7)
C(18)	0,0482(9)	0,0616(10)	0,0573(10)	0,0106(8)	0,0050(8)	0,0096(8)
C(19)	0,0512(10)	0,0929(15)	0,0634(12)	0,0091(10)	0,0005(9)	0,0185(10)

Tabela 4D – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-70, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
S(1)	C(4)	1,7327(14)	1,706
S(1)	C(8)	1,7337(15)	1,727
O(1)	C(15)	1,3612(17)	1,359
O(1)	C(18)	1,431(2)	1,415
N(1)	C(10)	1,142(2)	1,158
N(2)	C(8)	1,3817(18)	1,397
N(2)	C(11)	1,276(2)	1,300
C(1)	C(2)	1,526(3)	1,524
C(1)	C(7)	1,522(3)	1,524
C(2)	C(3)	1,524(3)	1,528
C(3)	C(4)	1,497(2)	1,474
C(4)	C(5)	1,359(2)	1,362
C(5)	C(6)	1,507(2)	1,479
C(5)	C(9)	1,4283(19)	1,435
C(6)	C(7)	1,523(2)	1,528

Tabela 4D – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-70, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(8)	C(9)	1,3771(19)	1,377
C(9)	C(10)	1,427(2)	1,408
C(11)	C(12)	1,451(2)	1,464
C(12)	C(13)	1,396(2)	1,399
C(12)	C(17)	1,387(2)	1,393
C(13)	C(14)	1,369(3)	1,383
C(14)	C(15)	1,392(2)	1,403
C(15)	C(16)	1,383(2)	1,394
C(16)	C(17)	1,384(2)	1,389
C(18)	C(19)	1,502(3)	1,525

Tabela 5D – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-70, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(4)	S(1)	C(8)	92,42(7)	91,6
C(15)	O(1)	C(18)	118,26(12)	117,77
C(8)	N(2)	C(11)	121,26(14)	119,70
C(2)	C(1)	C(7)	115,99(15)	113,35
C(1)	C(2)	C(3)	115,12(16)	112,72
C(2)	C(3)	C(4)	113,77(15)	110,88
S(1)	C(4)	C(3)	119,81(11)	121,57
S(1)	C(4)	C(5)	111,90(11)	113,10
C(3)	C(4)	C(5)	128,30(13)	125,33
C(4)	C(5)	C(6)	124,72(13)	124,34
C(4)	C(5)	C(9)	111,68(12)	111,45
C(6)	C(5)	C(9)	123,60(13)	124,21
C(5)	C(6)	C(7)	114,46(14)	110,63
C(1)	C(7)	C(6)	115,42(15)	112,86
S(1)	C(8)	N(2)	126,92(11)	117,29
S(1)	C(8)	C(9)	109,46(10)	111,64
N(2)	C(8)	C(9)	123,62(13)	130,84
C(5)	C(9)	C(8)	114,55(13)	112,21

Tabela 5D – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-70, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(5)	C(9)	C(10)	123,15(13)	122,86
C(8)	C(9)	C(10)	122,22(13)	124,91
N(1)	C(10)	C(9)	177,37(19)	179,32
N(2)	C(11)	C(12)	122,70(14)	118,57
C(11)	C(12)	C(13)	121,45(14)	121,66
C(11)	C(12)	C(17)	120,49(14)	118,61
C(13)	C(12)	C(17)	118,05(14)	119,74
C(12)	C(13)	C(14)	120,91(15)	120,29
C(13)	C(14)	C(15)	120,33(15)	119,27
O(1)	C(15)	C(16)	125,13(14)	125,60
C(14)	C(15)	C(16)	119,73(14)	121,08
C(15)	C(16)	C(17)	119,35(15)	118,78
C(12)	C(17)	C(16)	121,62(15)	120,84
O(1)	C(18)	C(19)	107,30(15)	104,38

Tabela 6D – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-70.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(4)	S(1)	C(8)	N(2)	179,41(13)	-175,67
C(4)	S(1)	C(8)	C(9)	0,26(11)	-0,57
C(8)	S(1)	C(4)	C(3)	179,71(13)	-179,70
C(8)	S(1)	C(4)	C(5)	0,20(12)	0,67
C(18)	O(1)	C(15)	C(14)	178,70(14)	178,26
C(18)	O(1)	C(15)	C(16)	0,8(2)	-1,90
C(15)	O(1)	C(18)	C(19)	178,70(13)	178,81
C(8)	N(2)	C(11)	C(12)	178,25(14)	-178,59
C(11)	N(2)	C(8)	C(9)	170,52(15)	37,22
C(11)	N(2)	C(8)	S(1)	10,5(2)	-148,82
C(2)	C(1)	C(7)	C(6)	68,2(2)	71,79
C(7)	C(1)	C(2)	C(3)	68,3(2)	-71,51
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	71,3(2)	78,59
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	54,0(2)	-61,13
C(2)	C(3)	C(4)	S(1)	125,43(14)	119,29

Tabela 6D – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-70.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	0,4(2)	-0,49
C(3)	C(4)	C(5)	C(9)	179,54(15)	179,81
S(1)	C(4)	C(5)	C(9)	0,07(15)	-0,58
S(1)	C(4)	C(5)	C(6)	179,86(12)	179,13
C(4)	C(5)	C(9)	C(8)	0,13(18)	0,14
C(9)	C(5)	C(6)	C(7)	125,18(16)	-118,53
C(4)	C(5)	C(9)	C(10)	176,95(14)	178,58
C(6)	C(5)	C(9)	C(10)	3,1(2)	-1,13
C(6)	C(5)	C(9)	C(8)	179,93(13)	-179,57
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	54,8(2)	61,80
C(5)	C(6)	C(7)	C(1)	72,17(19)	-79,18
N(2)	C(8)	C(9)	C(10)	3,7(2)	-3,81
N(2)	C(8)	C(9)	C(5)	179,45(13)	174,59
S(1)	C(8)	C(9)	C(10)	177,12(12)	-178,05
S(1)	C(8)	C(9)	C(5)	0,27(16)	0,35
N(2)	C(11)	C(12)	C(17)	175,74(15)	-168,15
N(2)	C(11)	C(12)	C(13)	3,7(2)	12,15
C(13)	C(12)	C(17)	C(16)	0,0(2)	-0,27
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	179,54(16)	179,86
C(11)	C(12)	C(17)	C(16)	179,45(15)	-180,0
C(17)	C(12)	C(13)	C(14)	0,1(2)	0,15
C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	0,1(3)	$2,72 \cdot 10^{-5}$
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	0,3(2)	-0,08
C(13)	C(14)	C(15)	O(1)	179,84(15)	179,77
C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	0,4(2)	-0,01
O(1)	C(15)	C(16)	C(17)	179,88(15)	-179,86
C(15)	C(16)	C(17)	C(12)	0,3(2)	0,20

Tabela 7D - Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-70.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
C(11) –H(11)...S(1)	0,9300	2,6900	3,1075(18)	108,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo aceptor de próton.

Tabela 8D – Planos calculados para o composto SB-70, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 1: com 5 átomos		Plano 2: com 6 átomos		Plano 3: com 7 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,001(1)	#C(12)	0,001(1)	#C(1)	0,187(2)
#C(4)	0,001(1)	#C(13)	-0,001(2)	#C(2)	-0,275(2)
#C(5)	0,000(1)	#C(14)	-0,001(2)	#C(3)	0,341(2)
#C(8)	0,002(1)	#C(15)	0,002(1)	#C(4)	-0,158(1)
#C(9)	-0,001(1)	#C(16)	-0,002(2)	#C(5)	-0,172(1)
O(1)	0,018(1)	#C(17)	0,000(2)	#C(6)	0,343(2)
N(1)	0,134(2)	S(1)	0,330(1)	#C(7)	-0,267(2)
N(2)	-0,010(1)	O(1)	-0,002(1)	S(1)	-0,834(1)
C(1)	-1,005(2)	N(1)	-1,095(2)	N(1)	-0,838(2)
C(2)	-1,143(2)	N(2)	-0,089(1)	C(8)	-1,149(1)
C(3)	-0,007(2)	C(1)	0,851(2)	C(9)	-0,740(1)
C(6)	-0,001(2)	C(2)	1,334(2)	C(10)	-0,817(2)
C(7)	-1,133(2)	C(3)	0,331(2)		
C(10)	0,061(2)	C(4)	0,117(1)		
C(11)	0,173(2)	C(5)	-0,231(1)		
C(12)	0,131(1)	C(6)	-0,484(2)		
C(13)	-0,191(2)	C(7)	0,660(2)		
C(14)	-0,219(2)	C(8)	-0,059(1)		
C(15)	0,073(1)	C(9)	-0,329(1)		
C(16)	0,400(2)	C(10)	-0,740(2)		
C(17)	0,423(2)	C(11)	-0,009(2)		
C(18)	0,334(2)	C(18)	-0,028(2)		
C(19)	0,227(2)	C(19)	-0,059(2)		

