

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

ESTUDOS ESTRUTURAIS E EM QUÍMICA MEDICINAL VISANDO A IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE IPISOX, PRISOX, OCISOX, 4D, B07, 13B E C90.

Givanildo Santos da Silva

Maceió, Abril de 2016

Universidade Federal de Alagoas

Campus A. C. Simões Tabuleiro do Martins 57072-970 - Maceió-AL





GIVANILDO SANTOS DA SILVA

ESTUDOS ESTRUTURAIS E EM QUÍMICA MEDICINAL VISANDO A IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE IPISOX, PRISOX, OCISOX, 4D, B07, 13B E C90.

Maceió

2016

Givanildo Santos da Silva

Estudos Estruturais e em Química Medicinal Visando a Identificação de Novos Inibidores da Acetilcolinesterase IPISOX, PRISOX, OCISOX, 4D, B07, 13B e C90.

> Tese apresentada ao Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como um dos pré-requisitos para obtenção do título de doutor em Físico-Química/Cristalografia.

Orientador: Prof. Dr. Mariano Alves Pereira

Maceió 2016

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





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 Givanildo Santos da Silva intitulada: "Estudos Estruturais e em Química Medicinal Visando a Identificação de Novos Inibidores da Acetilcolinesterase: IPISOX, PRISOX, OCISOX, 4D, B07, 13B e C90", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas no dia 25 de fevereiro de 2016, às 14h, na Sala de Aulas de número 203 do bloco 13 da Universidade Federal de Alagoas.

COMISSÃO JULGADORA

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

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

Tationa buismo Balliano.

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

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

(choà

Prof^a. Dr^a. Sílvia Beatriz Beger Uchôa (CTEC/UFAL)

A DEUS, FORÇA MAIOR EM NÓS. DEDICO.

Aos meus pais e minha irmã, que sempre estão ao meu lado lutando e estimulando meus sonhos e apoiando em todos os momentos como se fossem os deles.

Dedico

Ao professor Mariano Alves Pereira pela orientação, confiança, amizade e pela imensurável contribuição em minha formação profissional. Agradeço pelas inúmeras lições de vida e pela sinceridade.

AGRADECIMENTOS

Aos professores do LabCriMM, Prof. Mariano Alves Pereira, Prof^a. Valéria Rodrigues Santos Malta e a Prof^a. Tatiane Luciano Balliano por todo incentivo e amizade.

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

Ao Prof. Alex Claro Fabiani Flores, a Dra. Luciana Almeida Piovesan pelo envio das amostras estudadas, pela colaboração, pela dedicação à ciência e, em especial, à pesquisa acadêmica.

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

Um agradecimento especial aos amigos que a vida nos apresenta e que acreditaram que podemos atingir metas e enfrentar dificuldades sem perdermos a alegria: Raquel Meneses, Cláudia de Andrade, Alessandra Almeida, Rubens Omena, Fátima Lúcia dos Santos, Jaqueline Maria da Silva, Rubens Omena, Isabele Karine, Nelilma Romeiro, Aline Guerra, Rodolfo Couto, Fernando Rodrigues, Leandro Louback.

Enfim, a todas as pessoas que a memória falhou e conviveram comigo durante a graduação e pós-graduação, sendo ou não ligado a este curso e que direta ou indiretamente colaboraram com este projeto, obrigado.

Este trabalho contou com o apoio das seguintes instituições:

UFAL CAPES CNPq FAPEAL

"Preciso sempre ir dentro de mim:

confiro-me.

E quando emerjo, sou rochedo descobrindo-se com a baixa da maré."

Arriete Vilela

Resumo

Este trabalho apresenta um estudo cristaloquímico de sete compostos agrupados em três classes: isoxazóis, pirazóis e pirazolinas aqui denominados de IPISOX, PRISOX, 4D, OCISOX, C90, B07 e 13B, no intuito de identificar novos inibidores da Acetilcolinesterase. As estruturas dos compostos mencionados foram determinadas por método de difração de Raios X usando amostras monocristalinas das substâncias mencionadas anteriormente. Os índices de discordância verificado entre o modelo proposto e o modelo definido pelo padrão de difração foram: 0,0708; 0,0399; 0,0513; 0,0562; 0,0726; 0,0519; 0,0457 para IPISOX, PRISOX, OCISOX, 4D, B07, 13B e C90, respectivamente. Um apêndice referente aos diversos métodos envolvidos no processo de recristalização foi anexado ao trabalho, uma vez que 13 das 16 substâncias recebidas para estudo estavam em forma inadeguada para serem submetidas à técnica de difração de raios X. Visando obter fatores responsáveis pela estabilidade do sistema cristalino foram realizadas Análises de Interações de Camada Fechada (ICF). Os valores médios das energias de deslocalização eletrônica determinados, em kcal.mol⁻¹, foram: 19,00 kcal.mol⁻¹ (IPISOX); 23,00 (PRISOX); 12,00 (OCISOX E B07); 9,00 (4D); 6,00 (13B) E 5,00 (C90). Tais deslocalizações são oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador-receptor). Outras deslocalizações eletrônicas do tipo $\sigma_{C-N} \rightarrow \sigma^*_{O-H} e \pi_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{O-H} e \pi_{C-H}$ σ^*_{O-H} também foram observadas para alguns compostos. No entanto, as primeiras mencionadas são relevantes para a estabilidade eletrônica do empacotamento cristalino.

Palavras-chave: Isoxazol, Pirazol, Pirazolina, Cristalografia, Transições Eletrônicas.

Abstract

This work presents a crystal chemistry study of seven compounds grouped into three classes: isoxazoles, pyrazoles and pyrazolines here called IPISOX, PRISOX, 4D, OCISOX, C90, B07 e 13B, in order to identify novel acetylcholinesterase inhibitors. The structures of the listed compounds were determined by X-ray diffraction method using monocrystalline samples of the aforementioned substances. The disagreement rates seen between the model and the model defined by the diffraction pattern were: 0.0708; 0.0399; 0.0513; 0.0562; 0.0726; 0.0519; 0.0457 to IPISOX, PRISOX, OCISOX, 4D, B07, 13B e C90, respectively. A appendix refers to several methods involved in the process of recrystallization was attached to work, since it received 13 of the 16 substances to study were improperly to be subjected to the technique of Xray diffraction. To obtain factors responsible for the stability of the lens system were carried Closed Layer Interactions Analysis (ICF). The average values of delocalized electron energies determined in kcal.mol⁻¹ were: 19.00 (IPISOX) ; 23.00 (PRISOX) ; 12.00 (OCISOX and B07); 9.00 (4D); 6,00 (13B) and 5.00 (C90). Such relocations are from electronic transitions of the type $\mathbf{n} \rightarrow \boldsymbol{\sigma}^*$ (donor \rightarrow receiver). Other electronic relocation of $\sigma_{C-N} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ and $\pi_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ were also observed for some compounds. However, the first mentioned are relevant to the stability of the electron lens packaging.

Key words: Isoxazole, Pyrazole, Pyrazoline, Crystallography, Electronic transitions.

Lista de Figuras

Figura 01 -	Estrutura do GABA e sua produção a partir do glutamato pela 31 enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD)				
Figura 02 -	Enzina descarboxilase do acido giulanico (GAD). Eármaços agonistas do GABA, o GABA, (Muscimol o Bacoflon 33				
rigula 02 -	Farmacos agonistas do GADA _A e GADA _B (Muscimoi e Baconen, 3 ,				
	respectivemente) e seus antagonistas (Dicucunina e Saconen				
Figura 03 -	Possibilidades estruturais para 3-alli-p-Lapachona, sugeridas	30			
-					
Figura 04 -	Estrutura molecular do grupo Heme, destacando a coordenação 37 do Fe ⁺² .				
Figura 05 -	Ordem interna do Cristal.	38			
Figura 06 -	a) retículo cristalino e b) cela unitária.	39			
Figura 07 -	Os 14 retículos de Bravais.	40			
Figura 08 -	Espectro Eletromagnético.	41			
Figura 09 -	Cones de difração para três linhas de centros espalhados não	42			
	coplanares, interceptando numa linha em comum.				
Figura 10 -	Diagrama de energia das interações de 2c: a) Interação 2c/1e; b)	52			
	interação 2c/2e para estado excitado (elétrons				
	desemparelhados); c) interação 2c/2e (ligação covalente); d)				
	interação 2c/2e (ligação covalente do tipo ácido-base); e)				
	interação 2c/3e; f) interação 2c/4e				
Figura 11 -	Orbitais do tipo NBO que participam da interação	53			
	doador→aceitador na proposta para um possível mecanismo em				
	fase gás para o equilíbrio ceto-enolíco para duas moléculas de				
	(E)-prop-1-en-1-ol. A geometria e energias de deslocalização do				
	estado de transição foram obtidas mediante metodologia				
	B3LYP/6-31++G.				
Figura 12 -	Série de compostos sintetizados.	55			
Figura 13 -	Difratômetro Automático KappaCCD.	59			
Figura 14 -	Goniômetro de geometria Kappa com detector tipo CCD.	60			
Figura 15 -	Esquema de um Detector do Tipo CCD.	60			
Figura 16 -	Metodologia usada na resolução estrutural.	66			
Figura 17 -	Mapa de difícil interpretação	68			
Figura 18 -	Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto	73			
	IPISOX com os respectivos átomos identificados e elipsóides				
	com 50% de probabilidade.				

Figura 19 -	Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto 73 PRISOX com os respectivos átomos identificados.		
Figura 20 -	Principais dados cristalográficos para o composto OCISOX.	74	
Figura 21 -	Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto	74	
-	4D com os respectivos átomos identificados.		
Figura 22 -	Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto	75	
	B07 com os respectivos átomos identificados.		
Figura 23 -	Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto	75	
	13B com os respectivos átomos identificados.		
Figura 24 -	Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto	76	
	C90 com os respectivos átomos identificados.		
Figura 25 -	Estruturas bidimensionais dos compostos IPISOX e PRISOX.	76	
Figura 26 -	Estruturas bidimensionais dos compostos OCISOX e 4D.	77	
Figura 27-	Representação bidimensional dos compostos IPISOX, PRISOX,	78	
	OCISOX e 4D, mostrado a semelhança e diferença entre os		
	mesmos.		
Figura 28-	Geometria tetraédrica do átomo C1.	86	
Figura 29 -	Ângulos internos do anel isoxazol. 8		
Figura 30 -	 Representação do composto IPISOX evidenciando região planar 		
	da molécula.		
Figura 31-	Representação do composto PRISOX evidenciando região	90	
	planar da molécula.		
Figura 32 -	Representação do composto OCISOX e 4D evidenciando região	90	
	planar da molécula.		
Figura 33-	Grupo espacial, do composto IPISOX	91	
Figura 34-	Interações envolvendo as moléculas do composto IPISOX	92	
Figura 35 -	Interações envolvendo as moléculas do composto PRISOX.	96	
Figura 36 -	Empacotamento cristalino dos compostos IPISOX e PRISOX	94	
Figura 37 -	Empacotamento cristalino segundo o eixo <u>b</u> dos compostos	94	
	IPISOX e PRISOX.		
Figura 38 -	Grupo espacial, do composto OCISOX.	95	
Figura 39 -	Interações envolvendo as moléculas do composto OCISOX.	96	
Figura 40-	Empacotamento tridimensional do composto OCISOX	97	
Figura 41-	Grupo espacial do composto 4D.	97	
Figura 42-	Interações envolvendo as moléculas do composto 4D.	98	
Figura 43-	Empacotamento tridimensional do composto 4D	99	

Figura 44-	Representação bidimensional dos compostos B07, 13B e C90. 99				
Figura 45-	Semelhança e diferença entre os anéis: a) isoxazol ; b) pirazolina 10				
	e c) pirazol.				
Figura 46-	Geometria tetraédrica do átomo C1.	105			
Figura 47-	Representação do composto B07 evidenciando região planar da	108			
	molécula.				
Figura 48-	igura 48- Representação do composto 13B evidenciando região planar da				
	molécula.				
Figura 49-	Figura 49- Representação do composto C90 evidenciando região planar da				
	molécula.				
Figura 50-	Interações envolvendo as moléculas do composto B07.	112			
Figura 51-	Ligações de hidrogênio do 5-benzil-3-fenil-1H-pirazol.	112			
Figura 52-	Empacotamento tridimensional do composto B07.	113			
Figura 53-	Interações envolvendo as moléculas do composto 13B.	114			
Figura 54-	Empacotamento tridimensional do composto 13B	114			
Figura 55-	Interações envolvendo as moléculas do composto C90	115			
Figura 56-	Empacotamento tridimensional do composto C90	116			
Figura 57-	ICF do tipo $n{ o}\sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é	117			
	doadora; (b) a molécula é receptora.				
Figura 58-	ICF do tipo $n{ ightarrow}\sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é	118			
	receptora; (b) a molécula é doadora.				
Figura 59-	ICF do tipo $n{ ightarrow}\sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é	120			
	receptora; (b) a molécula é doadora.				
Figura 60-	ICF do tipo $n{ ightarrow}\sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é	121			
	doadora; (b) a molécula é receptora.				
Figura 61-	ICF do tipo $n{ ightarrow}\sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é	123			
	receptora; (b) a molécula é doadora.				
Figura 62-	ICF do tipo $n{ ightarrow}\sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é	124			
	receptora; (b) a molécula é doadora.				
Figura 63-	ICF do tipo $n{ o}\sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é	125			
	receptora; (b) a molécula é doadora.				
Figura 64-	Molécula da 9 – aminoacridina.	174			
Figura 65-	Representação da β-halsalquilaminas.	175			
Figura 66-	Representação do metônio 17				
Figura 67-	Cristal de quartzo	176			
Figura 68-	Sólido natural com faces planas 177				

Figura 69-	Cristais de neve.	177			
Figura 70-	a) amostra de cristais, b) sólidos cristalinos e c) sólidos amorfos.	178			
Figura 71-	Celas unitárias: a) cloreto de sódio e b) diamante.	179			
Figura 72-	O experimento de Laue.				
Figura 73-	Tubo de raios X.				
Figura 74-	O espectro dos raios X com radiação contínua e característica	183			
Figura 75-	Transições Eletrônicas.	184			
Figura 76-	a) interferência construtiva e b) destrutiva de ondas.	185			
Figura 77-	Modelo atômico simplificado e os raios espalhados por um	185			
	átomo.				
Figura 78-	Curvas típicas de fatores de espalhamento atômico.	187			
Figura 79-	Resultante de N ondas	187			
Figura 80-	Posição de um plano em relação aos três eixos de uma cela	190			
	unitária.				
Figura 81-	Representação do gráfico de Wilson.	191			
Figura 82-	Esquema de difração por um monocristal.	195			
Figura 83-	Diferença de caminho entre raios incidentes e espalhados.	197			
Figura 84-	Cones (representação geométrica) da equação de Bragg.	198			
Figura 85-	Difração por uma linha de centro espalhadores.	198			
Figura 86-	Várias ordens de difração de uma linha de espalhadores.	199			
Figura 87-	Difração para uma rede bidimensional de espalhadores.	200			
Figura 88-	Cones de Laue nas três direções.	201			
Figura 89-	Cristalização por evaporação de solventes.	205			
Figura 90-	Cristalização por refrigeração lenta.	206			
Figura 91-	Cristalização por difusão de vapor.	207			
Figura 92-	Cristalização por difusão de soluto 20				
Figura 93-	Cristalização por difusão de gel.	208			

Lista de Tabelas

Tabela 01 -	Fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da doença de Alzheimer		
Tabela 02 -	Variações nos parâmetros lineares, angulares e conteúdo dos sistemas cristalinos.		
Tabela 03 -	 Principais dados cristalográficos para os compostos IPISOX, PRISOX, OCISOX e 4D. 		
Tabela 04 -	oela 04 - Principais dados cristalográficos para os compostos B07, 13B e C90.		
Tabela 05 -	Distâncias das ligações envolvendo o átomo C1.	78	
Tabela 06 -	Comprimento das ligações envolvendo o átomo C2-C3 e C3-C4.	79	
Tabela 07 -	Comprimento das ligações envolvendo os átomos O1-C2.	80	
Tabela 08 -	Comprimento das ligações envolvendo os átomos C4-N.	80	
Tabela 09-	Comprimento das ligações envolvendo os átomos O1-N.	81	
Tabela 10 -	Distâncias das ligações envolvendo os átomos do anel octano.	84	
Tabela 11 -	Ângulos das ligações envolvendo os átomos do anel octano.	84	
Tabela 12 -	Ângulos das ligações envolvendo o átomo C1.	85	
Tabela 13 -	Ângulos de torções envolvendo os átomos do anel isoxasol.	88	
Tabela 14 -	Distâncias dos átomos ao plano médio do anel isoxasol.		
Tabela 15 -	Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio para o IPISOX.	92	
Tabela 16 -	Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações secundárias para o PRISOX.	93	
Tabela 17 -	Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o OCISOX.	96	
Tabela 18 -	Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o 4D.	98	
Tabela 19 -	Distâncias das ligações envolvendo o átomo C1 para B07, 13B e C90.	101	
Tabela 20 -	Distâncias das ligações envolvendo os átomos do anel pirazol e pirazolina.	102	
Tabela 21 -	Distâncias das ligações envolvendo os átomos dos anéis.	103	
Tabela 22 -	Distâncias das ligações envolvendo os átomos do anel tiofeno.	104	
Tabela 23 -	Ângulos das ligações envolvendo o átomo C1.	105	
Tabela 24 -	Ângulos das ligações	106	
Tabela 25 -	Ângulos das ligações envolvendo os átomos do anel tiofeno.	106	
Tabela 26-	Ângulos internos do anel pirazol do composto B07.	107	

Tabela 27 -	Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano envolvendo os átomos do anel pirazol do composto B07.	107			
Tabela 28 -	Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano 1 envolvendo os átomos do anel tiofeno do composto B07.				
Tabela 29 -	Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano 1 envolvendo os átomos do anel pirazolina do composto 13B.				
Tabela 30 -	Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano 1(envolvendo uma região específica do composto 13B.				
Tabela 31 -	Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano 1 envolvendo os átomos do anel tiofeno do composto C90.				
Tabela 32 -	Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o B07.	111			
Tabela 33 -	Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o composto 13B.	113			
Tabela 34 -	Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o composto C90.	115			
Tabela 35 -	Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula IPISOX. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6- 31+G(d p)				
Tabela 36 -	Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula PRISOX. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6- 31+G(d,p).				
Tabela 37 -	Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula OCISOX. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6- 31+G(d,p).				
Tabela 38 -	Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula 4D. Valores 1 energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).				
Tabela 39	Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula B07. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6- 31+G(d,p).	123			
Tabela 40 -	Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam 1 o sistema cristalino no empacotamento da molécula 13B.				

Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).

- Tabela 41 Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam
 o sistema cristalino no empacotamento da molécula C90.
 Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d, p).
- Tabela 42 -Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e
parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos de
hidrogênio do composto IPISOX, com os respectivos desvios
padrão entre parênteses.
- Tabela 43 -Coordenadas das posições atômicas fracionárias e parâmetrostérmicos isotrópicos (Ų) para átomos de hidrogênio do
composto IPISOX, com os respectivos desvios padrão entre
parênteses.
- Tabela 44 -Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos (10⁻³ x Å²) dos
átomos, sem os hidrogênios, do composto IPISOX, com os 143
respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 45 -Distâncias interatômicas (Å) do composto IPISOX, com os143respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 46 -Ângulos de ligação (°) do composto IPISOX, com os respectivos144desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 47 -Ângulos de torção (°) para a IPISOX com os respectivos desvios145padrão entre parênteses.
- Tabela 48 -Coordenadas fracionárias das posições atômicas e parâmetros
térmicos isotrópicos (Ų) para átomos não hidrogênios do
composto PRISOX, com os respectivos desvios padrão entre
parênteses.
- Tabela 49 Coordenadas das posições atômicas fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos (Å²) para átomos de hidrogênio do composto PRISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 50 -Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos (Ų) dos átomos,
sem os hidrogênios do composto PRISOX, com os respectivos147
desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 51 Distâncias interatômicas (Å) do composto PRISOX com os 147

respectivos desvios padrão entre parênteses.

- Tabela 52 -Ângulos de ligação (°) com os respectivos desvios padrão entre
parênteses do composto PRISOX.148
- Tabela 53 -Ângulos de torção (°) do composto PRISOX com os respectivos149desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 54 -Coordenadas fracionárias das posições atômicas e parâmetros
térmicos isotrópicos (Ų) para átomos não hidrogênios do
composto OCISOX, com os respectivos desvios padrão
entre2parênteses.
- Tabela 55 -Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e
parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos de
hidrogênio do composto OCISOX, com os respectivos desvios
padrão entre parênteses.
- Tabela 56 -Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos (10⁻³ x Å²) dos
átomos do composto OCISOX, sem os hidrogênios, com os 151
respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 57 -Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão152entre parênteses do composto OCISOX.
- Tabela 58 -Ângulos de ligação (°) do composto OCISOX, com os153respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 59 -Ângulos de torção (°) do composto OCISOX, com os respectivos154desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 60 -Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e
parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos não
hidrogênios do composto 4D, com os respectivos desvios
padrão entre parênteses.
- Tabela 61 -Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e
parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos de
hidrogênio do composto 4D, com os respectivos desvios
padrão entre parênteses.
- Tabela 62 -Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos (10⁻³ x Å²) dos
átomos, sem os hidrogênios, da estrutura 4D com os 156
respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 63 -Distâncias interatômicas (Å) para o composto 4D com os157respectivos desvios padrão entre parênteses.

- Tabela 64 -Ângulos de ligação (°) do composto 4D, com os respectivos158desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 65 -Ângulos de torção (°) do composto 4D, com os respectivos159desvios padrão.
- Tabela 66 Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos não hidrogênios do composto B07, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 67 -Coordenadas das posições atômicas (x10-4) fracionárias eparâmetros térmicos isotrópicos (10-3 x Å2) para átomos de 161hidrogênio do composto B07.
- Tabela 68 -Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos (10⁻³ x Å²) dos
átomos do composto B07, sem os hidrogênios, com os 161
respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 69 -Distâncias interatômicas (Å) do composto B07, com os
respectivos desvios padrão entre parênteses.162
- Tabela 70 -Ângulos de ligação (°) do composto B07, com os respectivos
desvios padrão entre parênteses.162
- Tabela 71 -Ângulos de torção (°) do composto B07, com os respectivos163desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 72 Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos não hidrogênios do composto 13b, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 73 Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos de 165 hidrogênio do composto 13b.
- Tabela 74 -Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos (10⁻³ x Å²) dos
átomos do composto 13b, sem os hidrogênios, com os 166
respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 75 -Distâncias interatômicas (Å) do composto 13b, com os166respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 76 -Ângulos de ligação (°) do composto 13b, com os respectivos167desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 77 -Ângulos de torção (°) do composto 13b, com os respectivos168

desvios padrão entre parênteses.

- Tabela 78 Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos não hidrogênios do composto C90, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 79 Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos de 170 hidrogênio do composto C90.
- Tabela 80 -Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos (10⁻³ x Å²) dos
átomos do composto C90, sem os hidrogênios, com os 170
respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 81 -Distâncias interatômicas (Å) do composto C90, com os171respectivos desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 82 -Ângulos de ligação (°) do composto C90, com os respectivos172desvios padrão entre parênteses.
- Tabela 83 -Ângulos de torção (°) do composto C90, com os respectivos173desvios padrão entre parênteses.

Sumário

1 Intro	odução		24
2 Obje	etivos		25
3 Fun	damenta	ição Teórica	26
3.1	O Mal de Alzheimer		
3.2	Importância do Conhecimento Estrutural		
3.3	Justif	icativas da Realização do Trabalho e da Técnica Utilizada	35
	3.3.1	As Amostras	35
	3.3.2	A Técnica	36
4.1	Cristai	S	38
4.2	Raios 2	x	41
4.3	Estrutu	ıra Eletrônica	42
4.4	Teoria	do Funcional de Densidade (DFT)	44
	4.4.1	Teoremas da DFT	46
		4.4.1.1 Primeiro Teorema	46
		4.4.1.2 Segundo Teorema	46
4.5	Análise	e da Densidade Eletrônica Segundo o Modelo NBO	47
	4.5.1	Orbitais Naturais de Ligação (NBO)	48
	4.5.2	Interação Doador-Receptor (Transferências Eletrônicas)	52
5 Mat	eriais e N	<i>l</i> étodos	55
5.1	Origem	ו das amostras em Estudo	55
5.2	Obtenç	ção dos cristais	58
5.3	A Cole	ta de Dados	59
5.4	A Redu	ıção dos Dados	61
5.5-	Sequência Usada na Determinação Estrutural 6		
6 Res	ultados	e Discussão	69
6.1	Determ	ninação das Estruturas Moleculares e Cristalinas.	69
	6.1.1	Estrutura Molecular e Cristalina do Composto 3-Isopropil-5-	69
		(Triclorometil)-4,5-Diidroisoxazol-5-ol (IPISOX)	
	6.1.2	Estrutura Molecular E Cristalina do Composto 3-Propil-5-	73
		(Triclorometil)-4,5-Diidroisoxazol-5-ol (PRISOX).	
	6.1.3	Estrutura Molecular e Cristalina do Composto 3-(Triclorometil)-	74
		3,3a,4,5,6,7,8,9-Octaidrocicloocta[C]Isoxazol-3-ol (OCISOX).	

	6.1.4 Estrutura Molecular e Cristalina do Composto 9-Bromo-3-		
	(Triclorometil)-3,3a,4,5,6,7,8,9-Octaidrocicloocta[C]Isoxazol-3-ol		
		(4D)	
	6.1.5 Estrutura Molecular E Cristalina Do Composto 4-Metil-5 (Tiofen-		
2-II)3-(Trifluorometil)1h-Pirazol (B07).			
6.1.6 Estrutura Molecular E Cristalina Do Composto Metil-3-(1-		75	
Carbamato-5-(Trifluormetil)-4,5-Diidro-1h-Pirazol-3-il)			
	Propanoato (13B).		
	6.1.7	Estrutura Molecular e Cristalina do Composto 4,4,4-Trifluor-3,3-	76
		Diidroxi-2-Metil-1-(Tiofen-2-II)Butan-1-ona (C90).	
6.2	Discus	ssões	76
6.3	Estudo	o das Interações Estabilizantes no Empacotamento Cristalino	116
	6.3.1	Interações de Camada Fechada (ICF) do Tipo Ligação de	117
		Hidrogênio	
Consi	deraçõe	es Finais e Conclusão	127
Referé	èncias		129
Apêndice 01		142	
Anexo	Anexo A - Cristalografia 1		174
Anexo	Anexo B - Recristalização 20		

1.1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. Cerca de 4 milhões e meio de americanos, atualmente, são portadores de DA, sendo responsável por cerca de 100.000 óbitos por ano, assumindo assim a segunda maior causa de morte em adultos. Presume-se que, em função do envelhecimento mundial, esse número aumentará drasticamente em 2025, prevendo-se que serão 34 milhões de portadores e 2/3 desse número estará em países em desenvolvimento. Estima-se que no ano 2040, entre 12 e 14 milhões de americanos serão portadores da doença e o número de pacientes no Brasil está previsto em 1milhão e 200 mil (WEINER *et al*, 2010).

Atualmente, existem cinco fármacos aprovados para o tratamento clínico da doença de Alzheimer (Tabela 1). Dentre estes, quatro são classificados como fármacos anticolinesterásicos e o outro atua como antagonista do receptor de glutamato, aumentando os níveis de acetilcolina na fenda sináptica (OFFICE OF THE COMMISSIONER, 2011).

Uma redução de glutamato, um aminoácido excitatório, no lóbulo temporal de pacientes com essa enfermidade tem sido descrita como uma importante etapa na evolução da DA. Sistemas neurotransmissores, incluindo o ácido γ -aminobutírico (GABA) (Figura 1) e a somatostatina podem também estar alterados na DA. Deve-se considerar que os compostos envolvidos neste trabalho são análogos aos intermediários metabólicos do ácido γ -aminobutírico (GABA), o que sugere que os compostos em estudo possam apresentar algum tipo de modulação na atividade da enzima. Assim sendo, a probabilidade de tais substâncias serem possíveis candidatos a fármacos relativos à DA, foi o que despertou o interesse da realização deste trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar do ponto de vista cristaloquímico uma série de substancias visando identificar compostos com maior seletividade e alto potencial, capazes de diminuir efeitos colaterais de fármacos disponíveis no mercado relacionados à doença de Alzheimer, bem como analisar deslocalizações eletrônicas selecionando aquelas que possam ser relevantes para a estabilidade eletrônica do empacotamento cristalino.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

para cada composto alvo do estudo:

- Avaliar a qualidade do cristal do ponto de vista de difração;
- Determinar a cela unitária;
- Coletar dados de intensidade de feixe de raios x difratados;
- Corrigir os dados anteriores por fatores específicos (Lorentz, polarização e absorção);
- Construir mapas de densidade eletrônica;
- Propor modelo estrutural e refiná-lo.
- Comparar modelo experimental e proposto para a substância;
- Elaborar tabelas específicas;
- Descrição da estrutura molecular e cristalina;
- Calcular deslocalizações eletrônicas do tipo *n→σ** (doador→aceptor) bem como as do tipo σ_{C-N} → σ*_{O-H} e π_{C-H} → σ*_{O-H} e verificar quais são as interações importantes para a estabilidade eletrônica do empacotamento cristalino.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 O MAL DE ALZHEIMER

As doenças neurodegenerativas estão dentre as maiores causas de incapacidade e mortalidade atualmente, ocupando papel de destaque dentre os Químicos Medicinais, seja na academia ou na indústria farmacêutica. Dentre as principais neuropatologias degenerativas estão a doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, miastenia gravis e doença de Alzheimer (DIAS, 2015).

A doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906, durante o 37° Congresso de Psiquiatria do Sudoeste da Alemanha, na cidade de Tübingen. Em sua conferência intitulada "Uma Doença Peculiar dos Neurônios do Córtex Cerebral", Alzheimer definiu sua descoberta como uma patologia neurológica, não reconhecida, que cursava com demência, destacando os sintomas de déficit de memória, alterações de comportamento, evoluindo para a incapacidade em atividades rotineiras. Mais tarde, Alzheimer ainda viria a descrever os aspectos anatomopatológicos da doença, cujas principais características eram o acúmulo de placas senis, de emaranhados neurofibrilares e a perda neuronal. Quatro anos mais tarde, na oitava edição do Handbook of Psychiatry, Emil Kraepelin, após estudar casos semelhantes aos descritos por Alzheimer, propôs o nome de Doença de Alzheimer (DA) em homenagem ao seu descobridor (VIEGAS, 2011).

Inicialmente, essa denominação foi utilizada para os casos de demência présenil, mas em 1968 foi demonstrado que as estruturas anato-histológicas características da então denominada Doença de Alzheimer ou demência pré- senil também apareciam em indivíduos com demência senil, em que os sintomas se iniciam a partir dos 65 anos, passando a ser considerados como parte da mesma entidade patológica. Um estudo anatomopatológico publicado em 1970 demonstrou que a maioria das demências que ocorrem no período senil, são decorrentes da DA. A partir de então, essas duas formas de demência, divididas como pré-senil e senil em razão da idade do surgimento, passaram a ser chamadas e consideradas como uma única entidade: Doença de Alzheimer (VIEGAS, 2011).

Dados estatísticos demonstram uma estimativa de gastos com a Doença de Alzheimer (DA) para 2030 de 720 bilhões de dólares, isso tomando como base um

crescimento populacional de 22%, para quem tem mais de 60 anos, e uma inflação anual de 7%, isso se levando em consideração dados mundiais. Atualmente a DA custa à sociedade norte-americana cerca de 100 bilhões de dólares anualmente, onde o gasto de 10% desse valor é mantido pelo governo (BRASIL, 2010).

Cerca de 4 milhões e meio de americanos, atualmente, são portadores de DA, sendo responsável por cerca de 100.000 óbitos por ano, assumindo assim a segunda maior causa de morte em adultos. Presume-se que, em função do envelhecimento mundial, esse número aumentará drasticamente em 2025, prevendo-se que serão 34 milhões de portadores e 2/3 desse número estará em países em desenvolvimento. Estima-se que no ano 2040, entre 12 e 14 milhões de americanos serão portadores da doença e o número de pacientes no Brasil está previsto em 1milhão e 200 mil (WEINER *et al*, 2010).

Embora seja de conhecimento geral que o cérebro de idosos sofre modificações com o passar dos anos, é importante ressaltar que quando comparados a idosos acometidos pelo mal de Alzheimer, tais alterações apresentam-se mais efetivamente. O curso da doença varia entre 5 e 10 anos e a redução da expectativa de vida situa-se ao redor de 50% se comparadas as expectativas das pessoas sadias e de pessoas com essa enfermidade (OFFICE OF THE COMMISSIONER, 2011).

A terapêutica atual da DA está baseada em três pilares: melhorar a cognição, retardar a evolução da doença e atenuar os sintomas e alterações comportamentais. A principal estratégia de tratamento, conhecida como "Hipótese Colinérgica", visa retardar ou amenizar o déficit colinérgico pela inibição parcial da atividade da AChE e inspirou todos os fármacos disponíveis atualmente para o tratamento da DA, além de outros vários em estágios pré-clínicos (VIEGAS, 2011).

Atualmente, existem cinco fármacos aprovados para o tratamento clínico da doença de Alzheimer que estão descritos na Tabela 1. Dentre estes, quatro são classificados como fármacos anticolinesterásicos, ou seja, inibidores da enzima acetilcolinesterase, estes fármacos atuam no restabelecimento da função colinérgica, aliviando os sintomas da doença, retardando sua evolução e garantindo uma melhor qualidade de vida ao paciente, sem, contudo, oferecer a cura efetiva, e o outro atua como antagonista do receptor de glutamato, aumentando os níveis de acetilcolina na fenda sináptica (OFFICE OF THE COMMISSIONER, 2011).