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 9D – Planos calculados para o composto SB-70, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 4: com 10 átomos		Plano 5: com 23 átomos		Plano 6: com 10 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	-0,135(1)	#S(1)	0,204(1)	#S(1)	0,024(1)
#C(1)	-0,088(2)	#O(1)	-0,277(1)	#N(1)	0,052(2)
#C(2)	-0,398(2)	#N(1)	0,298(2)	#N(2)	-0,026(1)
#C(3)	0,490(2)	#N(2)	0,065(1)	#C(3)	0,025(2)

Tabela 9D – Planos calculados para o composto SB-70, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 4: com 10 átomos		Plano 5: com 23 átomos		Plano 6: com 10 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#C(4)	0,225(1)	#C(1)	-0,539(2)	#C(4)	0,013(1)
#C(5)	0,213(1)	#C(2)	-0,717(2)	#C(5)	-0,017(1)
#C(6)	0,485(2)	#C(3)	0,362(2)	#C(6)	-0,036(2)
#C(7)	-0,396(2)	#C(4)	0,296(1)	#C(8)	-0,007(1)
#C(8)	-0,305(1)	#C(5)	0,287(1)	#C(9)	-0,030(1)
#C(9)	-0,091(1)	#C(6)	0,352(2)	#C(10)	0,003(2)
N(1)	-0,084(2)	#C(7)	-0,720(2)	O(1)	-0,005(1)
N(2)	-0,623(1)	#C(8)	0,157(1)	C(1)	-1,005(2)
C(10)	-0,106(2)	#C(9)	0,205(1)	C(2)	-1,116(2)
C(11)	-0,637(2)	#C(10)	0,243(2)	C(7)	-1,161(2)
C(12)	-1,002(1)	#C(11)	0,202(2)	C(11)	0,176(2)
C(13)	-1,435(2)	#C(12)	0,075(1)	C(12)	0,127(1)
C(16)	-1,248(2)	#C(13)	-0,282(2)	C(13)	-0,222(2)
C(17)	-0,917(2)	#C(14)	-0,389(2)	C(14)	-0,255(2)
		#C(15)	-0,144(1)	C(15)	0,058(1)
		#C(16)	0,217(2)	C(16)	0,412(2)
		#C(17)	0,320(2)	C(17)	0,440(2)
		#C(18)	-0,013(2)	C(18)	0,332(2)
		#C(19)	-0,201(2)	C(19)	0,210(2)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 10D – Planos calculados para o composto SB-70, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 7: com 12 átomos		Plano 8: com 10 átomos			
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)		
#O(1)	0,015(1)	#O(1)	0,017(1)		
#N(2)	-0,057(1)	#C(11)	-0,019(2)		
#C(8)	-0,026(1)	#C(12)	-0,002(1)		
#C(11)	0,016(2)	#C(13)	-0,004(2)		
#C(12)	0,023(1)	#C(14)	0,003(2)		
#C(13)	0,027(2)	#C(15)	0,014(1)		
#C(14)	0,025(2)	#C(16)	0,011(2)		
#C(15)	0,020(1)	#C(17)	0,006(2)		

Tabela 10D – Planos calculados para o composto SB-70, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 7: com 12 átomos		Plano 8: com 10 átomos			
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)		
#C(16)	0,011(2)	#C(18)	-0,001(2)		
#C(17)	0,015(2)	#C(19)	-0,026(2)		
#C(18)	-0,019(2)	S(1)	0,305(1)		
#C(19)	-0,050(2)	N(1)	-1,131(2)		
S(1)	0,358(1)	N(2)	-0,106(1)		
N(1)	-1,043(2)	C(1)	0,795(2)		
C(1)	0,897(2)	C(2)	1,286(2)		
C(2)	1,373(2)	C(3)	0,291(2)		
C(3)	0,365(2)	C(4)	0,081(1)		
C(4)	0,152(1)	C(5)	-0,270(1)		
C(5)	-0,189(1)	C(6)	-0,533(2)		
C(6)	-0,435(2)	C(7)	0,605(2)		
C(7)	0,711(2)	C(8)	-0,084(1)		
C(9)	-0,288(1)	C(9)	-0,361(1)		
C(10)	-0,694(2)	C(10)	-0,774(2)		

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 11D – Ângulos entre os planos calculados para o composto SB-70.

Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)
1, 2	14,98(7)	2, 6	16,19(6)	4, 7	18,90(5)
1, 3	25,05(7)	2, 7	0,32(7)	4, 8	18,95(5)
1, 4	13,05(6)	2, 8	0,36(7)	5, 6	3,41(3)
1, 5	3,34(5)	3, 4	12,01(6)	5, 7	15,06(4)
1, 6	1,22(5)	3, 5	21,72(5)	5, 8	15,44(4)
1, 7	14,68(6)	3, 6	25,03(5)	6, 7	15,89(5)
1, 8	15,16(6)	3, 7	27,80(6)	6, 8	16,36(5)
2, 3	27,83(7)	3, 8	27,62(6)	7, 8	0,64(6)
2, 4	19,04(6)	4, 5	9,72(4)		
2, 5	15,33(6)	4, 6	13,04(4)		

**APÊNDICE E – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-83**

Tabela 1E – Coordenadas de posições atômicas em Ângstrom (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes exceto dos átomos de hidrogênio da molécula SB-83, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	Y	Z	U(eq) [Å]²
Br(1)	0,7413(3)	0,82193(4)	-0,19380(1)	0,0763(2)
S(1)	0,7377(3)	0,88534(7)	0,13309(2)	0,0381(2)
N(1)	0,7387(18)	0,5958(3)	-0,03185(9)	0,0637(9)
N(2)	0,7417(10)	0,9253(2)	0,02252(7)	0,0334(6)
N(3)	0,7392(12)	1,3196(2)	-0,06672(9)	0,0424(8)
C(1)	0,7441(17)	0,4900(3)	0,11725(12)	0,0604(13)
C(2)	0,8053(9)	0,4569(5)	0,17517(17)	0,087(3)
*C(3)	0,819(3)	0,5419(19)	0,2105(7)	0,088(6)
*C(3)A	0,705(3)	0,5321(12)	0,2172(6)	0,061(6)
C(4)	0,7464(19)	0,6815(3)	0,21064(12)	0,0548(10)
C(5)	0,7365(12)	0,7218(3)	0,15286(10)	0,0384(8)
C(6)	0,7351(13)	0,6378(3)	0,11086(10)	0,0395(8)
C(7)	0,7393(14)	0,7068(3)	0,06079(9)	0,0372(8)
C(8)	0,7329(12)	0,8416(3)	0,06559(9)	0,0317(7)
C(9)	0,7435(16)	0,6450(3)	0,00926(11)	0,0438(9)
C(10)	0,7423(13)	1,0502(3)	0,02796(9)	0,0363(7)
C(11)	0,7373(14)	1,1356(2)	-0,01740(9)	0,0342(7)
C(12)	0,7328(14)	1,2715(3)	-0,01628(10)	0,0402(9)
C(13)	0,7359(12)	1,2184(3)	-0,10291(9)	0,0367(8)
C(14)	0,7422(12)	1,2198(3)	-0,15829(10)	0,0429(9)
C(15)	0,7371(16)	1,1011(3)	-0,18452(10)	0,0477(10)
C(16)	0,7464(12)	0,9835(3)	-0,15566(10)	0,0411(8)
C(17)	0,7504(12)	0,9794(3)	-0,10028(9)	0,0344(9)
C(18)	0,7382(12)	1,0997(2)	-0,07350(9)	0,0313(7)

Tabela 2E – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-83.