Fármaco	Aprovado	Efeitos colaterais	Classe
Donepezila	Todos os estágios da doença	Náuseas, vômitos, perda de apetite, e aumento nos movimentos no TGI (Trato Gastrointestinal).	Anticolinesterásico
Galantamina	Sintomas leves e moderados	Náuseas, vômitos, perda de apetite, e aumento nos movimentos no TGI.	Anticolinesterásico
Rivastigmina $H_{3C} \xrightarrow{CH_{3}} \xrightarrow{CH_{3}} \xrightarrow{CH_{3}} \xrightarrow{CH_{3}} \xrightarrow{CH_{3}}$	Sintomas leves e moderados	Náuseas, vômitos, perda de apetite, e aumento nos movimentos no TGI.	Anticolinesterásico
Tacrina	Sintomas leves e moderados	Possível dano no fígado, náusea e vômito.	Anticolinesterásico
Memantina	Sintomas leves e moderados	Dor de cabeça, constipação, convulsão e tontura.	Antagonista do receptor de glutamato (N-metil-D- aspartato) NMDA.

Tabela 1- Fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da doença deAlzheimer (Office of the Commissioner, 2011).

Fonte: Autor (2015)

Os anticolinesterásicos possuem um papel importante no tratamento da DA. Em 1976 foi estabelecida a hipótese colinérgica a qual associa os sintomas cognitivos, funcionais e comportamentais presentes na DA, com a deficiência na neurotransmissão ligada à perda dos neurônios colinérgicos. Várias alterações relacionadas com esse sistema são observadas entre elas: perda seletiva e significativa da atividade de Colina-O-Acetil-Transferase (CHAT) em diferentes partes do cérebro (córtex, hipocampo e amígdalas), degeneração seletiva dos neurônios colinérgicos basais do cérebro, diminuição da atividade da acetilcolinesterase (AChE) com proporcional aumento do número de placas senis, bem como uma redução dos níveis de ACh (Acetilcolina) e AChE.

Inúmeras abordagens vêm sendo exploradas para restaurar a função central colinérgica: o uso de agentes liberadores de ACh, a estimulação da captação de acetilcolina, a ativação de receptores colinérgicos (pós-sinápticos M1 muscarínicos) por antagonistas e a diminuição da degradação metabólica de ACh pela inibição da AChE (WESS *et al.* 2007).

Existem dois tipos de colinesterases nos vários tecidos do corpo, a AChE e a BuChE. A AChE hidrolisa a ACh, finalizando o efeito desse neurotransmissor nas sinapses colinérgicas. Estudos revelaram que um aumento dos níveis de ACh pela inibição da AChE pode melhorar a insuficiência na função cognitiva em estágios prematuros de DA. Com isso, a intensa investigação para o descobrimento de inibidores de AChE e a resposta positiva do tratamento contribuiu para o surgimento dos anticolinesterásicos no mercado (ELUFIOYE *et al*, 2010).

A ACh, principal neurotransmissor na DA, é reconhecidamente importante para o aprendizado e memória (BISCARO, 2010). A deficiência de ACh na DA levou ao estabelecimento da hipótese colinérgica a qual explica que a incapacidade de transmitir impulsos neurológicos entre as sinapses cerebrais é a razão para as disfunções cognitivas e comportamentais.

A BuChE (Butiril-colinesterase), também conhecida como colinesterase sérica ou acilcolina-acilidrolase, está presente principalmente nas células gliais, no tecido endotelial e nos neurônios. Juntamente com a AChE, a BuChE é responsável pela modulação dos níveis de acetilcolina e, portanto, também é um alvo terapêutico compatível com a hipótese colinérgica, a principal estratégia terapêutica para o tratamento da DA (DIAS, 2015). As moléculas ilustradas na figura 1 são classificadas como fármacos sintomáticos para o tratamento da DA. Muitos têm sido os fármacos testados com o intuito de modificar o curso dessa doença, que seriam as chamados fármacos estabilizadores e modificadores da doença, mas nenhum ainda mostrou evidências consistentes de uso para esse fim (BISCARO, 2010).

Foram realizados diversos ensaios clínicos com os IAChE no tratamento da DA. A tacrina foi o primeiro fármaco a ser testado e clinicamente usado. Esse fármaco foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1993 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1994. O grande inconveniente desse fármaco é a complexa posologia de quatro doses diárias e a toxicidade hepática, que fez com que ele caísse em desuso a partir do surgimento dos IAChE de gerações mais novas. O donepezil foi o segundo fármaco colocado no mercado visando combater ou, pelo menos, atenuar os efeitos da doença em questão e tendo sido aprovado pelo FDA em 1996 e pela ANVISA em 2000. A principal vantagem é a posologia cômoda de uma dose ao dia, porém, como tem uma meia-vida muito longa, que pode chegar até 73 horas, isso é apontado como desvantagem, assim como todo fármaco de meia-vida longa usada em paciente idoso. A rivastigmina, terceiro fármaco da classe, tornou-se disponível na Europa em 1997 e, em 1998, foi liberada pela ANVISA, sendo liberada pela FDA apenas em 2000. Este fármaco diferencia do anterior pelo fato de inibir também a butirilcolinesterase (BuChE) (ZHOU, 2009).

Acredita-se que, à medida que a DA evolui, maior é a participação da BuChE na degradação enzimática da acetilcolina na fenda sináptica. Presume-se também que a inibição da BuChE possa significar uma diminuição da toxicidade da proteína amilóide nas placas senis. A galantamina é o fármaco mais recente desse grupo, aprovada pela FDA e pela ANVISA em 2001, apresentando um efeito adicional, que é a atividade moduladora alostérica sobre os receptores nicotínicos, possibilitando o aumento da transmissão colinérgica e um possível efeito neuroprotetor questionável (LEADER, 2008).

Outra premissa terapêutica baseia-se na "Hipótese Amilóide", surgida em 1992. Esta estratégia de intervenção tem como alvo a formação de fragmentos insolúveis de βA (Beta-amilóide) e, por consequência, a formação e deposição das placas amiloides relacionadas à instalação e avanço da doença, na morte celular e no processo neuro-inflamatório da DA. A estreita relação entre a severidade da

doença e a densidade das placas amiloides no cérebro humano, fazem da busca por substâncias que bloqueiem ou revertam à formação destes agregados proteicos, uma área de grande interesse atual (DIAS, 2015).

Sistemas neurotransmissores, incluindo o ácido γ -aminobutírico (GABA) (Figura 1) e a somatostatina podem também estar alterados na DA. Uma redução de glutamato, um aminoácido excitatório, no lóbulo temporal de pacientes com essa enfermidade tem sido descrita como uma importante etapa na evolução da DA. Embora não existam evidências diretas, um aumento do estresse oxidativo e a presença de concentrações aumentadas de citocinas pró-inflamatórias com conseqüente ativação da micróglia, constituiriam importantes fatores relacionados com a perda neuronal observada na DA. Finalmente, considerando que o sexo feminino constitui um fator de risco para o surgimento da doença e que este risco aumenta com a menopausa, uma possível relação entre o seu desenvolvimento e a deficiência de estrogênio, tem sido sugerida (GOMES, 2006).

Figura 1- Estrutura do GABA e sua produção a partir do glutamato pela enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD).



Fonte: Autor (2015).

Mutações pontuais estão associadas aos genes dos receptores GABA e acetilcolinesterase. Sendo essas alterações relacionadas aos níveis de expressão dessas proteínas devido ao processo de estresse oxidativo (GOMES, 2006).

Ácido γ -aminobutírico (IUPAC: ácido 4-aminobutanóico), também conhecido pela sigla inglesa GABA (*Gamma-AminoButyric Acid*), é um ácido em que o grupo amina está na extremidade da cadeia carbônica. É o principal neurotransmissor inibidor no sistema nervoso central dos mamíferos. Desempenhando um papel importante na regulação da excitabilidade neuronal ao longo de todo o sistema nervoso. Em espécies de insetos o GABA atua apenas em receptores excitatórios nos nervos. Nos vertebrados, o GABA atua em sinapses inibitórias no cérebro através da ligação aos receptores específicos transmembranares na membrana plasmática de ambos os neurônios, pré e pós-sináptico, em processos neuronais.

Atualmente são conhecidas três classes de receptores GABA: GABA_A e GABA_C, que são receptores ionotrópicos, e GABA_B, receptor metabotrópico, um receptor ligado a proteína G, que abrem canais iônicos através de intermediários (RISSMAN, 2007).

O GABA pode também inibir a excitabilidade da membrana, abrindo canais de potássio e a inibição de canais de cálcio. Essas ações são mediadas por um receptor transmembranar funcional composto de duas subunidades formadoras de um heterodímero (GABA_B) (Jorgensen 2005). As funções dos diferentes tipos de receptores foram originalmente definidas através de ensaios farmacológicos utilizando moléculas antagonistas e agonistas de variada potência. Receptores de GABA_A são ativados por muscimol, enquanto receptores de GABA_B, são ativados por baclofen (figura 2). Os receptores GABA_A são bloqueados por bicucullina, enquanto os receptores GABA_B são bloqueados por saclofen (CHANDRA, 2009).

Figura 2- Fármacos agonistas do $GABA_A$ e $GABA_B$ (Muscimol e Bacoflen, respectivamente) e seus antagonistas (Bicucullina e Sacoflen respectivamente).



Fonte: Autor (2015).

Muscimol é um potente agonista do GABA_A ativando receptores para uma maior inibição dos neurotransmissores, ao contrário de outros receptores GABAérgicos, como barbitúricos e benzodiazepínicos que se ligam separadamente aos sítios. Receptores de GABA_A são amplamente distribuídos no cérebro e quando o muscimol é administrado, há uma alteração da atividade neuronal em várias regiões, incluindo o córtex cerebral, hipocampo e cerebelo (WINTERS, 2010).

No intuito de identificar novos inibidores para enzima acetilcolinesterase, busca-se através de compostos previamente sintetizados e obtidos através de colaboração com a Dra. Luciana Almeida Piovesan e com o professor Dr. Alex Claro Fabiani Flores, da Universidade Federal de Santa Maria do Laboratório de Química de Heterociclos, que podem ser observados na figura 4, a verificação de suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, bem como as propriedades físico-químicas e mecanísticas de tais compostos, relacionados a essa enzima. Deve-se considerar que os compostos envolvidos neste trabalho são análogos aos intermediários (Muscimol) metabólicos do ácido γ -aminobutírico (GABA), o que sugere que os compostos em estudo possam apresentar algum tipo de modulação na atividade da enzima.

Os compostos que tem a presença de anéis isoxazóis tem sido alvo de interesse comercial de várias indústrias, inclusive na área farmacêutica, tais como Hoffmann La Roche, Novartis, Pfizer e etc. e com aproximadamente 48.548 patentes de aplicação depositadas, segundo dados do site lens.org, em 05/02/2016.

3.2 A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL

Informações estruturais são dados indispensáveis para perfeita caracterização de compostos em geral. Tais dados podem ajudar a entender não somente o mecanismo de reação como também a estabilidade de uma espécie química cujas propriedades podem ser derivadas ou estar estritamente relacionadas com o arranjo espacial da mesma.

São inúmeros os trabalhos na literatura destacando a estrutura, ou dados derivados da mesma (absorção, solubilidade, pKa, potencial de redução, reatividade química, forma, tamanho e disposição dos grupos funcionais, efeitos de ressonância, efeitos indutivos, distância entre átomos ou grupos, planaridade, ligações possíveis

com receptor, entre outros) como fatores estruturais possivelmente responsáveis pela ação farmacológica.

São os fatores estereoeletrônicos, determinados pela distribuição eletrônica e espacial dos átomos, tanto do fármaco como do receptor, que possibilitam a formação de um complexo entre eles resultando daí a ação medicamentosa. A substituição de um grupo atômico funcional volumoso por um grupo menor, a redisposição no espaço dos grupos constituintes de uma molécula e a alteração de um dipolo no interior da molécula, podem modificar profundamente a estabilidade do complexo fármaco-receptor.

Na interação fármaco-receptor e nos resultados vindos dessa interação, são de especial importância duas grandezas: a distribuição de carga eletrônica no fármaco e no receptor e a conformação de ambos (ARIËNS, 1964). Decorre daí que a atividade dos fármacos depende, dentre outros, de três fatores estruturais:

- a) Estereoquímica da molécula;
- b) Distância entre átomos e/ou grupos;
- c) Distribuição e configuração eletrônica.

Dessa forma, o conhecimento preciso e acurado das estruturas moleculares é de fundamental importância num estudo químico-medicinal, e torna-se essencial determinar não somente a conformação molecular, mas também a distribuição eletrônica sobre os átomos, nos compostos reconhecidos como ativos, objetivando através da compreensão de suas propriedades físico-químicas, desenhar novos compostos similares que tenham atividades melhores, ou iguais às já conhecidas para o protótipo original e que apresentem menores efeitos colaterais.

Estrutura e atividade de um determinado composto são intimamente relacionadas e desempenham um papel importante dentro dos preceitos da química medicinal. Além do mais, em várias áreas de interesse científico, desde a investigação biomolecular até o esboço de supercondutores, o avanço do conhecimento passa através do entendimento não apenas da composição e reações envolvidas nos processos em estudo como também pelo conhecimento do arranjo dos átomos no espaço (determinação estrutural).
3.3 JUSTIFICATIVAS DA REALIZAÇÃO DO TRABALHO E DA TÉCNICA UTILIZADA

3.3.1 As amostras

Os compostos estudados, sob o ponto de vista cristaloquímico, neste trabalho foram sintetizados pelo grupo do professor Alex Claro Fabiani Flores e pela Dra. Luciana Almeida Piovesan, do Núcleo de Química de Heterociclo, que está vinculado ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria. A probabilidade de tais substâncias serem possíveis inibidores da AChE, pois sua síntese deriva do GABA, foi o que despertou interesse da realização desse trabalho.

3.3.2 A técnica

Como visto anteriormente, os dados estruturais são de grande importância para a posterior compreensão do mecanismo da ação de um fármaco. Métodos químicos e físicos são utilizados para a determinação estrutural de um determinado composto. Dentre os métodos físicos, o espectrométrico (massa) e os espectroscópicos (infravermelho, ultravioleta, ressonância magnética nuclear...) são amplamente utilizados visando a caracterização estrutural do composto em estudo. No entanto, em alguns casos, o conjunto de dados oriundo de tal método pode levar à construção de mais de um modelo estrutural, como mostrado no exemplo a seguir.

A 3-alil-β-lapachona, derivado sintético do lapachol, é um agente tripanomicida, capaz de esterilizar o sangue chagásico (Gonçalves et al, 1980). Uma síntese do composto mencionado e sua purificação por meio da cromatografia em coluna de sílica-gel foram feitas pelo Dr. Antônio Ventura Pinto (*in memoriam*). Embora a estrutura de tal composto tenha sido determinada por ultra-violeta, RMN ¹³C e infravermelho, persistiam dúvidas a tal respeito. Haviam duas possibilidades mostradas na figura 3, para estrutura em questão.

Figura 3- Possibilidades estruturais para 3-alil-β-Lapachona, sugeridas por técnicas espectroscópicas.



Fonte: PINTO E CASADO (1975).

Os métodos espectroscópicos são capazes de fornecer informações sobre detalhes locais específicos de uma estrutura sem, no entanto, gerar um conjunto importante de dados estruturais, possivelmente responsável pela atividade biológica. No tocante aos compostos inorgânicos, cabe salientar que tais métodos não são suficientes para fazer, por exemplo, um previsão a cerca da coordenação precisa de íons ligantes, como o exemplo mostrado na figura 4.

Figura 4- Estrutura molecular do grupo Heme, destacando a coordenação do Fe⁺².



Fonte: NELSON et al (2004).

Quando se defronta com uma das situações mencionadas, isto é, dados espectrométricos e espectroscópicos gerando mais de um modelo estrutural, caracterizar a simetria de diferentes tipos e números de ligantes em torno de um íon central, a estereoquímica do arranjo atômico, comprimentos e ângulos interatômicos e empacotamento da substância, ângulo de ligação, planaridade, comprimento de cadeias, conformação e etc. Utiliza-se de outro método físico baseado na difração de raios X (método cristalográfico). Na realidade, a cristalografia de raios X é uma técnica física muito poderosa que fornece de maneira precisa, utilizando uma amostra de tamanho milimétrico e de forma não destrutiva a depender do tamanho da molécula e da fonte de raios X empregada, um grande número de informações, desde a estrutura primária, até a presença de interações não-covalentes, vibrações térmicas e, em casos especiais, a configuração das moléculas.

O planejamento de um protótipo e sua determinação estrutural constituem-se em componentes fundamentais para o planejamento de novos fármacos. Existem diferentes técnicas para se efetuar a determinação estrutural dos compostos de interesse. Neste capítulo serão apresentados um pequeno resumo dos conceitos básicos referentes aos métodos utilizados na realização deste trabalho, ou seja: as definições de cristal, retículo cristalino e cela unitária bem como a noção de raios X e sua interação com a matéria. Um brevíssimo resumo de tratamento quântico também será mostrado. Detalhes dos fundamentos teóricos envolvidos neste trabalho fazem parte do apêndice 01.

4.1 CRISTAIS

Cristal é um sólido caracterizado por possuir um arranjo interno períódico ou ordenado, como o ilustrado na figura 5.





Fonte: < http://www.e-agps.info/angelus/cap1/nocaoestcris.htm>. Acessado em 23/04/2016.