Átomo	x	y	z	U(iso)
H(1)N3	0,74461	1,39088	-0,07221	0,031(7)
H(1)A	0,83934	0,45345	0,09232	0,0725
H(1)B	0,61589	0,45185	0,10952	0,0725
*H(3)A1	0,75130	0,50307	0,25200	0,0734
H(2)A	0,71215	0,39171	0,18814	0,1036
H(2)B	0,93274	0,41344	0,17307	0,1036
*H(3)A2	0,56402	0,51627	0,21528	0,0734
*H(3)A	0,95966	0,54836	0,21785	0,1054
*H(3)B	0,76098	0,50211	0,24206	0,1054
H(4)A	0,61681	0,68688	0,22711	0,0657
H(4)B	0,83656	0,73783	0,23025	0,0657
H(10)	0,74601	1,08626	0,06216	0,0436
H(12)	0,72623	1,32243	0,01462	0,0483
H(14)	0,74955	1,29861	-0,17713	0,0515
H(15)	0,72740	1,09902	-0,22166	0,0574
H(17)	0,76076	0,90021	-0,08179	0,0413

Tabela 3E – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-83. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h_2a^2U_{11}+\dots+2h_ka^*b^*U_{12}]$.

(continua)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Br(1)	0,1127(3)	0,0672(3)	0,0489(2)	-0,0265(2)	0,0062(7)	-0,0018(9)
S(1)	0,0419(3)	0,0444(4)	0,0281(3)	-0,0019(2)	-0,0030(10)	-0,0031(11)
N(1)	0,107(2)	0,0433(15)	0,0408(13)	-0,0048(11)	0,008(5)	0,007(6)
N(2)	0,0363(10)	0,0364(12)	0,0275(9)	0,0015(8)	-0,003(3)	0,011(3)
N(3)	0,0494(14)	0,0269(12)	0,0508(13)	0,0055(9)	-0,010(4)	0,010(4)
C(1)	0,089(3)	0,0463(18)	0,0460(16)	0,0077(14)	-0,021(5)	0,012(5)
C(2)	0,148(7)	0,060(3)	0,052(2)	0,022(2)	0,010(3)	0,036(3)
C(3)	0,108(11)	0,114(13)	0,041(7)	0,023(7)	-0,021(7)	-0,052(9)
C(3)A	0,107(16)	0,037(5)	0,040(5)	0,028(4)	0,001(7)	-0,003(8)
C(4)	0,070(2)	0,062(2)	0,0323(13)	0,0110(13)	0,005(5)	-0,013(5)
C(5)	0,0385(15)	0,0442(14)	0,0325(12)	0,0086(10)	0,012(4)	0,008(4)
C(6)	0,0387(15)	0,0415(15)	0,0384(13)	0,0066(11)	-0,011(4)	-0,010(4)
C(7)	0,0403(14)	0,0392(14)	0,0322(11)	0,0011(10)	0,001(4)	-0,008(4)

Tabela 3E – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-83. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^*2U11+...+2hka^*b^*U12]$.

(conclusão)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C(8)	0,0276(14)	0,0385(14)	0,0290(10)	-0,0010(9)	0,000(3)	0,007(3)
C(9)	0,0609(18)	0,0322(14)	0,0384(14)	0,0018(11)	-0,013(4)	-0,008(4)
C(10)	0,0386(13)	0,0423(14)	0,0281(11)	-0,0038(10)	0,004(4)	-0,008(4)
C(11)	0,0367(13)	0,0337(13)	0,0323(11)	-0,0023(10)	0,003(4)	0,009(4)
C(12)	0,0461(18)	0,0364(13)	0,0382(13)	-0,0070(11)	-0,002(4)	-0,001(4)
C(13)	0,0308(13)	0,0406(15)	0,0386(12)	0,0023(10)	0,004(3)	-0,013(4)
C(14)	0,0395(15)	0,0498(16)	0,0394(14)	0,0131(12)	0,012(3)	-0,011(4)
C(15)	0,0458(16)	0,067(2)	0,0304(13)	0,0063(12)	-0,007(4)	-0,013(5)
C(16)	0,0407(15)	0,0474(15)	0,0353(12)	-0,0115(11)	-0,006(4)	0,000(4)
C(17)	0,0320(19)	0,0371(13)	0,0341(12)	-0,0011(10)	-0,003(3)	0,001(3)
C(18)	0,0315(12)	0,0324(13)	0,0300(11)	0,0017(9)	-0,013(3)	-0,003(4)

Tabela 4E – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-83, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Br(1)	C(16)	1,898(3)	1,944
S(1)	C(5)	1,733(3)	1,704
S(1)	C(8)	1,744(2)	1,720
N(1)	C(9)	1,142(4)	1,158
N(2)	C(8)	1,372(3)	1,396
N(2)	C(10)	1,276(4)	1,302
N(3)	C(12)	1,352(3)	1,390
N(3)	C(13)	1,369(3)	1,399
N(3)	H(1)N3	0,7400	1,007
C(1)	C(6)	1,511(4)	1,478
C(1)	C(2)	1,542(6)	1,528
C(2)	C(3)	1,238(19)	----
C(2)	C(3)A	1,465(16)	1,525
C(3)	C(3)A	0,80(3)	----
C(3)	C(4)	1,50(2)	----
C(3)A	C(4)	1,552(13)	1,529
C(4)	C(5)	1,501(4)	1,475

Tabela 4E – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-83, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(5)	C(6)	1,352(4)	1,363
C(6)	C(7)	1,434(4)	1,433
C(7)	C(8)	1,376(4)	1,378
C(7)	C(9)	1,432(4)	1,408
C(10)	C(11)	1,427(3)	1,443
C(11)	C(12)	1,381(4)	1,390
C(11)	C(18)	1,448(3)	1,434
C(13)	C(18)	1,412(4)	1,421
C(13)	C(14)	1,384(3)	1,401
C(14)	C(15)	1,373(4)	1,378
C(15)	C(16)	1,397(4)	1,399
C(16)	C(17)	1,384(3)	1,371
C(17)	C(18)	1,396(4)	1,399

Tabela 5E – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-83, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(5)	S(1)	C(8)	91,77(13)	91,55
C(8)	N(2)	C(10)	122,2(2)	119,44
C(12)	N(3)	C(13)	110,1(2)	108,53
C(13)	N(3)	H(1)N3	128,00	125,31
C(12)	N(3)	H(1)N3	122,00	126,16
C(2)	C(1)	C(6)	109,1(3)	110,46
C(1)	C(2)	C(3)	122,5(9)	----
C(1)	C(2)	C(3)A	115,7(8)	110,42
C(3)	C(2)	C(3)A	32,9(12)	----
C(2)	C(3)	C(3)A	89,4(19)	----
C(3)A	C(3)	C(4)	78,5(18)	----
C(2)	C(3)	C(4)	129,5(14)	----
C(2)	C(3)A	C(4)	110,5(11)	110,23
C(2)	C(3)A	C(3)	57,7(17)	----
C(3)	C(3)A	C(4)	71,4(17)	----

Tabela 5E – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-83, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(3)	C(4)	C(5)	105,7(7)	----
C(3)	C(4)	C(3)A	30,2(11)	----
C(3)A	C(4)	C(5)	111,1(6)	110,02
C(4)	C(5)	C(6)	125,0(3)	123,77
S(1)	C(5)	C(4)	122,3(2)	123,19
S(1)	C(5)	C(6)	112,6(2)	113,04
C(1)	C(6)	C(7)	125,3(3)	124,26
C(1)	C(6)	C(5)	123,0(2)	124,00
C(5)	C(6)	C(7)	111,6(3)	111,72
C(6)	C(7)	C(9)	124,7(3)	122,33
C(6)	C(7)	C(8)	114,2(2)	112,00
C(8)	C(7)	C(9)	121,0(2)	125,66
S(1)	C(8)	C(7)	109,72(18)	111,68
N(2)	C(8)	C(7)	123,2(2)	131,06
S(1)	C(8)	N(2)	126,8(2)	117,04
N(1)	C(9)	C(7)	177,2(12)	179,19
N(2)	C(10)	C(11)	121,3(2)	118,46
C(10)	C(11)	C(12)	126,3(2)	124,01
C(12)	C(11)	C(18)	105,76(19)	107,54
C(10)	C(11)	C(18)	127,9(2)	128,44
N(3)	C(12)	C(11)	110,0(2)	109,20
N(3)	C(13)	C(18)	107,3(2)	107,95
N(3)	C(13)	C(14)	130,7(3)	129,31
C(14)	C(13)	C(18)	121,9(3)	122,74
C(13)	C(14)	C(15)	117,8(3)	117,01
C(14)	C(15)	C(16)	120,3(2)	119,51
C(15)	C(16)	C(17)	122,8(3)	125,05
Br(1)	C(16)	C(15)	118,69(19)	116,81
Br(1)	C(16)	C(17)	118,4(2)	118,14
C(16)	C(17)	C(18)	116,8(3)	116,24
C(13)	C(18)	C(17)	120,0(2)	119,45
C(11)	C(18)	C(13)	106,74(19)	106,78
C(11)	C(18)	C(17)	133,2(2)	133,77