Devido a esta periodicidade, um cristal pode ser representado por uma rede tridimensional denominada de retículo cristalino (figura 6). Através de movimentos em diversas direções de uma porção mínima de tal retículo – área hachurada – é possível gerar o retículo como um todo. Essa entidade aqui mencionada é denominada, na literatura específica, de cela unitária. Variações nos parâmetros lineares e angulares de tal cela produzem os sete sistemas cristalinos enquanto que

a variação no conteúdo destes retículos geram os 14 retículos de Bravais que são sumarizados na tabela 02 e ilustrados na figura 7. Combinando os retículos de Bravais com as possíveis simetrias que os cristais apresentam, geram-se 230 possibilidades conhecidas como 230 grupos espaciais.



Figura 6- a) retículo cristalino e b) cela unitária.

Fonte: Disponível em: http://www.infoescola.com/quimica/estrutura-cristalina/ Acesso em: 09/07/2015.

Tabela 2- Variações nos parâmetros	lineares, angu	lares e conteúdo (dos sistemas
cristalinos.	-		

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

Continuação da Tabela 2					
Hexagonal	a=b≠c	$\alpha = \beta = 90^{\circ} \gamma = 120^{\circ}$	Р		

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

- $\dot{P} \Rightarrow$ cela com pontos apenas nos vértices;
- $I \Rightarrow$ cela com pontos nos vértices e centro da mesma;
- $C \Rightarrow$ cela com pontos nos vértices e num par de faces da mesma;
- $F \Rightarrow$ cela com pontos nos vértices e em todas as faces da mesma;
- $R \Rightarrow$ variação da cela cúbica.
- Fonte: TILLEY (2014).

Figura 7- Os 14 retículos de Bravais.



Fonte: TILLEY (2014).

4.2 RAIOS X

Em 1895, o físico alemão Wilhelm Conrad Röentgen na universidade de Wurzburg – Alemanha - , descobriu o que ele denominou de raios X. Dezesete anos depois, Max von Laue, na cidade de Munique sugeriu, numa discussão científica, que cristais deveriam atuar como grade de difração para os raios X. Em 1912, dois jovens cientistas – os físicos Walther Friedrich e Paul Knipping realizaram a experiência idealizada por Laue, utilizando cristais de sulfato de cobre. Este fato foi um marco na ciência, pois permitiu caracterizar os raios X bem como confirmar a hipótese relativa ao grau de organização interna apresentada pelos cristais.

Raios X são radiações eletromagnéticas da mesma natureza que a luz, com comprimento de onda variando entre 0,1 a 10 Å e, dessa forma, dotados de alta energia. A posição dos raios X no espectro eletromagnético está ilustrada na figura 8.





Fonte: ATKINS (2011).

Como confirmado em 1912, cristais atuam como grade de difração para raios X e numa experiência deste tipo podem ser produzidos mapas de densidade eletrônica de cuja interpretação é possível propor fórmulas moleculares e estruturais como as que constam neste trabalho.

Raios X são difratados por um cristal quando certas condições geométricas são satisfeitas. Tais condições são apresentadas sob a forma de equações denominadas **equações de Laue** (equação 1). Detalhes de obtenção de tais equações encontram-se no apêndice 01. Para cada direção, o lugar geométrico

dos pontos que satisfazem a equação é um cone como ilustrado na figura 9. O fenômeno da difração de raios X por um cristal ocorre quando os três cones interceptam segundo uma linha (Ladd, e Palmer, 1979).

a
$$(\cos \Psi_1 - \cos \varphi_1) = h\lambda$$

b $(\cos \Psi_2 - \cos \varphi_2) = k\lambda$ (1)
c $(\cos \Psi_3 - \cos \varphi_3) = l\lambda$

Figura 9- Cones de difração para três linhas de centros espalhados não coplanares, interceptando numa linha em comum.



Fonte: (Ladd, e Palmer, 1979).

4.3 ESTRUTURA ELETRÔNICA

A gênese da compreensão da relação entre a matéria e a energia se deve ao revolucionário trabalho do físico alemão Max Planck (Planck, 1901). Com a culminância no trabalho do físico austríaco Erwin Schrödinger (Schrödinger, 1926).

Onde considerou o comportamento eletrônico do átomo de hidrogênio a luz da ondulatória. Entretanto, este tratamento limitava-se a átomos hidrogenóides. A aplicação deste modelo em sistemas reais, ou seja, multieletrônicos apresentam certa dificuldade (Eisberg e Resnick, 1979). Isto se deve pela presença de interações entre os vários centros interagentes (partículas) que constitui o sistema. Para um sistema multieletrônico, o hamiltoniano, em unidade atômica, toma a forma

$$\widehat{H} = -\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2} \nabla_{i}^{2} - \sum_{A=1}^{M} \frac{1}{2M_{A}} \nabla_{A}^{2} - \sum_{i=1}^{N} \sum_{A=1}^{M} \frac{Z_{A}}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{N} \sum_{j>1}^{N} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^{M} \sum_{A>B}^{M} \frac{Z_{A}Z_{B}}{R_{AB}}$$
(2)

onde, M_A é a massa reduzida (relação entre a massa do núcleo A e da massa de um elétron); Z_A é a massa atômica do núcleo A; o primeiro termo na equação 1 se refere ao operador energia cinética dos elétrons; o segundo termo se refere ao operador da energia cinética dos núcleos; o terceiro termo é a atração coulômbica entre elétrons e núcleos; e, o quarto e quinto termos são a repulsão coulômbica entre os elétrons e núcleos, respectivamente. E, a função de onda para estados multieletrônicos é dependente das coordenadas espaciais dos elétrons e núcleos (Szabo e Ostlund, 1989; Cook, 1998).

Em uma construção mais simples, o tratamento mecânico ondulatório preocupa-se em resolver o problema da minimização da energia com independência temporal do estado fundamental de um sistema eletrônico a partir da aproximação de Born-Oppenheimer (Born e Oppenheimer, 1927). Onde, a Equação de Onda do sistema toma a forma:

$$\widehat{H}_{el}\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el} \tag{3}$$

onde, o operador energia eletrônica, \vec{H}_{el} , é escrito

$$\widehat{H}_{el} = -\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2} \nabla_{i}^{2} - \sum_{i=1}^{N} \sum_{A=1}^{M} \frac{Z_{A}}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{N} \sum_{j>1}^{N} \frac{1}{r_{ij}} \qquad (4)$$

$$\Psi_{el} = \phi \left(\vec{r}_{1} \vec{r}_{2} \vec{r}_{3} \dots \vec{r}_{ij} \vec{R}_{1} \vec{R}_{2} \vec{R}_{3} \dots \vec{R}_{A} \right) \qquad (5)$$

E, a minimização da energia do estado fundamental satisfaz o princípio variacional, onde,

$$E = \min_{\Psi \to N} E[\Psi] = \min_{\Psi \to N} \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \quad (6)$$

Pelo fato do hamiltoniano eletrônico ser exclusivamente dependente das coordenadas eletrônicas e do estado eletrônico não-relativístico ser completamente

descrito a partir da introdução de duas funções de *spins* ($\alpha(\omega) \in \beta(\omega)$) a função de onda é reescrita com dependência das coordenadas espaciais e de *spin*. E, como consequência, as funções de onda multieletrônicas apresentam uma relação de antisimetria com respeito à troca de coordenadas de dois estados eletrônicos qualquer, a função de onda, na sua forma determinantal simplificada (Slater, 1929),

$$\Phi_o = (N!)^{-1/2} \sum_{k=1}^{N!} (-1)^{p_k} \mathcal{P}_k \{ \chi_1(\mathbf{x}_1) \chi_2(\mathbf{x}_2) \chi_3(\mathbf{x}_3) \dots \chi_N(\mathbf{x}_N) \}$$
(7)

onde, \mathcal{P}_i é o operador permutador da *k*-ésima permuta dos índices da *j* de \mathbf{x}_{ij} do determinante; \mathbf{p}_i é o número de trocas dois-a-dois dos índices de \mathbf{x} até a sequência original 1,2,3,...,N da *k*-ésima permuta.

Originalmente, a resolução se inicia com a resolução da aproximação de Hartree-Fock (HF), onde a função de onda é aproximada por um único determinante de Slater de partículas com energia minimizada.

4.4 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)

O conceito mais importante da química é o de densidade eletrônica; visto que esta define a matéria como ela é. Seja $\phi(r)$ uma função que descreve o comportamento eletrônico de uma única partícula, então, a densidade eletrônica é definida por $|\phi(r)|^2$. Deste modo, a densidade eletrônica é a probabilidade de encontrar elétrons em um dado volume de raio r. Assim, na DFT a energia do estado eletrônico fundamental é definida em termo da densidade eletrônica, $\rho(r)$, em vez da

função de onda, $\Psi(\vec{r})$.

O tratamento do funcional energia mediante a abordagem de densidade eletrônica ao invés da forma explícita da função de onda aplicada a sistemas multieletrônico é anterior aos célebres trabalhos de Hohenberg, Sham e Kohn (Hohenberg e Kohn, 1964; Kohn e Sham, 1965). O uso da $\rho(r)$ na descrição do comportamento eletrônico remonta ao início do século XX com os trabalhos de Drude na descrição do transporte de propriedades eletrônicas em materiais metálicos (Drude, 1900a; b). Drude utilizou fundamentos da teoria cinética dos gases ao descrever a densidade eletrônica como um gás uniforme. Sommerfeld aprimorou este modelo, descrevendo-o a partir da distribuição quântica de Fermi-Dirac ao em vez da distribuição clássica de Maxwell-Boltzman. Thomas e Fermi, baseados em um modelo estatístico, consideraram gás de elétrons como uma distribuição de um gás uniforme de partículas não-interagentes (Thomas, 1927; Fermi, 1928). Assim, formularam um primeiro modelo de funcional de energia baseado na densidade eletrônica, E_{TF} :

$$E_{TF} = \tilde{T}_{TF} + \tilde{V} + U \tag{8}$$

onde, \hat{T}_{TF} é termo que representa a densidade de energia cinética para o sistema e definido como $\frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \int \rho(r)^{5/3}$; \hat{V} é o termo que representa o potencial de uma única partícula acoplado à densidade desta partícula e definido como $\int \rho(r)v(r)dr$; U é o termo de repulsão eletrônica aproximado pelo potencial eletrostático clássico da densidade de carga, denominado de Energia de Hartree, e definido como $\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1-r_2|} dr_1 dr_2$.

Uma correção deste modelo para um sistema de partículas interagentes foi dada por Dirac, quando adicionou ao funcional de energia de Thomas-Fermi o termo de energia de troca, E_{χ} , definido por $\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho(r)^{4/3} dr$ (Dirac, 1930). Assim, o funcional de energia completo é,

 $E_{TFD}[\rho] = \hat{T}_{TF} + \hat{V} + U - E_{\chi}$ (9)

4.4.1 TEOREMAS DA DFT

Baseados no modelo do funcional energia baseado em uma construção parametrizada pelo observável densidade eletrônica do sistema, Kohn e Hohenberg

aprimoraram o funcional com uma descrição formal do princípio variacional exato para a energia no estado fundamental de um sistema eletrônico, a partir do parâmetro densidade (Hohenberg e Kohn, 1964).

4.4.1.1 PRIMEIRO TEOREMA

Todas as propriedades do sistema são determinadas pela densidade eletrônica (Hohenberg e Kohn, 1964). Ou seja, $\rho(r)$ determina de forma direta o potencial externo e a forma do hamiltoniano e, consequentemente, a energia total do sistema. Assim, o funcional energia é reescrito,

$$E_{o} = E_{v}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ol} | \Psi \rangle + \int \rho(r) v(r) dr$$
(10)

Desta fora o potencial externo, agora separado do Hamiltoniano, é um funcional único da densidade e uma constante aditiva.

4.4.1.2 SEGUNDO TEOREMA

Devido ao fato dos operadores energia cinética e repulsão eletrônica serem o mesmo para qualquer sistema multieletrônico, define-se, assim, um potencial universal, $F[\rho]$, tal que

Pelo fato do potencial externo ser uma constante e um funcional de $\rho(r)$.

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{el} | \Psi \rangle \qquad (11)$$

Assim, toda aproximação da densidade, $\rho'(r)$, também define seu próprio $\nu'(r)$. E, por definição, também define $\widehat{H}' \in \Psi'$. Entretanto é necessário assegurar que esta função tentativa determine um potencial externo verdadeiro (v-representatividade) e que represente tridimensionalmente uma função de onda antissimétrica (Nrepresentividade), pois representa uma função de onda de muitos corpos antissimétricos. Destarte, a construção de $\rho'(r)$ deve satisfazer as seguintes condições (Gilbert, 1975; Levy, 1979; 1982; Levy e Perdew, 1985):

$$\rho^{i(r)} \ge 0 \tag{12}$$
$$\int \rho^{i(r)} dr = N \tag{13}$$
$$\int |\nabla \rho(r)|^2 dr < \infty \tag{14}$$

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{el} | \Psi \rangle = \frac{\min}{\Psi} \{ \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{el} | \Psi \rangle \}$$
(15)

Pelo princípio variacional, juntamente com o fato da função Ψ 'ser uma aproximação para determinar v(r) e E_v é o funcional energia total em relação ao potencial externo v(r), a energia total no estado fundamental é

$$E_{\rho} = E_{\nu}[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \le E_{\nu}[\rho'] = F[\rho'] + \int \rho'^{(r)}v(r)dr \quad (16)$$

Portanto, o problema da minimização da energia do sistema no estado fundamental consiste em encontrar uma função eletrônica onde o funcional universal é mínimo,

$$E = \frac{\min}{\rho} \left\{ F[\rho] + \int \rho(r) v(r) dr \right\} = \frac{\min}{\rho} E_{\nu}[\rho] \quad (17)$$

4.5 ANÁLISE DA DENSIDADE ELETRÔNICA SEGUNDO O MODELO NBO

A densidade eletrônica é uma propriedade física da matéria e, consequentemente, determina suas propriedades. Por isso, tem-se dado muita atenção para o entendimento das interações entre os átomos na molécula (Espinosa et al., 1998; Koritsanszky e Coppens, 2001; Flaig et al., 2002).

O tratamento da densidade eletrônica em uma molécula a partir da expansão do conjunto gerador dos orbitais moleculares, onde o orbital é descrito como

$$\psi_i(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N C_{ii} \phi_i(\mathbf{r}) \qquad (18)$$

Com isso, o problema da descrição da distribuição de carga na molécula consiste, agora com uma implementação algorítmica, em encontrar a melhor entidade matricial que melhor define tal distribuição; este melhor descritor é denominado de Matriz Densidade. Onde, cada termo C_{it} é o coeficiente de participação do *l*-ésimo orbital atômico que participa da formação do orbital molecular *i*-ésimo orbital molecular. Desta maneira a densidade é definida pelos coeficientes de participação de cada orbital atômico participante (Szabo e Ostlund, 1989). De uma forma geral, a teoria de HF e a DFT apresentam, na descrição aproximada de sistemas reais, esta construção matemática. Entretanto, esta construção matemática não é completa para a descrição do comportamento real de ρ , visto que o domínio é restrito à vizinhança próxima ao núcleo atômico; ou seja, é uma descrição local de ρ (Parr, 1989; Szabo e Ostlund, 1989).

A descrição químico-quântica da ligação química, ao longo de sua formulação, recebeu várias contribuições para a descrição de ρ (Hund, 1926; Heitler e London, 1927; Mulliken, 1928; Pauling, 1928; Lennard-Jones, 1929; Pauling, 1931; Pauling e Wheland, 1933; Wheland e Pauling, 1935; Bader, 1994). Em tais formulações, o problema da localidade de ρ era aproximadamente corrigidos por parâmetros que levava em consideração a correlação eletrônica de longo alcance. Ante a tentativa de representar tal propriedade inerente da molécula, surge o modelo de Orbitais Naturais de Ligação (do inglês *Natural Bonding Orbitals* – NBO), cuja construção matemática difere dos demais modelos existentes (Weinhold, 2012).

4.5.1 Orbitais naturais de ligação (NBO)

A análise NBO foi desenvolvida como uma alternativa para o estudo do efeito da hibridização e do caráter covalente das funções de onda em sistemas poliatômico (Reed et al., 1988). Este método é um algoritmo matemático para a descrição da função de onda eletrônica da ligação química de Lewis. O conjunto de base do espaço NBO são os Orbitais Atômicos Naturais (do inglês *Natural Atomic Orbitals* – NAOs), $\{\phi_i^{(A)}\}$, oriundos dos Orbitais Atômicos (do inglês Atomic Orbitals – AO). Com isso, os NBOs contêm informações da variação da forma e tamanho da

densidade eletrônica na ligação química (Reed et al., 1985; Reed et al., 1988; Weinhold, 2012).

Sendo assim, o operador Hamiltoneano monoeletrônico, seja do tipo de Fock (HF e Pós-HF) ou de Kohn-Sham (DFT), é reescrito e a energia associada ao orbital $\phi_i^{(A)}$ toma a seguinte forma

$$\boldsymbol{\epsilon}_{i}^{\left(A\right)}=\left\langle \boldsymbol{\phi}_{i}^{\left(A\right)}\left|\boldsymbol{\tilde{H}}\right|\boldsymbol{\phi}_{i}^{\left(A\right)}\right\rangle \tag{19}$$

E, o operador Hamiltoniano monoeletrônico é tal que

$$\hat{H} = \sum_{A} \hat{h}^{(A)} + \hat{V}_{int} \qquad (20)$$

onde, o termo $\hat{h}^{(A)}$ é o Hamiltoneano atômico efetivo, tal que

$$\hat{h}^{(A)} = \sum_{i} \epsilon_{i}^{(A)} \left| \phi_{i}^{(A)} \right\rangle \left\langle \phi_{i}^{(A)} \right| \quad (21)$$

e, \vec{v}_{int} é potencial médio devido a contribuição dos átomos que compõem a molécula. Desse modo, correções perturbativas são incorporadas ao modelo; visto que, o termo $\hat{h}^{(A)}$ descreve as interações intra-atômicas e o termo \vec{v}_{int} as interações interatômicas (Glendening et al., 2012; Weinhold, 2012).