Tabela 6E – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-83.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(8)	S(1)	C(5)	C(4)	177,9(8)	179,85
C(8)	S(1)	C(5)	C(6)	0,8(7)	0,69
C(5)	S(1)	C(8)	N(2)	-176,4(8)	-175,78
C(5)	S(1)	C(8)	C(7)	-2,6(7)	-0,54
C(8)	N(2)	C(10)	C(11)	-175,5(8)	-178,4
C(10)	N(2)	C(8)	C(7)	-177,6(9)	34,90
C(10)	N(2)	C(8)	S(1)	-4,6(12)	-150,96
C(12)	N(3)	C(13)	C(14)	-179,2(9)	-180,0
C(12)	N(3)	C(13)	C(18)	-3,3(10)	-4,64·10 ⁻⁵
C(13)	N(3)	C(12)	C(11)	3,7(11)	0,08
C(6)	C(1)	C(2)	C(3)	7,9(15)	----
C(2)	C(1)	C(6)	C(7)	161,3(8)	165,98
C(6)	C(1)	C(2)	C(3)A	44,9(12)	45,95
C(2)	C(1)	C(6)	C(5)	-13,7(13)	-15,41
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	13(2)	----
C(1)	C(2)	C(3)	C(3)A	87,9(19)	----
C(3)	C(2)	C(3)A	C(4)	50,2(18)	----
C(1)	C(2)	C(3)A	C(4)	-60,5(14)	-64,84
C(1)	C(2)	C(3)A	C(3)	-110,6(19)	----
C(3)A	C(2)	C(3)	C(4)	-75(2)	----
C(2)	C(3)	C(4)	C(3)A	80(2)	----
C(4)	C(3)	C(3)A	C(2)	130,7(12)	----
C(2)	C(3)	C(3)A	C(4)	-130,7(12)	----
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	-26(2)	----
C(3)A	C(3)	C(4)	C(5)	-105,2(17)	----
C(2)	C(3)A	C(4)	C(3)	-43,2(16)	----
C(2)	C(3)A	C(4)	C(5)	41,7(16)	48,54
C(3)	C(3)A	C(4)	C(5)	85,0(19)	----
C(3)A	C(4)	C(5)	C(6)	-13,5(16)	-18,07
C(3)	C(4)	C(5)	S(1)	-158,9(10)	----
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	17,8(15)	----
C(3)A	C(4)	C(5)	S(1)	169,8(10)	162,87
C(4)	C(5)	C(6)	C(1)	-0,2(15)	1,43
S(1)	C(5)	C(6)	C(1)	176,9(7)	-179,42
S(1)	C(5)	C(6)	C(7)	1,3(10)	-0,66
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-175,8(9)	-179,81

Tabela 6E – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-83.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(1)	C(6)	C(7)	C(8)	-178,9(9)	179,01
C(1)	C(6)	C(7)	C(9)	3,0(15)	-2,49
C(5)	C(6)	C(7)	C(9)	178,5(9)	178,75
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	-3,4(12)	0,25
C(6)	C(7)	C(8)	S(1)	3,8(10)	0,26
C(6)	C(7)	C(8)	N(2)	177,9(8)	112,00
C(9)	C(7)	C(8)	S(1)	-178,0(8)	-178,18
C(9)	C(7)	C(8)	N(2)	-3,9(14)	-3,80
N(2)	C(10)	C(11)	C(12)	178,4(9)	178,57
N(2)	C(10)	C(11)	C(18)	-2,4(15)	-1,02
C(10)	C(11)	C(18)	C(13)	-178,8(9)	179,74
C(12)	C(11)	C(18)	C(13)	0,5(10)	0,10
C(12)	C(11)	C(18)	C(17)	176,8(9)	-179,91
C(10)	C(11)	C(18)	C(17)	-2,5(16)	-0,27
C(10)	C(11)	C(12)	N(3)	176,8(9)	-179,78
C(18)	C(11)	C(12)	N(3)	-2,5(11)	-0,11
N(3)	C(13)	C(14)	C(15)	179,8(9)	179,97
C(18)	C(13)	C(14)	C(15)	4,4(13)	1,28•10 ⁻⁶
N(3)	C(13)	C(18)	C(11)	1,6(9)	-0,04
N(3)	C(13)	C(18)	C(17)	-175,3(8)	179,97
C(14)	C(13)	C(18)	C(11)	178,0(8)	179,92
C(14)	C(13)	C(18)	C(17)	1,1(12)	-0,07
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	-6,6(14)	4,04•10 ⁻⁵
C(14)	C(15)	C(16)	Br(1)	-179,4(7)	-180,0
C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	3,5(15)	0,01
Br(1)	C(16)	C(17)	C(18)	-175,1(6)	179,91
C(15)	C(16)	C(17)	C(18)	2,0(13)	-0,09
C(16)	C(17)	C(18)	C(11)	179,9(9)	-179,88
C(16)	C(17)	C(18)	C(13)	-4,2(12)	0,11

Tabela 7E – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-83.

D – H,,,A	D (d – H)(Å)	d (H,,,A)(Å)	d (D,,,A)(Å)	Ângulo DHA (°)
N(3) –H(1)N3..N(1)	0,7400	2,3100	2,938(4)	143,00
C(10) –H(10)...S(1)	0,9300	2,7000	3,114(3)	108,00
C(17) –H(17)...N(2)	0,9300	2,6200	3,116(3)	114,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo aceptor de próton; ¹Simetria: x,1+y,z;

Tabela 8E – Planos calculados para o composto SB-83, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 1: com 3 átomos		Plano 2: com 3 átomos		Plano 3: com 4 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#C(2)	0,000(5)	#C(3)	0,000(18)	#C(2)	-0,160(5)
#C(3)	0,000(19)	#C(3)A	0,000(15)	#C(3)	0,385(19)
#C(3)A	0,000(14)	#C(4)	0,000(4)	#C(3)A	-0,108(18)
C(1)	1,300(4)	C(2)	-0,939(4)	#C(4)	-0,117(10)
C(4)	1,116(4)	C(5)	-1,395(3)	C(1)	-1,404(9)
				C(5)	-1,093(7)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 9E – Planos calculados para o composto SB-83, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 4: com 5 átomos		Plano 5: com 5 átomos		Plano 6: com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	0,011(2)	#N(3)	0,019(8)	#C(1)	-0,119(11)
#C(5)	-0,002(8)	#C(11)	0,008(9)	#C(2)	0,022(6)
#C(6)	-0,011(9)	#C(12)	-0,017(9)	#C(3)	0,12(2)
#C(7)	0,021(9)	#C(13)	-0,013(8)	#C(4)	-0,150(13)
#C(8)	-0,020(8)	#C(18)	0,003(8)	#C(5)	0,059(8)
Br(1)	0,048(2)	Br(1)	-0,007(2)	#C(6)	0,073(9)
N(1)	0,019(12)	S(1)	0,028(2)	S(1)	0,392(2)
N(2)	0,044(7)	N(1)	-0,005(12)	N(1)	0,555(12)
N(3)	0,039(8)	N(2)	0,037(7)	N(2)	0,885(7)
C(1)	0,047(12)	C(1)	0,054(12)	C(3)A	-0,68(2)
C(2)	0,458(6)	C(2)	0,477(6)	C(7)	0,391(9)
C(3)	0,55(2)	C(3)	0,58(2)	C(8)	0,539(8)
C(3)A	-0,22(2)	C(3)A	-0,19(2)	C(9)	0,512(11)
C(4)	0,062(13)	C(4)	0,093(13)	C(10)	1,062(9)
C(9)	0,051(11)	C(5)	0,017(8)	C(11)	1,327(9)
C(10)	0,050(9)	C(6)	-0,003(9)	C(17)	1,475(8)
C(11)	0,020(9)	C(7)	0,020(9)	C(18)	1,483(8)
C(12)	-0,008(9)	C(8)	-0,018(8)		
C(13)	0,016(8)	C(9)	0,037(11)		
C(14)	0,061(8)	C(10)	0,047(9)		
C(15)	0,025(11)	C(14)	0,020(8)		

Tabela 9E – Planos calculados para o composto SB-83, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 4: com 5 átomos		Plano 5: com 5 átomos		Plano 6: com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
C(16)	0,085(8)	C(15)	-0,024(11)		
C(17)	0,109(8)	C(16)	0,040(8)		
C(18)	0,028(8)	C(17)	0,076(8)		

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 10E – Planos calculados para o composto SB-83, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 7: com 6 átomos		Plano 8: com 6 átomos		Plano 9: com 24 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#C(1)	-0,111(11)	#C(13)	-0,007(8)	#Br(1)	-0,016(2)
#C(2)	0,301(6)	#C(14)	0,035(8)	#S(1)	-0,051(2)
#C(3)A	-0,29(2)	#C(15)	-0,032(11)	#N(1)	-0,081(12)
#C(4)	0,107(13)	#C(16)	0,000(8)	#N(2)	-0,010(7)
#C(5)	0,048(8)	#C(17)	0,027(8)	#N(3)	0,044(8)
#C(6)	-0,051(9)	#C(18)	-0,023(8)	#C(1)	-0,072(12)
Br(1)	0,003(2)	Br(1)	-0,078(2)	#C(2)	0,333(6)
S(1)	0,183(2)	S(1)	-0,082(2)	#C(3)	0,44(2)
N(1)	-0,128(12)	N(1)	-0,154(12)	#C(3)A	-0,34(2)
N(2)	0,192(7)	N(2)	-0,045(7)	#C(4)	-0,031(13)
N(3)	0,463(8)	N(3)	0,042(8)	#C(5)	-0,088(8)
C(3)	0,48(2)	C(1)	-0,144(12)	#C(6)	-0,108(9)
C(7)	0,011(9)	C(2)	0,262(6)	#C(7)	-0,065(9)
C(8)	0,083(8)	C(3)	0,38(2)	#C(8)	-0,086(8)
C(9)	-0,036(11)	C(3)A	-0,40(2)	#C(9)	-0,044(11)
C(10)	0,303(9)	C(4)	-0,077(13)	#C(10)	0,014(9)
C(11)	0,319(9)	C(5)	-0,133(8)	#C(11)	-0,002(9)
C(12)	0,403(9)	C(6)	-0,166(9)	#C(12)	-0,011(9)
C(13)	0,339(8)	C(7)	-0,119(9)	#C(13)	0,008(8)
C(14)	0,357(8)	C(8)	-0,127(8)	#C(14)	0,054(8)
C(15)	0,212(11)	C(9)	-0,108(11)	#C(15)	0,002(11)
C(16)	0,190(8)	C(10)	-0,008(9)	#C(16)	0,043(8)
C(17)	0,239(8)	C(11)	-0,019(9)	#C(17)	0,066(8)
C(18)	0,269(8)	C(12)	-0,013(9)	#C(18)	0,001(8)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 11E – Planos calculados para o composto SB-83, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 10: com 21 átomos				
Átomos	Distância (Å)			
#Br(1)	-0,013(2)			
#S(1)	-0,004(2)			
#N(1)	-0,027(12)			
#N(2)	0,015(7)			
#N(3)	0,010(8)			
#C(1)	0,018(12)			
#C(4)	0,052(13)			
#C(5)	-0,019(8)			
#C(6)	-0,036(9)			
#C(7)	-0,009(9)			
#C(8)	-0,045(8)			
#C(9)	0,012(11)			
#C(10)	0,026(9)			
#C(11)	-0,008(9)			
#C(12)	-0,031(9)			
#C(13)	-0,021(8)			
#C(14)	0,017(8)			
#C(15)	-0,026(11)			
#C(16)	0,033(8)			
#C(17)	0,065(8)			
#C(18)	-0,009(8)			
C(2)	0,436(6)			
C(3)	0,54(2)			
C(3)A	-0,24(2)			

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 12E – Ângulos entre os planos calculados para o composto SB-83.

Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)
1, 2	49(3)	2, 9	78,4(18)	5, 6	12,3(5)
1, 3	49(3)	2, 10	78,1(18)	5, 7	4,6(6)
1, 4	76,5(19)	3, 4	39(3)	5, 8	1,4(5)
1, 5	76,2(19)	3, 5	38(3)	5, 9	0,9(4)
1, 6	88,6(19)	3, 6	49(3)	5, 10	0,2(4)
1, 7	79,1(19)	3, 7	38(3)	6, 7	10,4(6)
1, 8	77,4(19)	3, 8	39(3)	6, 8	11,2(5)
1, 9	77,1(19)	3, 9	39(3)	6, 9	11,4(4)
1, 10	76,4(19)	3, 10	38(3)	6, 10	12,1(4)
2, 3	41(3)	4, 5	0,5(5)	7, 8	3,4(5)
2, 4	78,4(18)	4, 6	12,1(5)	7, 9	4,0(4)
2, 5	77,9(18)	4, 7	4,7(5)	7, 10	4,5(4)
2, 6	86,2(18)	4, 8	1,4(4)	8, 9	0,6(3)
2, 7	76,9(18)	4, 9	0,8(3)	8, 10	1,2(3)
2, 8	78,2(18)	4, 10	0,4(3)	9, 10	0,74(11)

**APÊNDICE F – Tabelas de Dados Cristalográficos e Otimizados do Composto
SB-200**

Tabela 1F – Coordenadas de posições atômicas em Ângstron (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes exceto dos átomos de hidrogênio da molécula SB-200, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	Y	Z	U(eq) [Å]²
Br(1)	-0,02770(3)	0,22305(2)	0,89992(2)	0,0631(1)
S(1)	0,17229(5)	0,09856(5)	0,38706(4)	0,0442(2)
N(1)	-0,0878(3)	0,3525(3)	0,5416(2)	0,0873(11)
N(2)	0,11935(15)	0,10444(15)	0,56592(12)	0,0357(5)
N(3)	0,27069(17)	-0,17626(17)	0,80518(13)	0,0423(6)
C(1)	0,0636(3)	0,4193(3)	0,1489(2)	0,0730(11)
C(2)	0,1631(3)	0,3248(3)	0,1680(2)	0,0656(10)
C(3)	0,1296(3)	0,2066(2)	0,20592(18)	0,0568(9)
C(4)	0,1082(2)	0,21082(19)	0,30545(16)	0,0402(7)
C(5)	0,0391(2)	0,28695(18)	0,34257(16)	0,0383(6)
C(6)	-0,0302(2)	0,3938(2)	0,29100(19)	0,0517(8)
C(7)	0,0390(3)	0,4733(2)	0,2392(2)	0,0640(10)
C(8)	0,10513(18)	0,15177(18)	0,47369(14)	0,0333(6)
C(9)	0,03753(19)	0,25221(18)	0,43903(15)	0,0352(6)
C(10)	-0,0317(2)	0,3099(2)	0,49564(18)	0,0496(8)
C(11)	0,16707(19)	0,00023(18)	0,58655(15)	0,0371(6)
C(12)	0,18902(18)	-0,05233(18)	0,68085(14)	0,0358(6)
C(13)	0,2581(2)	-0,1544(2)	0,70972(16)	0,0414(7)
C(14)	0,20873(18)	-0,08993(18)	0,84159(15)	0,0363(6)
C(15)	0,1962(2)	-0,0752(2)	0,93517(16)	0,0441(7)
C(16)	0,1276(2)	0,0197(2)	0,95160(16)	0,0457(7)
C(17)	0,0700(2)	0,09541(19)	0,87451(16)	0,0403(7)
C(18)	0,08168(18)	0,08247(18)	0,78179(15)	0,0363(6)
C(19)	0,15459(17)	-0,01070(17)	0,76496(14)	0,0336(6)

Tabela 2F – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom (Å) para os átomos de hidrogênio e parâmetros de deslocamento isotrópico do composto SB-200.

Átomo	x	y	z	U(iso)
H(1)N3	0,30678	-0,23855	0,83579	0,0635
H(1)A	0,08590	0,48309	0,11116	0,0876
H(1)B	-0,01178	0,38408	0,10936	0,0876
H(2)A	0,18459	0,31004	0,10777	0,0787
H(2)B	0,23524	0,35618	0,21483	0,0787
H(3)A	0,19467	0,14988	0,20774	0,0681
H(3)B	0,05602	0,17656	0,15993	0,0681
H(6)A	-0,10353	0,36554	0,24364	0,0620
H(6)B	-0,05595	0,44161	0,33845	0,0620
H(7)A	-0,00708	0,54659	0,22067	0,0768
H(7)B	0,11672	0,49435	0,28466	0,0768
H(11)	0,18821	-0,04276	0,53785	0,0445
H(13)	0,29105	-0,20116	0,66940	0,0497
H(15)	0,23307	-0,12790	0,98503	0,0529
H(16)	0,11949	0,03350	1,01376	0,0548
H(18)	0,04228	0,13411	0,73196	0,0436

Tabela 3F – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-200. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^*2U11+...+2hka*b*U12]$.