Mediante a construção matemática dos NAO, também é possível determinar a distribuição de cargas sobre os centros atômicos com correções de deslocalização.

Deste modo, a população natural do orbital $(q_i^{(A)})$ e a carga $(q^{(A)})$ são descritas a partir da Análise da População Natural (do inglês Natural Population Analysis – NPA). Então,

$$\boldsymbol{q}_{i}^{(A)} = \left\langle \phi_{i} \middle| \boldsymbol{D}^{(1)} \middle| \phi_{j} \right\rangle \tag{22}$$

e,

$$q^{(A)} = Z_A - \sum_i q_i^{(A)}$$
 (23)

onde, $\mathbf{p}^{(1)}$ é a matriz densidade reduzida de primeira ordem e \mathbf{Z}_{A} é o número atômico do átomo A. A NPA segue a restrição do princípio de Pauli

$$0 \le q_i^{(A)} \le 2 \tag{24}$$

e da aditividade das cargas

$$\sum_{i,A} q_i^{(A)} = N \qquad (25)$$

onde, N é o número total de elétrons. Estas condições asseguram uma descrição completa para a localidade e transferência da carga entre os átomos (Glendening et al., 2012). Além de atribuir uma estabilidade numérica na extensão das bases e na função de onda (Sannigrahi et al., 1993); como, também, boa concordância com resultados experimentais da relação reatividade-estrutura (Gross e Seybold, 2000; Carey e Sundberg, 2006).

Assim, as propriedades moleculares na abordagem NBO seguem a descrição das Estruturas Naturais de Lewis (do inglês Natural Lewis Structure – NLS) de ψ . Representado pelas estruturas eletrônicas locais de domínio de 1 centro (1c), pares de elétrons n, e 2 centros (2c), ligação química, denominadas de NBO do tipo de Lewis (L-NBO); e, pelos, efeitos de deslocalização residual de ressonância, denominados de NBO do tipo não-Lewis (nL-NBO) (Glendening et al., 2012; Weinhold, 2012). Com isso, segundo o modelo NBO, a interação entre os átomos A e B, por exemplo, é descrito por um conjunto de bases de ligações localizadas.

Assim, a ligação localizada o, por exemplo, é descrita por

$$\sigma_{AB} = c_A \varphi_A + c_B \varphi_B \qquad (26)$$

onde, o termo φ_A e φ_B formam o conjunto de Orbitais Híbridos Naturais (do inglês *Naural Hybrid Orbitals* – NHO). Cada NHO é construído a partir de um conjunto de orbitais atômicos da camada de valência, denominados de Orbitais Atômicos Naturais (do inglês *Natural Atomic Orbitals* – NAO). Os NAO são construídos segundo o princípio da ortonormalidade e máxima ocupância. Por isso, os NBOs são bons descritores dos efeitos de hibridização e polarização na representação de ligação (Löwdin, 1955; Reed et al., 1988). Entretanto, devido a sua construção, sua acurácia depende da escolha do método de geração dos AO. A transformação do

espaço NHO, cujos autovetores são os φ_A e φ_B , para o espaço NBO, com a finalidade de se conservar a ortonormalidade, define outro auto-orbital,

$\sigma_{AB}^* = c_A \varphi_A - c_B \varphi_B \tag{27}$

Agora o conjunto NBO formado a partir do conjunto NHO, apresenta um subconjunto de orbitais que contribui para a estabilização do sistema em interações de 2c; e, outro subconjunto de população de alta energia. Estes são denominados de orbitais ligantes, { σ_i }, e orbitais antiligantes, { σ_i^* }, respectivamente. Assim, na descrição NLS, os orbitais ligantes contribuem para as estruturas de Lewis, ou seja, são L-NBO. E, responsáveis pela maior contribuição para a população eletrônica. Enquanto, que os orbitais antiligantes contribuem para as estruturas não-Lewis, ou seja, constituem os nL-NBO (Reed et al., 1985; Reed et al., 1988; Glendening et al., 2012; Weinhold, 2012). Na Figura 10 estão representadas todas as configurações eletrônicas para as interações de 2c em uma molécula diatômica AB. Os diagramas de energia mostram que as interações representadas pelos diagramas b) e f) são energeticamente inviáveis para o sistema em questão, pois, para estados estacionários, os orbitais σ e σ^* apresentam módulos de energias iguais, ou seja, Δ E=0. Enquanto que nos outros estados, o sistema apresenta uma contribuição de energia não nula: 2Δ E [c) e d)] e Δ E [a) e e)].

Figura 10- Diagrama de energia das interações de 2c: a) Interação 2c/1e; b) interação 2c/2e para estado excitado (elétrons desemparelhados); c) interação 2c/2e (ligação covalente); d) interação 2c/2e (ligação covalente do tipo ácido-base); e) interação 2c/3e; f) interação 2c/4e.



Fonte: Adaptada de Weinhold, 2012.

4.5.2 INTERAÇÃO DOADOR-RECEPTOR (TRANSFERÊNCIAS ELETRÔNICAS)

Os NBOs descrevem a molécula como um conjunto de orbitais, onde a densidade eletrônica se encontra localizada, { σ_i }, e outro conjunto de orbitais susceptíveis a transição da densidade eletrônica, { σ_i }. E, associado a estes conjuntos, tem-se um conjunto de autovalores: { ϵ_i } e { ϵ_i }, respectivamente. Diante disto, a energia NBO total do sistema, $E^{(T)}$, é composta pelos termos energéticos covalente, E_L , e não-covalente, E_{NL} (Reed e Weinhold, 1985; Reed et al., 1985; Carpenter e Weinhold, 1988; Reed et al., 1988).

A interação de um orbital doador (L-NBO) com um orbital receptor (nL-NBO) acrescenta ao sistema uma estabilização energética adicional, devido a deslocalização da densidade eletrônica do L-NBO (cheio) para o nL-NBO (vazio)¹;

¹ A população não-covalente na realidade é não-nula; entretanto, esta população é menor que 1%

esta estabilização é aproximada por um tratamento perturbativo de segunda-ordem a energia total da interação (Reed et al., 1988; Weinhold, 2012). Segundo a teoria perturbativa, a estabilização eletrônica devido à transferência eletrônica $\sigma_i \rightarrow \sigma_j^*$ é aproximada pela expressão

$$\Delta E_{i \to j^*}^{(2)} \approx -2 \frac{\left\langle \sigma_i^{(o)} \middle| \hat{\mathbf{H}} \middle| \sigma_j^{*(o)} \right\rangle^2}{\epsilon_{j^*}^{(o)} - \epsilon_i^{(o)}} \qquad (28)$$

onde, **Î** é o operador de Fock ou de Kohn-Sham e $\boldsymbol{\epsilon}_{i}^{(o)}$ é a energia NBO associada ao orbital doador não-perturbado $\boldsymbol{\sigma}_{i}^{(o)}$ e $\boldsymbol{\epsilon}_{j*}^{(o)}$ a energia NBO associada ao orbital receptor não-perturbado $\boldsymbol{\sigma}_{i}^{*(o)}$ (Weinhold, 2012).

O modelo perturbativo permite uma descrição quantitativa da energia de deslocalização eletrônica (energia não-covalentes). Por exemplo, na Figura 11 são demonstradas as deslocalizações eletrônicas e energia de deslocalização eletrônica, ΔE , para um provável mecanismo para o tautomerismo ceto-enol em fase gás. Como pode ser observada, a análise NBO fornece meio para uma análise de estrutura eletrônica de sistemas moleculares e suas propriedades.

Figura 11 – Orbitais do tipo NBO que participam da interação doador→ receptor na proposta para um possível mecanismo em fase gasosa de equilíbrio ceto-enolíco para duas moléculas de (E)-prop-1-en-1-ol. A geometria e energias de deslocalização do estado de transição foram obtidas mediante metodologia B3LYP/6-31++G.



Fonte: Autor, 2016

Uma vez estabelecidos os conceitos mínimos teóricos, no próximo capítulo será abordada a metodologia empregada neste trabalho enquanto que no capítulo posterior os resultados experimentais seguidos das discussões dos mesmos serão enfocados.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ORIGEM DAS AMOSTRAS EM ESTUDO

A Dra. Luciana Almeida Piovesan da Universidade Federal de Santa Maria do Laboratório de Química de Heterociclos (NUQUIME), sintetizou uma série de substâncias ilustradas na figura 12 e enviou tais compostos para serem estudados do ponto de vista de suas características estruturais bem como para serem submetidos a cálculos de propriedades físico-químicas que fossem importantes para um estudo envolvendo o binômio estrutura-atividade. O conjunto de dados então levantados seria utilizado para tentativa de estabelecer e compreender a farmacodinâmica e farmacocinética de tais compostos. O motivo maior deste estudo está centralizado no fato das substâncias mencionadas serem análogos aos intermediários metabólicos do ácido γ -aminobutírico (GABA), o que sugere que os compostos em estudo possam apresentar algum tipo de modulação enzimática.



Neste trabalho serão apresentados, além de cálculos de propriedades relevantes para um estudo químico-farmacológico, os resultados cristalográficos de sete compostos. As representações bidimensinais de tais substâncias, o nome químico bem como o código de identificação das mesmas no laboratório de origem, são mostradas a seguir:

 3-isopropil-5-(triclorometil)-4,5-diidroisoxazol-5-ol, neste trabalho é chamada de IPISOX.



 3-propil-5-(triclorometil)-4,5-diidroisoxazol-5-ol, neste trabalho é chamada de PRISOX.



3) (triclorometil)-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]isoxazol-3-ol, neste trabalho é chamada de OCISOX.



4) 9-bromo-3-(triclorometil)-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]isoxazol-3-ol, neste trabalho é chamada de 4D.



 4-metil-5(tiofen-2-il)3-(trifluorometil)1H-pirazol, neste trabalho é chamada de B07.



 Metil-3-(1-carbamato-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)propanoato, neste trabalho é chamada de 13b.



7) 4,4,4-trifluor-3,3-diidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona, neste trabalho é chamada C90.



5.2 OBTENÇÃO DOS CRISTAIS

Dos sete compostos estudados neste trabalho, três foram enviados em forma de monocristais, ou seja, totalmente adequados para serem submetidos ao estudo sob o aspecto da difração de raios X. No entanto, quatro de tais amostras foram necessárias passar pela etapa de recristalização antes de serem submetidas à técnica anteriormente mencionada. As substâncias recristalizadas e os respectivos solventes utilizados foram:

- 1- IPISOX Metanol (P.A.);
- 2- PRISOX Metanol (P.A.);
- 3- OCISOX Acetato de Etila (P.A.);
- 4- 4D Metanol (P.A.).

Resumindo, a recristalização consiste na busca de solvente e condições adequadas (temperatura, concentração...) visando obter monocristais para um estudo cristaloquímico. Em alguns casos, situações experimentais encontradas na literatura são readaptadas para as condições vigentes no laboratório. Detalhes do processo de recristalização são encontrados no anexo 02 deste trabalho.

5.3 A COLETA DE DADOS

De posse de monocristais da substância a ser estudada cristaloquimicamente utilizou-se um microscópio dotado de luz polarizada visando selecionar um monocristal mais adequado possível à técnica de difração de raios X. O cristal selecionado da forma descrita anteriormente foi levado à extremidade de um capilar preso a uma haste e o conjunto levado para o difratômetro automático kappaCCD da Erfan-Nonius (figura 14), visando coletar os dados de intensidades dos feixes de raios X difratados pela amostra em estudo.



Figura 13 - Difratômetro Automático KappaCCD.

Fonte: Autor (2015)

O difratômetro automático KappaCCD, consiste de um goniômetro com três graus de liberdade (goniômetro Kappa) mais um quarto grau de liberdade para a posição do detector. A cabeça goniométrica (e, portanto o cristal) está montada no eixo ϕ que está apoiado no bloco Kappa (k). Este bloco pode girar ao redor do eixo, suportado pela base do difratômetro, figura 14.



Figura 14 – Goniômetro de geometria Kappa com detector tipo CCD.

Fonte: Autor (2015)

Os detectores de área modernos utilizados atualmente são os conhecidos CCD's (Charge Coupled Devices), cujo esquema é mostrado na figura 15.

Figura 15- Esquema de um Detector do Tipo CCD.



Fonte: Adaptado de <http://www.nonius.nl/KappaCCD/manuals/techinfo/techinfo.html>. Acessado em 23/04/2016.

Os raios X incidem no detector através de uma janela de berílio e são transformados em luz visível no segundo compartimento (fósforo) constituído de térbio dopado (Gd₂O₂S). Para a radiação do molibdênio é utilizado 25 mg/cm² de Gd₂O₂S, e ocorre uma absorção de 75% da radiação. Um filamento de fibra ótica reduz a imagem ao tamanho do CCD que é refrigerado por uma mistura de água e glicol, fornecida por um refrigerador de circuito fechado, e sua temperatura normal de trabalho deve estar em torno de -1 °C (ENRAF NONIUS, 2001).

5.4 REDUÇÃO DOS DADOS

As intensidades dos feixes de raios X difratados constituem a principal informação obtida neste procedimento experimental. Dessa forma, a determinação de uma estrutura cristalina ficará dependente da extração de informações contidas nestas intensidades observadas.

A redução dos dados tem como objetivo, determinar os módulos dos fatores de estrutura e seus respectivos desvios-padrão a partir das intensidades observadas, corrigidas por alguns fatores que as afetam. Entre eles podemos destacar:

a) fator de polarização (P)

Este fator é introduzido pelo fato dos raios X incidentes não serem polarizados, isto é, os vetores associados aos seus fótons apontarem para qualquer direção normal à propagação do feixe, enquanto que ao passarem pelo cristal e serem difratados, chegam ao detector polarizado.

b) fator de Lorentz (L)

O fator em questão está relacionado ao fato dos diversos pontos do retículo recíproco atravessarem a esfera de reflexão em tempos diferentes.

c) fator de absorção (A)

A absorção da radiação pelo cristal é estritamente dependente da composição química da amostra, do comprimento de onda da radiação incidente e das dimensões do cristal. Muitos fatores influenciam na escolha do comprimento de onda no experimento de difração de raios X, mas quanto menor o comprimento de onda da radiação incidente, menor será a absorção da radiação pelo cristal. Compostos oriundos, naturais ou sintéticos, de produtos naturais são dotados de dimensões pequenas e constituídos por átomos considerados leves (carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio). Por essas razões dificilmente é aplicada a correção por absorção nos feixes de raios X difratados por tais amostras. No entanto, de uma maneira geral, negligenciar a correção por absorção acarreta erros significativos nas distâncias interatômicas, nos ângulos entre átomos da estrutura, no posicionamento e dimensionamento dos elipsóides térmicos e distorções na distribuição de densidade eletrônica calculada (STOUT & JENSEN, 1989). O fato anteriormente mencionado fica mais evidenciado quando trabalha-se com complexos inorgânicos que, geralmente, na sua composição possuem átomos com número de elétrons elevado (denominado de átomos pesados) tais como Rutênio, Európio, etc.

5.5 SEQÜÊNCIA USADA NA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

Inicialmente, como já mencionado, de posse da amostra cristalina selecionase um monocristal de dimensões milimétricas utilizando um microscópio de polarização e passas-se a coletar dados de intensidade dos feixes de raios X difratados da amostra. A primeira amostra a ser submetida a essa sequencia experimental foi a IPISOX.

Por se tratar de um cristal muito pequeno e contendo na sua estrutura apenas átomos leves, não foi necessário efetuar correção por absorção. Dessa forma, as intensidades dos feixes de raios X difratados foram corrigidas apenas pelos fatores de Lorentz e polarização e, em seguida, transformadas em módulos de fatores de estrutura. Para os cristais estudados as intensidades foram medidas utilizando-se a radiação K α (Mo), λ =0,71073Å, monocromatizada por um cristal de grafite.

Através das imagens de difração obtidas do difratômetro kappaCCD foi possível identificar os parâmetros de rede e por meio da análise da distribuição das intensidades segundo as diversas classes de reflexões foi então determinado o sistema cristalino juntamente como grupo espacial como sendo monoclínico.

Verificou-se as seguintes condições para a presença de uma determinada reflexão:

hkl: nenhuma condição;

h0I: presente apenas quando I for um número par, ou seja, I=2n;

0k0: presente apenas quando k for um número par, ou seja, k=2n.

A não-ausência sistemática nas reflexões genéricas **hkl** é um indicativo de que a cela unitária da substância em estudo é primitiva, enquanto que as limitações em I e k nas reflexões **h0I** e nas reflexões **0k0**, indicam, respectivamente, a presença de um eixo helicoidal e um glide. Baseado em tais comentários pode-se concluir que o sistema em questão pertence ao grupo de Laue 2/m e ao grupo espacial P2₁/c.