(continua)

Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Br(1)	0,0885(2)	0,0509(2)	0,0615(2)	0,0107(1)	0,0400(2)	0,0206(1)
S(1)	0,0578(3)	0,0375(3)	0,0388(3)	0,0035(2)	0,0158(3)	0,0104(3)
N(1)	0,096(2)	0,101(2)	0,0707(17)	0,0011(15)	0,0329(15)	0,0441(18)
N(2)	0,0421(9)	0,0311(9)	0,0301(8)	0,0001(7)	0,0038(7)	-0,0007(7)
N(3)	0,0450(10)	0,0375(9)	0,0410(10)	0,0103(8)	0,0062(8)	0,0083(8)
C(1)	0,0715(18)	0,082(2)	0,0681(19)	0,0396(17)	0,0236(15)	0,0045(16)
C(2)	0,0668(17)	0,082(2)	0,0542(15)	0,0209(14)	0,0269(13)	0,0004(15)
C(3)	0,0693(17)	0,0641(17)	0,0399(13)	0,0055(11)	0,0201(12)	0,0028(13)
C(4)	0,0440(12)	0,0397(12)	0,0349(11)	0,0050(9)	0,0075(9)	-0,0015(9)
C(5)	0,0387(11)	0,0354(11)	0,0375(11)	0,0054(8)	0,0050(9)	-0,0025(9)
C(6)	0,0525(14)	0,0470(13)	0,0534(14)	0,0172(11)	0,0112(11)	0,0064(11)
C(7)	0,0641(16)	0,0476(15)	0,0788(19)	0,0266(14)	0,0171(14)	0,0028(13)
C(8)	0,0379(10)	0,0303(10)	0,0290(10)	-0,0006(7)	0,0049(8)	-0,0029(8)

Tabela 3F – Parâmetros de vibração anisotrópica para o composto SB-200. O deslocamento anisotrópico do fator de expoente assume a forma de: $-2\pi^2[h2a^*2U11+\dots+2hka^*b^*U12]$.

(conclusão)						
Átomo	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C(9)	0,0365(10)	0,0311(10)	0,0354(10)	-0,0015(8)	0,0054(8)	-0,0023(8)
C(10)	0,0534(14)	0,0470(13)	0,0465(13)	0,0062(11)	0,0107(11)	0,0141(11)
C(11)	0,0429(11)	0,0317(10)	0,0336(10)	-0,0031(8)	0,0055(9)	-0,0022(8)
C(12)	0,0401(11)	0,0296(10)	0,0340(10)	0,0014(8)	0,0039(8)	-0,0024(8)
C(13)	0,0457(12)	0,0350(11)	0,0421(12)	0,0013(9)	0,0097(9)	0,0030(9)
C(14)	0,0323(10)	0,0351(11)	0,0384(11)	0,0071(9)	0,0047(8)	-0,0014(8)
C(15)	0,0449(12)	0,0490(13)	0,0355(11)	0,0136(10)	0,0064(9)	0,0024(10)
C(16)	0,0506(13)	0,0514(14)	0,0357(11)	0,0067(10)	0,0130(10)	-0,0010(10)
C(17)	0,0447(11)	0,0343(11)	0,0440(12)	0,0040(9)	0,0157(9)	0,0007(9)
C(18)	0,0396(11)	0,0304(10)	0,0369(10)	0,0070(8)	0,0074(8)	-0,0017(8)
C(19)	0,0312(10)	0,0307(10)	0,0352(10)	0,0047(8)	0,0031(8)	-0,0038(8)

Tabela 4F – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-200, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)			
Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
Br(1)	C(17)	1,905(2)	1,944
S(1)	C(4)	1,732(2)	1,706
S(1)	C(8)	1,729(2)	1,717
N(1)	C(10)	1,138(4)	1,158
N(2)	C(8)	1,387(3)	1,397
N(2)	C(11)	1,286(3)	1,302
N(3)	C(13)	1,353(3)	1,390
N(3)	C(14)	1,379(3)	1,399
N(3)	H1N3	0,8600	1,007
C(1)	C(2)	1,518(5)	1,524
C(1)	C(7)	1,518(4)	1,524
C(2)	C(3)	1,518(4)	1,528
C(3)	C(4)	1,507(3)	1,474
C(4)	C(5)	1,362(3)	1,362
C(5)	C(9)	1,436(3)	1,435
C(5)	C(6)	1,508(3)	1,479
C(6)	C(7)	1,510(4)	1,528
C(8)	C(9)	1,375(3)	1,378

Tabela 4F – Distâncias interatômicas em Angstrom (Å), obtidas por difração de raios X e calculadas por minimização de energia para o composto SB-200, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(9)	C(10)	1,429(3)	1,408
C(11)	C(12)	1,427(3)	1,443
C(12)	C(13)	1,383(3)	1,390
C(12)	C(19)	1,439(3)	1,434
C(14)	C(19)	1,411(3)	1,421
C(14)	C(15)	1,392(3)	1,401
C(15)	C(16)	1,376(3)	1,378
C(16)	C(17)	1,400(3)	1,400
C(17)	C(18)	1,374(3)	1,371
C(18)	C(19)	1,394(3)	1,399

Tabela 5F – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-200, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(4)	S(1)	C(8)	92,54(10)	91,63
C(8)	N(2)	C(11)	119,69(18)	119,43
C(13)	N(3)	C(14)	109,26(18)	108,52
C(13)	N(3)	H1N3	124,00	126,16
C(14)	N(3)	H1N3	127,00	125,32
C(2)	C(1)	C(7)	115,3(2)	113,35
C(1)	C(2)	C(3)	115,1(3)	112,73
C(2)	C(3)	C(4)	115,5(2)	110,89
S(1)	C(4)	C(3)	117,65(17)	121,58
C(3)	C(4)	C(5)	130,3(2)	125,33
S(1)	C(4)	C(5)	111,92(17)	113,10
C(6)	C(5)	C(9)	122,7(2)	124,22
C(4)	C(5)	C(9)	111,41(19)	111,45
C(4)	C(5)	C(6)	125,9(2)	124,33
C(5)	C(6)	C(7)	115,7(2)	110,64
C(1)	C(7)	C(6)	115,1(2)	112,86
S(1)	C(8)	C(9)	109,75(15)	111,60
S(1)	C(8)	N(2)	126,07(15)	117,25

Tabela 5F – Ângulos de ligação em graus (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia para o composto SB-200, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
N(2)	C(8)	C(9)	124,15(19)	130,93
C(5)	C(9)	C(10)	125,1(2)	122,85
C(8)	C(9)	C(10)	120,45(19)	124,91
C(5)	C(9)	C(8)	114,39(19)	112,23
N(1)	C(10)	C(9)	177,9(3)	179,42
N(2)	C(11)	C(12)	122,89(19)	118,46
C(11)	C(12)	C(13)	123,98(19)	124,01
C(13)	C(12)	C(19)	106,37(17)	107,54
C(11)	C(12)	C(19)	129,54(19)	128,44
N(3)	C(13)	C(12)	110,06(19)	109,20
N(3)	C(14)	C(19)	107,89(18)	107,95
N(3)	C(14)	C(15)	130,01(19)	129,31
C(15)	C(14)	C(19)	122,10(19)	122,74
C(14)	C(15)	C(16)	117,9(2)	117,01
C(15)	C(16)	C(17)	119,8(2)	119,51
C(16)	C(17)	C(18)	123,0(2)	125,05
Br(1)	C(17)	C(16)	118,37(16)	116,81
Br(1)	C(17)	C(18)	118,62(16)	118,14
C(17)	C(18)	C(19)	117,73(19)	116,24
C(14)	C(19)	C(18)	119,32(18)	119,45
C(12)	C(19)	C(14)	106,40(17)	106,78
C(12)	C(19)	C(18)	134,25(18)	133,77

Tabela 6F – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-200.

(continua)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(4)	S(1)	C(8)	C(9)	-0,36(17)	-0,55
C(8)	S(1)	C(4)	C(3)	-176,1(2)	-179,78
C(4)	S(1)	C(8)	N(2)	-178,25(19)	-175,65
C(8)	S(1)	C(4)	C(5)	0,56(18)	0,63
C(11)	N(2)	C(8)	S(1)	-13,7(3)	-149,96
C(11)	N(2)	C(8)	C(9)	168,7(2)	36,08
C(8)	N(2)	C(11)	C(12)	177,5(2)	-178,41
C(14)	N(3)	C(13)	C(12)	0,8(3)	0,09
C(13)	N(3)	C(14)	C(15)	-179,7(2)	-180,0
C(13)	N(3)	C(14)	C(19)	0,2(2)	-4,88•10 ⁻⁵
C(2)	C(1)	C(7)	C(6)	-74,6(4)	71,80
C(7)	C(1)	C(2)	C(3)	71,5(3)	-71,49
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	-65,3(3)	78,57
C(2)	C(3)	C(4)	S(1)	-135,7(2)	119,30
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	48,4(4)	-61,16
S(1)	C(4)	C(5)	C(6)	-179,59(18)	179,14
C(3)	C(4)	C(5)	C(9)	175,5(2)	179,89
S(1)	C(4)	C(5)	C(9)	-0,6(2)	-0,54
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-3,5(4)	-0,44
C(4)	C(5)	C(9)	C(8)	0,3(3)	0,12
C(4)	C(5)	C(9)	C(10)	-176,5(2)	178,57
C(6)	C(5)	C(9)	C(8)	179,4(2)	-179,56
C(6)	C(5)	C(9)	C(10)	2,5(3)	-1,11
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-45,6(3)	61,76
C(9)	C(5)	C(6)	C(7)	135,5(2)	-118,60
C(5)	C(6)	C(7)	C(1)	70,0(3)	-79,19
S(1)	C(8)	C(9)	C(5)	0,1(3)	0,34
S(1)	C(8)	C(9)	C(10)	177,11(17)	-178,07
N(2)	C(8)	C(9)	C(5)	178,03(19)	174,57
N(2)	C(8)	C(9)	C(10)	-5,0(3)	-3,83
N(2)	C(11)	C(12)	C(13)	-168,8(2)	178,30
N(2)	C(11)	C(12)	C(19)	6,7(4)	-1,27
C(11)	C(12)	C(13)	N(3)	174,9(2)	-179,77
C(19)	C(12)	C(13)	N(3)	-1,5(3)	-0,12
C(11)	C(12)	C(19)	C(14)	-174,5(2)	179,74
C(11)	C(12)	C(19)	C(18)	7,6(4)	-0,28

Tabela 6F – Ângulos de torção em (°), obtidos por difração de raios X e calculados por minimização de energia, para o composto SB-200.

(conclusão)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Cristalográfica	Otimizada (RM1)
C(13)	C(12)	C(19)	C(14)	1,5(2)	0,11
C(13)	C(12)	C(19)	C(18)	-176,4(2)	-179,91
N(3)	C(14)	C(15)	C(16)	-179,6(2)	179,97
C(19)	C(14)	C(15)	C(16)	0,5(3)	2,09•10 ⁻⁶
N(3)	C(14)	C(19)	C(12)	-1,1(2)	-0,05
N(3)	C(14)	C(19)	C(18)	177,21(19)	179,97
C(15)	C(14)	C(19)	C(12)	178,8(2)	179,91
C(15)	C(14)	C(19)	C(18)	-2,9(3)	-0,07
C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	2,0(3)	4,00•10 ⁻⁵
C(15)	C(16)	C(17)	Br(1)	178,31(18)	-180,0
C(15)	C(16)	C(17)	C(18)	-2,3(4)	0,01
Br(1)	C(17)	C(18)	C(19)	179,34(15)	179,91
C(16)	C(17)	C(18)	C(19)	0,0(3)	-0,09
C(17)	C(18)	C(19)	C(12)	-179,7(2)	-179,87
C(17)	C(18)	C(19)	C(14)	2,6(3)	0,12

Tabela 7F – Distâncias e ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do SB-200.

D – H...A	D (d – H)(Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A)(Å)	Ângulo DHA (°)
N(3) –H(1)N3..N(2) ^e	0,8600	2,2600	3,116(3)	170,00
C(11) –H(11)...S(1)	0,9300	2,6400	3,069(2)	109,00

Sendo que: D = átomo doador de próton; A = átomo aceptor de próton; ^eSimetria: 1/2-x,-1/2+y,3/2-z.

Tabela 8F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 1: com 5 átomos		Plano 2: com 5 átomos		Plano 3 :com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#S(1)	0,003(1)	#N(3)	0,002(2)	#C(14)	-0,011(2)
#C(4)	-0,004(2)	#C(12)	0,009(2)	#C(15)	-0,006(2)
#C(5)	0,003(2)	#C(13)	-0,007(2)	#C(16)	0,016(2)
#C(8)	-0,002(2)	#C(14)	0,004(2)	#C(17)	-0,009(2)
#C(9)	0,000(2)	#C(19)	-0,008(2)	#C(18)	-0,009(2)
Br(1)	0,385(1)	Br(1)	-0,118(1)	#C(19)	0,018(2)

Tabela 8F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 1: com 5 átomos		Plano 2: com 5 átomos		Plano 3 :com 6 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
N(1)	-0,145(3)	S(1)	0,708(1)	Br(1)	-0,026(1)
N(2)	0,035(2)	N(1)	0,035(3)	S(1)	0,819(1)
N(3)	0,062(2)	N(2)	0,334(2)	N(1)	0,227(3)
C(1)	0,586(3)	C(3)	0,944(3)	N(2)	0,426(2)
C(2)	0,848(3)	C(4)	0,814(2)	N(3)	-0,039(2)
C(3)	-0,094(3)	C(5)	0,688(2)	C(3)	1,118(3)
C(6)	-0,009(2)	C(6)	0,724(2)	C(4)	0,976(2)
C(7)	0,946(3)	C(8)	0,473(2)	C(5)	0,875(2)
C(10)	-0,066(2)	C(9)	0,489(2)	C(6)	0,957(2)
C(11)	-0,189(2)	C(10)	0,253(2)	C(8)	0,594(2)
C(12)	-0,117(2)	C(11)	0,111(2)	C(9)	0,652(2)
C(13)	-0,131(2)	C(15)	0,017(2)	C(10)	0,432(2)
C(14)	0,191(2)	C(16)	0,008(2)	C(11)	0,166(2)
C(15)	0,408(2)	C(17)	-0,058(2)	C(12)	0,032(2)
C(16)	0,489(2)	C(18)	-0,067(2)	C(13)	-0,025(2)
C(17)	0,313(2)				
C(18)	0,103(2)				
C(19)	0,068(2)				

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 9F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 4: com 7 átomos		Plano 5: com 9 átomos		Plano 6: com 10 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#C(1)	-0,245(3)	#N(3)	-0,020(2)	#S(1)	0,128(1)
#C(2)	0,264(3)	#C(12)	0,030(2)	#C(1)	-0,054(3)
#C(3)	-0,275(3)	#C(13)	-0,013(2)	#C(2)	0,345(3)
#C(4)	0,137(2)	#C(14)	0,000(2)	#C(3)	-0,397(3)
#C(5)	0,113(2)	#C(15)	0,008(2)	#C(4)	-0,143(2)
#C(6)	-0,289(2)	#C(16)	0,020(2)	#C(5)	-0,157(2)
#C(7)	0,295(3)	#C(17)	-0,018(2)	#C(6)	-0,375(2)
S(1)	0,645(1)	#C(18)	-0,022(2)	#C(7)	0,399(3)
N(1)	0,504(3)	#C(19)	0,016(2)	#C(8)	0,212(2)