Após a obtenção dos fatores de estruturas observados, passa-se à determinação estrutural propriamente dita, ou seja, a escolha de um método conveniente para ultrapassar uma etapa conhecida na literatura específica como o problema da fase (ver anexo 01).

A estrutura foi resolvida pelos Métodos Diretos (GIACOVAZO, 1995) utilizando o programa SHELXS-97 (SHELDRICK,1998), através do pacote de programas WinGX, (FARRUGIA, 1999).

Através da análise do mapa de densidade eletrônica foram examinadas as distâncias interatômicas e ângulos de ligação coerentes com um modelo químico e, dessa forma, foi possível identificar um fragmento da molécula em estudo. Por meio da aplicação de sucessivas diferenças de Fourier, foram localizados os demais átomos componentes da substância em questão, ou seja, quinze átomos de carbono, dois de nitrogênio e três de oxigênio.

O refinamento do modelo inicial foi feito utilizando-se método de mínimos quadrados (STOUT & JENSEN, 1989) com matriz completa e cálculos de Fourier diferença utilizando o programa SHELXL-97 (SHELDRICK,1997), também do pacote WinGX.

O processo de refinamento foi sempre acompanhado de verificação da geometria e confiabilidade química do modelo, através de cálculos de distâncias e ângulos interatômicos.

O refinamento inicialmente foi feito com parâmetros térmicos isotrópicos, e quando estes atingiram a convergência, passou-se à etapa de refinar anisotropicamente os fatores de vibração térmica.

Refinar a estrutura de forma anisotrópica significa dizer que átomos diferentes vibram de maneiras diferentes e que esta vibração depende também da direção considerada. Os ciclos foram realizados até que as variações dos parâmetros não fossem perceptíveis alcançando, dessa forma, uma convergência.

A última etapa do refinamento constituiu no posicionamento dos átomos de hidrogênio, o que foi feito de acordo com a geometria dos átomos a que eles estavam ligados, assumindo-se o parâmetro de vibração térmica igual a 1,5 U_{eq} para hidrogênios ligados a metilas e para os demais hidrogênios foi admitido o valor de 1,2 U_{eq}. As posições dos átomos de hidrogênio não foram refinadas, mas foram recalculadas a cada etapa do refinamento. As distâncias de ligação foram fixadas de acordo com os seguintes valores: 0,93 Å para as ligações C-H (aromático), 0,97 Å e 0,96 Å para as ligações de C-H2 e C-H3, respectivamente. Apenas o hidrogênio ligado ao Oxigênio (O), possível candidato à formação de uma ligação de hidrogênio, foi encontrado no mapa de densidade eletrônica (SHELDRICK, 1997).

No conjunto de reflexões coletadas existem, por questão de simetria, algumas que são repetidas. Uma vez excluídas tais reflexões, as restantes constituem um novo conjunto composto das reflexões denominadas únicas. Um critério deve ser utilizado para, dentro deste novo conjunto, escolher aquelas consideradas as mais representativas, denominadas de reflexões observadas. Num primeiro momento utiliza-se a relação F>6 σ (F) para compor o conjunto das reflexões anteriormente mencionadas. Se o número de reflexões de tal conjunto não for expressivo [(1 a 0,6)(100 x número de átomos não-hidrogênios)] lança-se mão de um segundo critério, ou seja, F>4 σ (F), que foi o utilizado neste trabalho.

Acontece que reflexões bastante expressivas, por exemplo F=80 $\sigma(F)=2$, e outras que não tem essa performance F=4; $\sigma(F)=0,5$ podem fazer parte do conjunto das reflexões consideradas observadas. Visando corrigir essa distorção, um sistema de peso deve ser utilizado a fim de que reflexões mais expressivas tenham uma contribuição maior na construção do mapa de densidade eletrônica. Tudo que foi dito está contido num parâmetro denominado S, definido como:

$$S = \left\{ \frac{\sum [W(F_{obs}^2 - F_{calc}^2)^2]}{n - p} \right\}^{1/2}$$
(29)

Sendo: n é o número de reflexões observadas;

p é o numero total de parâmetros refinados;

w é o sistema de pesos.

Quando o valor de S tende a (1,0), temos a confiabilidade do modelo estrutural (STOUT & JENSEN, 1989).

A metodologia aqui seguida está sumarizada e ilustrada na figura 16. Para as demais substâncias, ela não difere da sequência aqui descrita e, dessa forma, visando evitar uma situação enfadonha, repetitiva e, principalmente, desnecessária, este procedimento experimental não é colocado para as seis substâncias restantes.



Figura 16- Metodologia usada na resolução estrutural.

No diagrama que descreve a metodologia utilizada, os itens destacados com (*) e com (**) são etapas fundamentais e determinantes do processo. No primeiro caso isto é devido ao fato de que cristais oriundos de produtos naturais, ou obtidos destes através de sínteses apropriadas, são, em sua maioria, muito pequenas e mal formados tornando-se, assim, pouco adequados para serem estudados do ponto de vista estrutural, utilizando-se técnicas de difração de raios X. além do mais, a fraqueza de suas ligações intramoleculares e a existência, em alguns casos, de grupos longos e leves fazem com que as moléculas tenham uma grande liberdade de movimento que se reflete em forma de elevadas vibrações térmicas atômicas.

Os fatos mencionados anteriormente tem como consequência o enfraquecimento das medidas das intensidades dos feixes de raios X difratados, implicando numa má qualidade dos dados experimentais sobre os quais o trabalho irá se desenvolver. Tem-se, então, que a qualidade da amostra a ser submetida à difração de raios X é um fator limitante da técnica mencionada e faz com que o trabalho de determinação estrutural seja, muitas vezes, desgastante e mesmo, em algumas situações, frustrante, conduzindo a resultados que não são desejados. Diante da situação aqui descrita, utiliza-se do processo de recristalização (apêndice 2) antes do estudo cristalográfico propriamente dito

A etapa marcada com (**) constitui um segundo problema limitante na determinação estrutural. Trata-se da dificuldade, em diversos casos, de interpretar os mapas de densidade eletrônica obtidos que são fundamentais para propor um modelo da estrutura difratante. Esta dificuldade é oriunda de fatores aqui já mencionados, isto é, monocristais não adequados a técnica utilizada e fatores de temperatura elevados devido a grande mobilidade atômica. Como consequência ocorre um enfraquecimento e alargamento dos picos de intensidade, prejudicando a qualidade das medidas. Dessa forma, as distâncias e ângulos obtidos a partir de tais mapas – dados importantes para construção do modelo já mencionado – não são, na maioria das vezes, suficientes para uma interpretação dos mesmos de uma maneira unívoca. A figura 17 ilustra a dificuldade aqui mencionada.





Fonte: PEREIRA (1989).

O mapa de densidade eletrônica mostrado na figura x foi obtido para a substância alil-β-lapachonha (estrutura no canto direito superior). Duas coletas de dados levaram à mesma situação, ou seja, incapacidade de interpretação de maneira única do referido mapa. Em outras palavras, era impossível propor uma estrutura compatível com o padrão de difração obtido. Após submeter tal composto ao processo de recristalização, cristais de melhor qualidade foram obtidos e foi possível realizar com sucesso o estudo cristaloquímico.

Para melhor compreender a natureza eletrônica das Ligações de Hidrogênio no seio cristalino, foi empregado o método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (Hohenberg e Kohn, 1964; Kohn e Sham, 1965) com funcional hibrido B3LYP (Lee et al., 1988; Becke, 1993; Stephens et al., 1994) e função de base 6-31+G(d,p) (Ditchfield et al., 1971; Hehre et al., 1972; Hariharan e Pople, 1974), disponível no pacote de software Gaussian'09 (Frisch et al., 2009).

Todos os sistemas foram considerados como neutros e de multiplicidade singleto. Para a compreensão das interações, realizamos a análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO) (Löwdin, 1955; Reed e Weinhold, 1985; Reed et al., 1988; Glendening et al., 2012).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 DETERMINAÇÕES DAS ESTRUTURAS MOLECULARES E CRISTALINAS.

6.1.1 ESTRUTURA MOLECULAR E CRISTALINA DO COMPOSTO 3-ISOPROPIL-5-(TRICLOROMETIL)-4,5-DIIDROISOXAZOL-5-OL (IPISOX)

O composto acima mencionado, bem como os demais que serão tratados neste estudo, serão identificados aqui pelas abreviaturas utilizadas (nome entre parênteses) no laboratório de origem dos mesmos. Cabe salientar que a maneira de colocar os resultados cristalográficos segue uma sequência, de certa forma, padronizada. Assim sendo, visando evitar não só repetições desgastantes como também um trabalho exaustivo e, principalmente, desnecessário, ela não será colocada para as demais substâncias alvos deste estudo.

Os parâmetros cristalinos da cela unitária bem como outros dados relevantes obtidos na resolução estrutural são mostrados nas tabelas 3 e 4. As coordenadas de posições atômicas e parâmetros isotrópicos para todos os átomos, exceto os átomos de hidrogênio, com os respectivos desvios padrão são mostrados na tabela 42, e as coordenadas de posições atômicas e parâmetros térmicos isotrópicos para átomos de hidrogênio são mostrados na tabela 43.

Na tabela 44 estão presentes os parâmetros de vibração térmica anisotrópicos dos átomos, exceto os hidrogênios, da estrutura IPISOX com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

As distâncias e ângulos de ligação para átomos, exceto hidrogênio, estão listados nas tabelas 45 e 46, respectivamente enquanto os ângulos de torção do referido composto estão contidos na tabela 46. Átomos de hidrogênio, quando não são possíveis componentes de uma ligação de hidrogênio ou mesmo participantes de ligações denominadas secundárias, não fazem parte das tabelas 45, 46 e 47.

A estrutura bidimensional bem como a representação ORTEP da molécula IPISOX com todos os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica com 50% de probabilidade, exceto para os átomos de hidrogênio, são encontradas na Figura 18. Região planar da molécula e a projeção do empacotamento molecular segundo a direção b destacando as os parâmetros lineares e angulares das ligações de hidrogênio clássica e secundária, são mostradas nas Figuras 34 e 35, respectivamente. O empacotamento cristalino propriamente dito está destacado na Figura 36.

Tabela 3	3- Principa	s dados	cristalográficos	para	OS	compostos	IPISOX,	PRISOX,
OCISOX	e 4D.							

Compostos	IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D			
Fórmula	C ₇ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂	$C_7H_{10}CI_3NO_2$	C ₉ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂	$C_{10}H_{13}CI_3NO_2Br$			
Molecular							
Massa molar	246,51	246,51	254,70	365,47			
(g.mol⁻¹)							
Sistema	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrômbico			
cristalino							
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	C2/c	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁			
Parâmetros de	a=10,1154(3)	a =10,3041(2)	a =24,6810(9)	a=7,7155(2)			
rede	b = 5,8751(0)	b = 5,7322(1)	b = 7,2280(2)	b = 9,0432(1)			
Lineares (Å)	c=18,0425(5)	c = 18,2694(3)	c = 18,7730(2)	c = 19,8073(4)			
Angulares (°)	$\beta = 99,126(2)$	β= 104,346(1)	β= 130,690(1)				
Volume(A ³)	1058,68(5)	1045,44(3)	2539,57(9)	1382,01(0)			
Z	4	4	8	4			
(moléculas por							
cela unitária)							
Densidade	1,547	1,566	1,504	1,757			
calculada							
(g/cm³)							
μ(MoKα) (g/cm³)	0,833	0,844 mm⁻¹	0,707	3,543			
F(000)	504	504	1192	728			
Dimensões do	0,22x0,20x0,20	0,12 x 0,26 x 0,28	0,30 x 0,22 x0,02	0,35 x0,24 x0,23			
cristal (mm)							
Temperatura (K)	298 K	298	298	298			
Radiação	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073			
(ΜοΚα) (Å)							
Método de	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos			
resolução							
Intervalo de θ	(3,30 a 27,89)°	3,43 a 27,87	2,86 a 27,80	3,05 a 27,88			
para a coleta (°)							
Intervalo de	-13≤ h ≤13,	-13≤ h ≤13,	$-32 \le h \le 30,$	$-8 \le h \le 10,$			
indexação	-7 ≤ k ≤7,	-7 ≤ k ≤7,	$-9 \le k \le 9$,	$-11 \le k \le 11$,			
	-23 ≤ I ≤23	-22 ≤ ≤23	$-22 \le I \le 24$	$-26 \le I \le 20$			
Continuação da Tabela 3							
---------------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	--	--	--
Reflexões	16362	12002	11226	13809			
coletadas							
Reflexões	2436	2363	2703	3288			
únicas							
Reflexões	1868	2089	2087	2922			
observadas							
R interno	0,0685	0,0630	0,0540	0,0505			
Número de	118	118	145	154			
parâmetros							
refinados							
		Refinamento		1			
Índice R final	0,0708	0,0399	0,0513	0,0562			
[F>4σ(F)]							
Índice R para	0,0941	0,0474	0,0715	0,0651			
todos os dados							
S	1,096	1,111	1,049	1,051			
Densidade	1,164 e -0,411	0,274 e - 0,261	0,303 e -0,211	1,344 e -0,824			
residual mín. e							
máx. (e.Å ⁻³)							

Fonte: Autor (2015)

Tabela 4- Principais dados cristalográficos para os compostos B07, 13B e C90.

Compostos	B07	13B	C90
Fórmula Molecular	$C_9 H_7 F_3 N_2 S$	$C_9 H_{13} F_3 N_3 O_3 S$	$C_9 H_9 F_3 O_3 S$
Massa molar (g.mol ⁻¹)	232,23	300,29	254,22
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
Parâmetros de rede	a =10,0517(3)	a =7,1789(1)	a =6,4528(4)
Lineares (Å)	b = 17,1269(5)	b = 21,9397(4)	b = 7,6982(4)
Angulares (°)	c = 5,8235(2)	c = 8,8252(2)	c = 21,7838(13)
	β=87,2780(10)	β=110,914(1)°	β=92,955(3)
Volume(A ³)	1001,41(5)	1278,79(4)	1080,67(11)
Z	4	4	4
(moléculas por cela			
unitária)			
Densidade calculada	1,540	1,560	1,563
(g/cm ³)			

Continuação da Tabela 4						
μ(MoKα) (g/cm ³)	0,333	0,299	0,331			
F(000)	472	620	520			
Dimensões do cristal 0,80	x 0,31 x0,20	0,48 x 0,28 x 0,31	0,45 x 0,33 x 0,27			
(mm)						
Temperatura	298	298	298			
(K)						
Radiação 0	,713073	0,713073	0,71073			
(MoKα) (Å)						
Método de resolução Méto	dos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos			
Intervalo de θ para a 3,1	3 a 28,27	3,13 a 28,27	3,24 a 28,20			
coleta(°)						
Intervalo de indexação -13	$h \le h \le 13,$	$-13 \le h \le 13$,	$-8 \le h \le 8$,			
-22	2≤ k ≤ 22,	$-22 \le k \le 22,$	-10≤ k ≤10,			
-	7≤ ≤7	$-7 \le l \le 7$	-28 ≤ l ≤28			
Reflexões coletadas	30951	30951	25372			
Reflexões únicas	2434	2434	2636			
Reflexões observadas	2089	2089	2052			
R interno	0,0602	0,0602	0,0597			
Número de parâmetros	136	136	145			
refinados						
Refinamento						
Índice R final [F>4σ(F)]	0,0726	0,0726	0,0457			
Índice R para todos os	0,0813	0,0813	0,0634			
dados						
S	1,107	1,107	1,059			
Demoide de residuel 0						
Densidade residual 0,	639 e -0,468	0,639 e -0,468	0,255 e -0,326			

Fonte: Autor (2015)

Visando evitar uma leitura enfadonha, as tabelas de 42 a 83 e as correspondentes para os demais compostos deste trabalho, encontram-se no apêndice 01.

Figura 18- Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto IPISOX com os respectivos átomos identificados e elipsoides com 50% de probabilidade.



Fonte: Autor (2015).

Como enfatizado no início deste capítulo a metodologia empregada para as demais substâncias alvo de estudo deste trabalho é semelhante à descrita para o primeiro composto. Dessa forma, daqui em diante, serão colocados apenas os resultados obtidos para cada uma das demais substâncias e, após isso feito, seguese uma discussão sucinta dos mesmos.

6.1.2 ESTRUTURA MOLECULAR E CRISTALINA DO COMPOSTO 3-PROPIL-5-(TRICLOROMETIL)-4,5-DIIDROISOXAZOL-5-OL (PRISOX).

Figura 19- Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto PRISOX com os respectivos átomos identificados.





Fonte: Autor (2015).

6.1.3 ESTRUTURA MOLECULAR E CRISTALINA DO COMPOSTO 3-(TRICLOROMETIL)-3,3A,4,5,6,7,8,9-OCTAIDROCICLOOCTA[C]ISOXAZOL-3-OL (OCISOX).

Figura 20- Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto OCISOX com os respectivos átomos identificados.



Fonte: Autor (2015).

6.1.4 ESTRUTURA MOLECULAR E CRISTALINA DO COMPOSTO 9-BROMO-3-(TRICLOROMETIL)-3,3A,4,5,6,7,8,9-OCTAIDROCICLOOCTA[C]ISOXAZOL-3-OL (4D)

Figura 21– Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto 4D com os respectivos átomos identificados.