Tabela 9F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 4: com 7 átomos		Plano 5: com 9 átomos		Plano 6: com 10 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
N(2)	1,263(2)	Br(1)	-0,049(1)	#C(9)	0,043(2)
C(8)	0,822(2)	S(1)	0,788(1)	Br(1)	1,244(1)
C(9)	0,504(2)	N(1)	0,170(3)	N(1)	-0,038(3)
C(10)	0,513(2)	N(2)	0,401(2)	N(2)	0,458(2)
C(11)	1,329(2)	C(3)	1,066(3)	N(3)	1,204(2)
		C(4)	0,928(2)	C(10)	0,010(2)
		C(5)	0,819(2)	C(11)	0,386(2)
		C(6)	0,886(2)	C(12)	0,676(2)
		C(8)	0,560(2)	C(13)	0,825(2)
		C(9)	0,604(2)	C(14)	1,299(2)
		C(10)	0,379(2)	C(17)	1,271(2)
		C(11)	0,153(2)	C(18)	0,918(2)
				C(19)	0,957(2)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 10F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 7: com 24 átomos		Plano 8: com 8 átomos		Plano 9: com 5 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#Br(1)	0,128(1)	#S(1)	0,022(1)	#N(2)	0,006(2)
#S(1)	-0,096(1)	#N(2)	-0,002(2)	#C(8)	0,004(2)
#N(1)	-0,441(3)	#C(3)	-0,033(3)	#C(11)	-0,027(2)
#N(2)	-0,099(2)	#C(4)	0,027(2)	#C(12)	0,026(2)
#N(3)	0,069(2)	#C(5)	0,013(2)	#C(19)	-0,010(2)
#C(1)	0,343(3)	#C(6)	0,005(2)	Br(1)	-0,464(1)
#C(2)	0,673(3)	#C(8)	-0,016(2)	S(1)	0,294(1)
#C(3)	-0,234(3)	#C(9)	-0,016(2)	N(1)	-0,784(3)
#C(4)	-0,161(2)	Br(1)	0,236(1)	N(3)	0,331(2)
#C(5)	-0,210(2)	N(1)	-0,206(3)	C(1)	0,574(3)
#C(6)	-0,282(2)	N(3)	-0,015(2)	C(2)	1,082(3)
#C(7)	0,666(3)	C(1)	0,649(3)	C(3)	0,223(3)
#C(8)	-0,151(2)	C(2)	0,920(3)	C(4)	0,145(2)
#C(9)	-0,208(2)	C(7)	0,980(3)	C(5)	-0,104(2)

Tabela 10F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 7: com 24 átomos		Plano 8: com 8 átomos		Plano 9: com 5 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#C(10)	-0,323(2)	C(10)	-0,106(2)	C(6)	-0,297(2)
#C(11)	-0,267(2)	C(11)	-0,223(2)	C(7)	0,699(3)
#C(12)	-0,176(2)	C(12)	-0,174(2)	C(9)	-0,186(2)
#C(13)	-0,129(2)	C(13)	-0,185(2)	C(10)	-0,505(2)
#C(14)	0,140(2)	C(14)	0,094(2)	C(13)	0,217(2)
#C(15)	0,338(2)	C(15)	0,283(2)	C(14)	0,201(2)
#C(16)	0,358(2)	C(16)	0,349(2)	C(15)	0,252(2)
#C(17)	0,140(2)	C(17)	0,185(2)	C(16)	0,079(2)
#C(18)	-0,052(2)	C(18)	0,003(2)	C(17)	-0,182(2)
#C(19)	-0,026(2)	C(19)	-0,017(2)	C(18)	-0,233(2)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 11F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(continua)

Plano 10: com 10 átomos		Plano 11: com 9 átomos		Plano 12: com 9 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
#Br(1)	-0,024(1)	#S(1)	-0,039(1)	#S(1)	-0,020(1)
#N(3)	-0,029(2)	#N(1)	-0,049(3)	#N(1)	-0,058(3)
#C(12)	0,031(2)	#N(2)	0,043(2)	#N(2)	0,007(2)
#C(13)	-0,021(2)	#C(4)	-0,028(2)	#C(3)	-0,061(3)
#C(14)	-0,001(2)	#C(5)	0,016(2)	#C(4)	0,026(2)
#C(15)	0,008(2)	#C(6)	0,029(2)	#C(5)	0,065(2)
#C(16)	0,028(2)	#C(8)	-0,001(2)	#C(8)	-0,004(2)
#C(17)	-0,004(2)	#C(9)	0,028(2)	#C(9)	0,043(2)
#C(18)	-0,009(2)	#C(10)	0,000(2)	#C(10)	0,002(2)
#C(19)	0,021(2)	Br(1)	0,519(1)	Br(1)	0,390(1)
S(1)	0,797(1)	N(3)	0,036(2)	N(3)	-0,098(2)
N(1)	0,204(3)	C(1)	0,578(3)	C(1)	0,700(3)
N(2)	0,413(2)	C(2)	0,804(3)	C(2)	0,914(3)
C(3)	1,082(3)	C(3)	-0,144(3)	C(6)	0,102(2)
C(4)	0,946(2)	C(7)	0,973(3)	C(7)	1,073(3)
C(5)	0,844(2)	C(11)	-0,206(2)	C(11)	-0,259(2)
C(6)	0,919(2)	C(12)	-0,129(2)	C(12)	-0,215(2)
C(8)	0,575(2)	C(13)	-0,171(2)	C(13)	-0,275(2)

Tabela 11F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

(conclusão)

Plano 10: com 10 átomos		Plano 11: com 9 átomos		Plano 12: com 9 átomos	
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
C(9)	0,627(2)	C(14)	0,203(2)	C(14)	0,065(2)
C(10)	0,408(2)	C(15)	0,444(2)	C(15)	0,279(2)
C(11)	0,158(2)	C(16)	0,561(2)	C(16)	0,400(2)
		C(17)	0,396(2)	C(17)	0,264(2)
		C(18)	0,162(2)	C(18)	0,057(2)
		C(19)	0,089(2)	C(19)	-0,019(2)

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 12F – Planos calculados para o composto SB-200, com distância em (Å) de cada átomo em relação ao plano da molécula.

Plano 13: com 11 átomos				
Átomos	Distância (Å)			
#Br(1)	-0,031(1)			
#N(3)	-0,028(2)			
#C(11)	0,078(2)			
#C(12)	-0,016(2)			
#C(13)	-0,050(2)			
#C(14)	0,003(2)			
#C(15)	0,038(2)			
#C(16)	0,055(2)			
#C(17)	-0,007(2)			
#C(18)	-0,038(2)			
#C(19)	-0,005(2)			
S(1)	0,650(1)			
N(1)	0,080(3)			
N(2)	0,319(2)			
C(3)	0,872(3)			
C(4)	0,765(2)			
C(5)	0,667(2)			
C(6)	0,717(2)			
C(8)	0,448(2)			
C(9)	0,481(2)			
C(10)	0,274(2)			

Marcação dos átomos selecionados para geração do plano. Átomos com desvios maiores que 1,5 Å e átomos de hidrogênio não são listados.

Tabela 13F – Ângulos entre os planos calculados para o composto SB-200.

Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)	Planos	Ângulos em graus (°)
1, 2	8,39(12)	3, 7	9,11(8)	6, 9	12,87(12)
1, 3	8,95(11)	3, 8	7,86(9)	6, 10	16,90(7)
1, 4	17,71(11)	3, 9	10,48(13)	6, 11	9,42(7)
1, 5	8,72(9)	3, 10	0,29(8)	6, 12	10,66(7)
1, 6	9,13(9)	3, 11	9,83(9)	6, 13	15,59(6)
1, 7	2,60(8)	3, 12	8,69(9)	7, 8	2,42(5)
1, 8	1,15(9)	3, 13	1,60(8)	7, 9	8,44(11)
1, 9	10,80(13)	4, 5	25,13(9)	7, 10	8,84(5)
1, 10	8,71(9)	4, 6	8,59(9)	7, 11	4,07(5)
1, 11	1,57(9)	4, 7	16,55(8)	7, 12	4,45(5)
1, 12	1,90(9)	4, 8	18,44(9)	7, 13	7,54(4)
1, 13	7,53(8)	4, 9	19,27(13)	8, 9	10,04(12)
2, 3	1,76(12)	4, 10	25,28(9)	8, 10	7,61(7)
2, 4	24,29(12)	4, 11	17,90(9)	8, 11	2,54(7)
2, 5	1,18(10)	4, 12	19,18(9)	8, 12	2,28(7)
2, 6	16,04(10)	4, 13	23,96(9)	8, 13	6,41(6)
2, 7	8,08(9)	5, 6	16,79(7)	9, 10	10,24(12)
2, 8	7,24(10)	5, 7	8,74(5)	9, 11	12,37(12)
2, 9	8,72(14)	5, 8	7,61(7)	9, 12	12,31(12)
2, 10	1,52(10)	5, 9	9,91(12)	9, 13	9,36(11)
2, 11	9,50(10)	5, 10	0,35(7)	10, 11	9,63(6)
2, 12	8,51(10)	5, 11	9,68(7)	10, 12	8,50(6)
2, 13	1,18(10)	5, 12	8,58(7)	10, 13	1,31(5)
3, 4	25,56(11)	5, 13	1,21(6)	11, 12	1,34(6)
3, 5	0,57(9)	6, 7	8,08(5)	11, 13	8,54(6)
3, 6	17,18(9)	6, 8	9,86(7)	12, 13	7,48(6)