Fonte: Autor (2015).

6.1.5 ESTRUTURA MOLECULAR E CRISTALINA DO COMPOSTO 4-METIL-5 (TIOFEN-2-IL)3-(TRIFLUOROMETIL)1H-PIRAZOL (B07).

Figura 22- Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto B07 com os respectivos átomos identificados.





Fonte: Autor (2015).

6.1.6 ESTRUTURA MOLECULAR E CRISTALINA DO COMPOSTO METIL-3-(1-CARBAMATO-5-(TRIFLUORMETIL)-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-3-IL) PROPANOATO (13B).

Figura 23- Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto 13B com os respectivos átomos identificados.



6.1.7 ESTRUTURA MOLECULAR E CRISTALINA DO COMPOSTO 4,4,4-TRIFLUOR-3,3-DIIDROXI-2-METIL-1-(TIOFEN-2-IL)BUTAN-1-ONA (C90).

Figura 24- Estrutura bidimensional e representação ORTEP do composto C90 com os respectivos átomos identificados.



Fonte: Autor (2015).

6.2 DISCUSSÕES

Para visualizar melhor os resultados obtidos, eles serão dispostos em pequenas tabelas e sempre precedidos de um fragmento molecular referente aos átomos envolvidos nos valores em discussão. Para evitar uma lista de Figura muito extensa, optou-se por não numerar tais fragmentos. As substâncias que apresentavam grande semelhança estrutural foram discutidas simultaneamente.

Os compostos IPISOX e PRISOX diferenciam entre si apenas pela forma como a cadeia lateral está disposta, conforme ilustrado na Figura 25 abaixo colocada aqui apenas para evidenciar a diferença mencionada, uma vez que tais estruturas já foram reportadas, embora separadas, em páginas anteriores deste trabalho.

Figura 25- Estruturas bidimensionais dos compostos IPISOX e PRISOX.



Fonte: Autor (2015).

Após ser realizado uma discussão detalhada das substâncias já mencionadas passou-se a comentar da mesma forma os detalhes estruturais do próximo par de substâncias formado pelos compostos OCISOX e 4D que diferenciam entre si apenas pela presença de um átomo de bromo, conforme ilustrado na Figura 26.

Figura 26- Estruturas bidimensionais dos compostos OCISOX e 4D.



Fonte: Autor (2015).

No decorrer do detalhamento dos dados foi observado que, a menos de diferenças desprezíveis - muitas vezes em milésimos dos valores comentados - entre os dois conjuntos de substâncias em questão, foi possível fazer um comentário estrutural das quatro substâncias simultaneamente. Isso era possível uma vez que elas apresentam em comum o fragmento contendo o halogênio cloro bem como o anel isoxasol. Os dois primeiros compostos (IPISOX E PRISOX) diferem dos dois últimos (OCISOX E 4D) apenas pelo fato das respectivas cadeias laterais ligadas ao C4 terem sidos substituídas pelo anel octano já mencionado. A Figura 27 ilustra e resume o fato contido nestes parágrafos iniciais.

Figura 27- Representação bidimensional dos compostos IPISOX, PRISOX, OCISOX e 4D, mostrado a semelhança e diferença entre os mesmos.



Fonte: Autor (2015).

Pelo comentado anteriormente, iniciou-se a discussão dos dados estruturais pela parte comum que os quatro compostos ilustrados na Figura 27 apresentam. Os comprimentos de ligação envolvendo os átomos C1 e CI mostrados na tabela 5, são altamente concordantes, apresentam os mesmos valores médios e bem próximos do valor encontrado na literatura (MARCH, 2007). O mesmo pode ser dito em relação à ligação entre os átomos C1 e C2.

Fragmento	Ligação	Valores (Å)				
		IPISOX	PRISO	X	OCISOX	4D
	C1 - Cl1	1,772(4)	1,766(2	2)	1,771(3)	1,771(5)
CI1	C1 - Cl2	1,760(4)	1,763(2	2)	1,770(4)	1,774(5)
	C1 - Cl3	1,776(4)	1,776(2	2)	1,764(4)	1,762(5)
C1 C2	Média (Å)	1,769(4)	1,768(2	2)	1,768(4)	1,769(5)
	Média das médias (Å)			1,7685(4)		
CI2	Valor	da literatura (Å)		1,79	
	C1 - C2	1,546(2)	1,550(2	2)	1,560(5)	1,571(7)
CI3	Valor médio (Å)			1,5568(4)		
	Valor	da literatura (Å))		1,53	

Tabela 5- Distâncias das ligações envolvendo o átomo C1.

Fonte: Autor (2015).

Em relação ao anel isoxasol, verifica-se que o átomo de carbono C2 pertence a este anel, mas também se conecta com o átomo de oxigênio O2, como mostrado no fragmento. As ligações envolvendo os átomos mencionados são da mesma grandeza nos quatro compostos. Considerando as ligações envolvendo apenas os átomos de carbono entre si (C2 – C3 e C3 – C4) verifica-se que elas estão dentro dos valores esperados para o tipo de ligação em questão.

Fragmento	Ligação	Valores (Å)				
H ₂		IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D	
02	C2-O2	1,379(4)	1,375(2)	1,374(5)	1,382(6)	
C ₃	C2 - C3	1,528(5)	1,528(2)	1,545(4)	1,542(6)	
$\int_{O_1}^{C_2}$ C_4	C3 - C4	1,487(5)	1,491(3)	1,499(5)	1,502(7)	

Tabela 6- Comprimento das ligações envolvendo o átomo C2-C3 e C3-C4.

Fonte: Autor (2015).

Para os compostos IPISOX e PRISOX, os valores das ligações C2 – C3 diferem apenas no erro experimental enquanto que para o segundo par de substâncias – OCISOX e 4D – essa diferença é insignificante, ou seja, de apenas 0,003 Á. No caso da ligação C3 – C4 o segundo par de substâncias mantém a diferença e para os dois primeiros composto ela assume o valor de 0,004 Á. Em outras palavras, os valores aqui comentados são altamente concordantes entre si. Observa-se que o comprimento da primeira ligação (C2 – C3) é maior que a segunda (C3 – C4), uma vez que ela está relacionada com carbonos hibridizados da forma sp³ e a segunda contém o C4 que está conectado ao átomo de nitrogênio com hibridização sp². Em outras palavras, existe uma ligação dupla bem localizada no anel em questão envolvendo os átomos C4 e N.

Os comprimentos de ligações O1–C2 têm para os compostos IPISOX e PRISOX valores idênticos, diferindo apenas no erro experimental associado aos mesmos, conforme valores mostrados a seguir.

Fragmento	Ligação	Valores (Å)					
		IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D		
H_2 C_2 C_3 C_4	O1 - C2	1,449(4)	1,449(2)	1,431(3)	1,439(6)		

Tabela 7- Comprimento das ligações envolvendo os átomos O1-C2.

Fonte: Autor (2015).

Para o caso das substâncias OCISOX e 4D esta diferença corresponde a 0,008 Á. No entanto, todas elas são bem coerentes com o valor da literatura para ligação do tipo Csp³ - O, que assume um valor médio de 1,43 Á.

No caso das ligações envolvendo os átomos C4 e N, a diferença no comprimento de tal ligação é de 0,006 Á para o par IPISOX / PRISOX e de apenas 0,003 Á para o par OCISOX / 4D.

Tabela 8- Comprimento das ligações envolvendo os átomos C4-N.

Fragmento com o Valor médio da ligação	Ligação	Valores (Å)					
-C ₂ -C ₃		IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D		
$\int_{O_1}^{O_2} \int_{N}^{C_4} \int_{\tau_{z > o_{\theta(s), 4}}}^{C_4}$	C4 - N	1,262(5)	1,268(2)	1,275(5)	1,278(6)		

Fonte: Autor (2015).

Tomando o valor médio de tal ligação [1,2708(5) Å] para os quatros compostos mencionados verifica-se que ele é semelhante ao encontrado na literatura (1,28 Å) para ligações envolvendo $Csp^3 - Nsp^2$.

Comentário semelhante pode ser feito para a ligação entre os átomos N e O1 do anel isoxasol, uma vez que a diferença entre os valores de tal ligação é de 0,008 Á e 0,001 Á para os pares IPISOX / PRISOX e OCISOX / 4D, respectivamente.

Fragmento com o Valor médio da ligação	Ligação	Valores (Å)					
1		IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D		
$-C_2$ C_3 C_4	O1-N	1,419(4)	1,427(2)	1,422(4)	1,421(6)		
LANDRAWN N N							

Tabela 9- Comprimento das ligações envolvendo os átomos O1-N.

Fonte: Autor (2015).

O valor médio encontrado na literatura para esse tipo de ligação (Nsp² – O) é de 1,41 Á que não difere, dentro do erro experimental, do valor determinado [1,422(4) Á] para os quatros compostos aqui considerados.

Um comentário geral pode ser feito para as ligações envolvidas no anel isoxasol. Todos os comprimentos de ligação relacionados com este tipo de anel para as quatro substâncias aqui discutidas estão altamente concordantes com os mesmos valores determinados para 58 compostos que possuem tal anel com os mais diferentes substituintes (QUADRELLI, 2012).

Nestes compostos as ligações C - C variam no intervalo de 1,468(6) Á – 1.56(4) Á enquanto que para o IPISOX e PRISOX tais comprimentos estão variando

de 1,487(5) Á a 1,528(5) Á, ou seja, bem dentro do limite encontrado na referência citada. O mesmo pode ser dito para o par de substâncias OCISOX e 4D, uma vez que o intervalo de comprimento das ligações em questão variam, em Á, de 1,499(5) a 1,545(4). Observa-se que elas são ligeiramente menores do que as ligações esperadas envolvendo Csp³ -



Csp³, devido a presença dos heteroátomos no anel anteriormente mencionado.

Os comprimentos de ligação C – N (Csp³ – Nsp²) para os compostos deste trabalho que estão sendo comentados, podem ser considerados invariantes assumindo um valor médio de 1,2650 (4) Á para o primeiro par de substâncias e 1,2765 (5) Á para o segundo par de compostos, ou seja, também dentro do intervalo encontrado na literatura anteriormente citada. Nela, tais valores variam de um valor mínimo de 1,25 (1) Á até um valor máximo de 1,323 (5) Á.

Considerando a ligação N - O1, o intervalo de variação determinado para esse comprimento de ligação nos quatros compostos foi de 1,421(6) Å a 1,427(2) Å. Na literatura considerada, os intervalos de variação para os valores dos

comprimentos das ligações mencionadas são 1,383(3) Á para o valor mínimo e 1,438(1) Á para o valor máximo. Para a ligação C2 - O1, na mesma literatura, encontra-se esse comprimento de ligação variando desde 1,422(3) Å a 1,503(6) Å. Nos quatro compostos em discussão, o mesmo intervalo

determinado apresenta o valor mínimo de 1,431(3) Å e o valor máximo de 1,449(4) Å. Pelos dados aqui mostrados as ligações mencionadas para os compostos do trabalho aqui tratados estão perfeitamente enquadrados nos respectivos intervalos.

Em termos de distâncias o comentário da parte comum aos quatro compostos já foi realizado. A partir de agora a discussão será Cadeias laterais feita para cada par de compostos separadamente, uma vez que eles guardam entre si uma semelhança quase total. Como já foi mencionado, as duas primeiras substâncias - IPISOX e PRISOX - diferem apenas na cadeia lateral ligada ao a) IPISOX carbono C4, conforme ilustrado ao lado e nos

fragmentos que acompanham a discussão. Enquanto para o composto IPISOX a cadeia lateral ligada ao C4 é um grupo isopropil na substância PRISOX trata-se de um grupo n-propil.

O comprimento de ligação para C4 - C5 assume valor de 1,516(6) Å para o composto IPISOX, enquanto o referido comprimento para a substância PRISOX é de apenas 1,492(3) Å. Fica claro que tais valores estão abaixo do esperado para o comprimento de uma ligação simples envolvendo átomos de carbono devido a característica de hibridização do N(sp²) envolvido na ligação com o C4.

Para o IPISOX, o C6 e C7 estão dotados de movimento térmico elevado e isto reflete no aumento dos respectivos elipsóides de vibração térmica (ver figuras 25 e 26). Devido a este fato os comprimentos das ligações desses grupos metilas perdem em precisão. O enlace C5 - C6 tem valor de 1,422(1) Å enguanto o valor desta ligação para C5 - C7 é de 1,598(9) Å. Esses parâmetros térmicos elevados tem, como conseguência, a presença de uma desordem envolvendo os átomos mencionados.





Neste mesmo composto, os grupamentos metilas mencionados encontram-se em posições alternadas em relação ao C5 - lembrando a letra V com C5 no vértice -, formando juntamente com C5 e C4 um arranjo tetraédrico distorcido, uma vez que os ângulos envolvendo o C5 como átomo central [(C4 - C5 - C7 = $107,3(5)^{\circ}$; C4 - C5 - C6 = $114,2(5)^{\circ}$ e C6 - C5 - C7 = $106,7(6)^{\circ}$] estão ligeiramente discordantes com o valor esperado de $109,5^{\circ}$.

Para o composto PRISOX, apenas o C7 tem o fator de vibração térmica ligeiramente aumentado e, por essa razão, o comprimento da ligação C6 - C7 [1,495(4) Å] está abaixo do valor esperado para ligações simples Csp³ - Csp³. No entanto, a ligação C5 - C6, com valor de 1,521(3) Å está dentro do limite do valor médio encontrado na literatura.

Para o segundo par de compostos - OCISOX e 4D - aqui considerados, já foi dito que eles possuem um anel octano envolvendo a ligação C3 – C4 do anel isoxasol ligado ao C3 do anel pirazol. Não só os comprimentos de ligações como também os ângulos envolvidos nos mesmos apresentam valores sem muitas discrepâncias e próximos dos esperados para os tipos de enlaces que tais compostos apresentam. As Tabelas 54 e 55 contém os valores para as grandezas aqui mencionadas.

Dentro dos valores mostrados na tabela 54 esperava-se que as ligações C3 – C4 e C4 – C5 apresentassem os menores valores para os dois compostos. A influência da dupla ligação envolvendo os átomos C4 e N seria responsável por tal fato. Isto é verdade para a substância 4D mas não se verifica para o composto OCISOX. Neste, a ligação C6 – C7 [1,454 (9) Å] é o que apresenta o menor valor para o comprimento de distâncias interatômicos no anel octano considerado. Este fato é atribuído à presença de uma desordem envolvendo os átomos mencionados (ver elipsoides de vibração térmica deformados nas Figuras 20 e 21, na página 74).

Fragmento	Ligação	Valores (Å)			
		OCISOX	4D		
$C_{10} - C_{9}$					
	C3 - C4	1,499 (5)	1,502 (7)		
C ₃ C ₈	C3 - C10	1,535 (5)	1,527 (7)		
	C4 - C5	1,492 (5)	1,490 (8)		
	C5 - C6	1,509 (8)	1,511 (8)		
	C6 - C7	1,454 (9)	1,544 (9)		
$C_5 - C_6$	C7 - C8	1,546 (8)	1,520 (1)		
-3 -8	C8 - C9	1,512 (6)	1,526 (9)		
	C9 - C10	1,527 (5)	1,526 (8)		

Tabela 10- Distâncias das ligações envolvendo os átomos do anel octano.

Fonte: Autor (2015).

Em relação aos ângulos envolvidos nos dois anéis octanos aqui considerados, observa-se que não apresentam divergência considerável e, a menos do erro experimental, eles apresentam o mesmo valor médio.

Tabela 11- Ângulos das ligações envolvendo os átomos do anel octano.

Fragmento	Ângulo	Valores (°)		
		OCISOX	4D	
	C4 - C3 - C10	114,6 (3)	115,8 (4)	
010 09	C3 - C4 - C5	125,9 (3)	126,3 (4)	
	C4 - C5 - C6	118,1 (4)	116,9 (5)	
Ĩ Ĩ	C5 - C6 - C7	115,2 (6)	112,7 (5)	
	C6 - C7 - C8	119,6 (6)	116,7 (5)	
^{-C} ₄ C ₇	C7 - C8 - C9	115,7 (4)	118,1 (5)	
	C8 - C9 - C10	115,9 (2)	116,1 (5)	
C_5 C_6	C9 - C10 - C3	114,5 (3)	116,3 (4)	
	Valor médio (⁰)	117,4(4)	117,4(9)	

Fonte: Autor (2015).

As substâncias 4D e OCISOX diferem, como já mencionado, pelo fato da primeira possuir um átomo de bromo ligado ao C5. O comprimento de ligação obtido para o enlace C5 - Br foi de 1,981(5) Á, ou seja, altamente concordante com o comprimento de ligação envolvendo o halogênio mencionado e um átomo de carbono hibridizado na forma sp³. Esse valor encontrado na literatura é de 1,97 Á (MARCH, J. 2007).

Em relação aos ângulos dos compostos em questão, além daqueles envolvidos em ligações de hidrogênio clássicas e secundárias que serão mostrados por ocasião da discussão do empacotamento cristalino e dos envolvidos no tetraedro mencionado anteriormente (formado pelos átomos C4, C5, C6 e C7 do composto IPISOX), merecem comentários também os demais ângulos internos relacionados com as substâncias aqui apresentadas.

Os ângulos tendo como referência o átomo C1 como espécie química central são colocados na tabela 12.

Fragmento	Ângulo	Valores (°)				
		IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D	
CI1	C(2) - C(1) - Cl(1)	109,6(3)	109,8(1)	109,8(2)	108,2(3)	
	Cl(1) - C(1) - Cl(2)	109,5(2)	109,9(1)	108,8(2)	109,1(3)	
	Cl(2)- C(1) - Cl(3)	108,4(2)	108,6(1)	108,8(2)	109,1(3)	
C1 C2	Cl(3) - C(1) - C(2)	109,5(6)	110,0(1)	111,4(2)	110,6(3)	
	Cl(1) - C(1) - Cl(3)	108,5(2)	108,2(9)	108,8(2)	109,1(2)	
CI2	Cl(2) - C(1) - C(2)	111,2(2)	110,0(1)	109,8(2)	110,7(3)	
	Média (Å)	109,4(3)	109,5(2)	109,6(2)	109,5(3)	
	Média das médias		109,	5(2)		
CI3	(Á)					
	Valor teórico (Å)		10	9		

Tabela 12- Ângulos das ligações envolvendo o átomo C1.

Fonte: Autor (2015).

Através do valor médio obtido para os ângulos envolvendo o C1 como átomo central é possível afirmar que as regiões das moléculas que envolvem o segmento formado pelos átomos de cloro e dois átomos de carbono (C1 e C2) estão dispostos no espaço segundo uma geometria correspondente a um tetraedro perfeito, devido ao fato que o valor médio encontrado para os ângulos envolvendo o conjunto de átomos mencionado é da ordem de 109⁰. A Figura 28 ilustra a geometria de um tetraedro perfeito que o fragmento dos quatro compostos alvo dessa discussão - Figura 22b - assume.



Figura 28- Geometria tetraédrica do átomo C1.

Fontes: a) Adaptado de:es.wikibooks.org/químicadelcarbono; b) Autor (2015).

Com relação ao anel isoxasol, os ângulos internos do sistema considerado

serão detalhados a seguir. Um ângulo envolvendo o átomo de nitrogênio (C2 - O1 - N) apresenta valores, em graus, de 109,2(2) para o IPISOX, 109,5(1) para o PRISOX, 109,6(2) para o OCISOX e 108,8(3) para a substância 4D. Tais valores são compatíveis com os correspondentes encontrados na literatura para dezenas de composto dotados

do mesmo anel (QUADRELLI, 2012). O intervalo de variação encontrado para o ângulo em pauta na literatura citada é de $[105.6(1) - 111.3(7)]^{\circ}$. Cabe salientar que todos os valores de comparação com os ângulos internos do anel isoxasol aqui considerado constam na referência já mencionada.

Outro ângulo envolvendo também o átomo de nitrogênio é o O1 - N - C4 com valores de 110,3(3)° e 110,0(2)° para o IPISOX e PRISOX, e de 110,0(3)° e 109,8(4)°, para os compostos OCISOX e 4D, respectivamente. Cabe salientar que os valores encontrados para o ângulo em questão variam desde 106,6(8) ° até 112,0(5)°.





Pelos valores aqui mencionados, fica nítido que os ângulos envolvendo o

átomo de nitrogênio são compatíveis com a hibridização sp² que o referido átomo apresenta nos compostos avaliados. Por essa razão, os valores dos ângulos considerados estão abaixo dos calculados para o sistema N - C4 - C3 que apresentam valores de 113,7(3)°; 113,8(2); 114,9(4)° e 114.9(4) para, na ordem considerada, o

IPISOX, PRISOX, OCISOX e 4D. No entanto, esses mesmos valores anteriormente mencionados estão de acordo com os aferidos para os compostos consultados na literatura. Nela foi encontrado um intervalo de [111.8(3) – 118.4(9)]^o para o ângulo considerado.

O ângulo envolvendo o conjunto de átomos C2 – C3 – C4 e apresentando valores para os compostos IPISOX, PRISOX, OCISOX e 4D de $101,9(3)^{\circ}$; $102,4(1)^{\circ}$; $100,6(2)^{\circ}$ e $103,8(2)^{\circ}$, respectivamente, e o ângulo C3 – C2 – O1 [$104,5(3)^{\circ}$; $104,4(1)^{\circ}$; $105,7(2)^{\circ}$ e $106,7(4)^{\circ}$] também são

compatíveis com os da literatura que apresenta o intervalo de valores na faixa de $[96.5(3) - 103.1(3)]^{\circ}$ para o primeiro ângulo considerado e de $[100,2(2) - 110,0(7)]^{\circ}$ para o segundo ângulo em questão (BOVIO, 2005).

Uma busca na literatura revelou a existência de um padrão repetitivo para os ângulos internos do anel isoxasol que pode ser assim sumarizado: Os ângulos tendo os átomos O1 e N no centro não apresentam diferenças significativas e são menores que os ângulos envolvendo o átomo C4 como ponto central, que são sempre os que apresentam os maiores valores. Os ângulos envolvendo o C3 são sempre os de menores valores enquanto os envolvendo o átomo C2 Figurando como átomo central são um pouco maiores que os anteriormente mencionados (BOVIO, 2005).





Figura 29- Ângulos internos do anel isoxazol.



Fonte: Autor (2015).

Através de cálculos de ângulos de torção (tabela 15) bem como de distâncias que um átomo apresenta em relação a um plano médio passando por um conjunto de átomos previamente selecionados (tabela 16), é possível caracterizar regiões planares presentes na molécula do composto que está sendo avaliado. O anel isoxasol, comum aos quatro compostos então avaliados, apresentam uma conformação planar dentro do erro experimental e o C5 também acompanha tal plano em todas as substâncias consideradas. As tabelas 13 e 14 são construídas tomando as torções envolvidas no fragmento seguinte:

Fragmento	Ângulo	Valores (°)				
		IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D	
	O1 - C2 - C3 - C4	-5,5 (4)	2,9 (2)	2,3 (3)	4,8 (5)	
	C2 - C3 - C4 - N	4,8 (4)	-2,3 (2)	1,4 (5)	4,5 (5)	
	C3 – C4 - N - O1	-2,0 (5)	0,6 (2)	0,2(4)	2,3 (8)	
	C4 - N - O1 - C2	-2,1 (4)	1,6 (2)	1,8(4)	1,2 (5)	
	N - O1 - C2 - C3	4,9 (4)	-2,8 (2)	2,6 (3)	4,0 (5)	
. Ν	C5 - C4 - N - O1	175,8 (4)	1,6 (2)	178,1(3)	174,0(4)	

Tabela 13- Ângulos de torções envolvendo os átomos do anel isoxasol.

Fonte: Autor (2015).

Fragmento	Átomo	Distância ao plano do anel isoxasol (Â)				
		IPISOX	PRISOX	OCISOX	4D	
Q	01	-0,023 (3)	0,014 (1)	0,014 (2)	-0,018(4)	
	N1	0,001 (3)	-0,003 (2)	0,006 (3)	-0,003(4)	
	C2	0,033 (3)	-0,018 (2)	-0,015 (3)	0,028(4)	
C4 C5	C3	0,021 (4)	-0,009 (2)	-0,005 (4)	0,022(5)	
01 N	C4	-0,032 (4)	0,016 (2)	0,012 (4)	-0,029(4)	
	C5	0,146 (5)	-0,066 (2)	-0,065(5)	0,177(6)	

Tabela 14- Distâncias dos átomos ao plano médio do anel isoxasol.

Fonte: Autor (2015).

Os valores absolutos dos ângulos de torção bem como da distância que um átomo apresenta em relação a um plano médio que passa por um conjunto de

átomos pré-selecinados, embora alguns ligeiramente diferentes entre si, conferem ao anel isoxasol, a conformação planar. Tal conformação é constatada tanto para as substâncias IPISOX e PRISOX como também para os compostos OCISOX e 4D. Os demais átomos estão fora do plano mencionado,



como pode ser visto tanto pelas Figuras 29, 30 e 31, bem como pelos ângulos de torção mostrados nas tabelas completas (ver anexo 01) para os compostos aqui em pauta. Em tais tabelas é verificado que os átomos que estão fora da região planar das moléculas consideradas, apresentam ângulos de torção com valores bem distintos de 0[°] ou 180[°].





Figura 31- Representação do composto PRISOX evidenciando região planar da molécula.



Fonte: Autor (2015).

Figura 32- Representação do composto OCISOX e 4D evidenciando região planar da molécula.



Fonte: Autor (2015).

O empacotamento cristalino descreve a disposição espacial dentro da cela unitária das moléculas constituintes da substância alvo de estudo. Isso é feito baseado na simetria obtida através da análise de condições existentes no conjunto de reflexões coletadas para cada composto. Essas condições são denominadas, na literatura específica, de ausências sistemáticas. Resumindo, elas descrevem em que situações ocorrerão o processo de difração através de imposições feitas nos índices de Miller contidos na equação de Bragg - $n\lambda=2d_{hkl}sen\theta$ - (ver apêndice 01). De posse do empacotamento cristalino, verifica-se que tipo de interações mantém o composto em estudo dentro da cela unitária.

Tanto a IPISOX como a PRISOX cristalizam-se no sistema cristalino monoclínico e grupo espacial P2₁/c, com quatro moléculas discretas por cela unitária, como ilustrado na Figura 33.



Figura 33- Grupo espacial, do composto IPISOX.

Fonte: INTERNATIONAL TABLES FOR X - RAY RYSTALLOGRAPHY (1962).

Duas ligações fortes e lineares de hidrogênio e uma ligação de hidrogênio denominada secundária bastante significativa mantém as quatro moléculas do IPISOX no seu retículo cristalino. Tais interações estão ilustradas na Figura 39 e os dados referentes às mesmas estão colocados na tabela 15.

D-HA	d(D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
O2–H2N	0,97	1,88	2,831(4)	168*
O2-H2O1	0,97	2,63	3,515(3)	152*
C6–H6CO2	0,96	2,59	3,551(1)	173*

Tabela 15- Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio para o IPISOX.

(*) -x, ½+y, ½ -z.

Fonte: Autor (2015).

Figura 34- Interações envolvendo as moléculas do composto IPISOX.



Fonte: Autor (2015).

No caso da substância PRISOX, A estabilização das moléculas no retículo cristalino é obtida através de dois contatos adicionais denominados ligação de hidrogênio secundária (C - H...O). A tabela 16 contém os dados das interações mencionadas enquanto as mesmas são ilustradas na Figura 35.

D-HA	d(D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
O2–H2N1	0,97	1,87	2,795(2)	177*
O2–H2O1	0,97	2,65	3,476(2)	150*
C5–H5AO2	0,97	2,65	3,553(3)	155*
C3–H3AO1	0,97	2,92	3,879(2)	171**

Tabela 16- Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações secundárias para o PRISOX.

 $(*) = -X, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-Z;$ (**) = X, 1+y, Z

Fonte: Autor (2015).

Figura 35- Interações envolvendo as moléculas do composto PRISOX.



Fonte: Autor (2015).

Os empacotamentos cristalinos das duas substâncias visto sob os três eixos cristalográficos, ou seja, em três dimensões são vistos na Figura 36 enquanto a projeção conjunta das duas últimas Figuras, vistas segundo o eixo cristalográfico b, está mostrada na Figura 37. A colocação de tal Figura visa tão somente enfatizar a total semelhança entre os referidos empacotamentos cristalinos.

Figura 36- Empacotamento cristalino dos compostos IPISOX e PRISOX





Fonte: Autor (2015).

Figura 37- Empacotamento cristalino segundo o eixo <u>b</u> dos compostos IPISOX e PRISOX.



Fonte: Autor (2015).

Observando as Figuras dos empacotamentos tridimensionais, ou a projeção dos mesmos, fica nítido a presença de um centro de inversão envolvendo as

moléculas. Isso ocorre devido o grupo espacial - descrição não só do retículo de Bravais bem como das simetrias que a estrutura cristalina apresenta - é o mesmo (P2₁/c) para os dois compostos em discussão. O grupo de Laue que é obtido retirando do grupo espacial o tipo do retículo e as translações envolvidas nos elementos de simetria é, para o caso considerado, o 2/m, ou seja, aplica-se uma rotação de 180º na molécula e em seguida a reflete segundo um plano (espelho) perpendicular ao eixo de rotação. Dessa operação conjunta resulta um outro elemento de simetria denominado centro de inversão.

O composto OCISOX cristaliza no mesmo sistema cristalino das duas substâncias anteriores - monoclínico - , porém em um outro grupo espacial, o C2/c, com oito moléculas na cela unitária, conforme ilustrado na Figura 38.

Figura 38- Grupo espacial, do composto OCISOX.



Fonte: INTERNATIONAL TABLES FOR X - RAY RYSTALLOGRAPHY (1962).

Duas ligações clássicas de hidrogênio bastante significativas de caráter intermolecular mantém as moléculas do composto em questão na cela unitária. Uma outra ligação intermolecular, porém denominada secundária, também contribui para a estabilização, em termos cristalográficos, do OCISOX. Existe uma quarta interação

também secundária, porém de caráter intramolecular. Os dados referentes às interações mencionadas estão sumarizados na tabela 17 e ilustrados na Figura 39.

D-HA	d(D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
O2–H2N	0,87	1,92	2,790(5)	178*
O2-H2O1	0,94	2,78	3,566(4)	150*
C9–H9AO1	0,97	2,76	3,473(7)	131*
C9–H9AN	0,97	2,92	3,593(6)	128**

Tabela 17- Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o OCISOX.

 $(*) = -X, y - \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - Z; (**) = X, y, Z$

Fonte: Autor (2015).

Figura 39- Interações envolvendo as moléculas do composto OCISOX.



Fonte: Autor (2015).

O empacotamento cristalino tridimensional do composto OCISOX está mostrado na Figura 40.



Figura 40- Empacotamento tridimensional do composto OCISOX.

Fonte: Autor (2015).

A última molécula desse primeiro grupo de substâncias cristalograficamente detalhadas, aqui denominada 4D, cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico, no grupo espacial P2₁2₁2₁ e contém, no retículo cristalino, quatro moléculas, como ilustrado na Figura 41.





Fonte: INTERNATIONAL TABLES FOR X – RAY CRYSTALLOGRAPHY (1962)

As quatro moléculas do referido composto são mantidas na cela unitária através de uma ligação clássica de hidrogênio bastante expressiva, uma vez que o ângulo envolvido na mesma confere um caráter quase linear à referida ligação. As três ligações de hidrogênio denominadas de secundárias também contribuem para a manutenção do retículo em discussão, uma vez que os dados contidos na tabela 18 são bastante significativos. A ligação de hidrogênio propriamente dita, por ser a mais importante, está destacada e ilustrado na Figura 42.

Tabela 18- Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o 4D.

D-HA	d(D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
O2–H2N	0,76	2,23	2,977(6)	167*
C7–H7AO1	0,97	2,80	3,684(8)	152**
C5–H5AO1	0,98	2,96	3,767(6)	141**
C8–H8BO2	0,97	2,76	3,718(8)	168***

(*) = -x, $\frac{1}{2}$ +y, $\frac{1}{2}$ -z ; (**) = -x, $\frac{1}{2}$ - y, $\frac{1}{2}$ - z ; (***) = -x-1, +y-1/2, $\frac{1}{2}$ - z Fonte: Autor (2015).



Figura 42- Interações envolvendo as moléculas do composto 4D.

Fonte: Autor (2015).

Para ter uma visão melhor de como as moléculas estão dispostas no espaço, a Figura 43 ilustra o empacotamento tridimensional do composto em discussão.



Figura 43- Empacotamento tridimensional do composto 4D.

Fonte: Autor (2015).

Os três últimos compostos deste trabalho foram denominados de B07, 13B e C90, como ilustrados na Figura abaixo.

Figura 44- Representação bidimensional dos compostos B07, 13B e C90.



Fonte: Autor (2015).

Analisando a última Figura, observa-se que ela não revela o mesmo grau de similaridade constatado no grupo constituído pelas quatro primeiras substâncias aqui discutidas (Figura 27). No entanto, é possível verificar que o grupamento CF₃ está presente nas três substâncias mencionadas. Além do mais, o anel tiofeno faz parte tanto da espécie química B07 como também do composto C90. Ainda, através da análise da Figura 44, é possível constatar que a substância B07 contém um anel pirazol enquanto a 13B é dotada de um anel pirazolina que são bastante semelhantes, diferenciando apenas em uma dupla ligação adicional que o último anel mencionado possui. O anel pirazol, por sua vez, diferencia do anel isoxasol apresentar um outro átomo de nitrogênio ocupando a posição do oxigênio do anel anteriormente citado. A Figura 45 ilustra as semelhanças e diferenças existentes entre os anéis mencionado. Tomando como base estas particularidades, serão realizadas as discussões seguintes.

Figura 45- Semelhança e diferença entre os anéis: (a) isoxazol ; (b) pirazolina e (c) pirazol.



Fonte: Autor (2015).

O detalhamento dos dados estruturais para o primeiro grupo de substâncias foi feito tomando por base as partes comuns que as estruturas em questão apresentavam. Aqui será adotado o mesmo procedimento, ou seja, a discussão será iniciada pela parte comum que os três compostos ilustrados na Figura 46 apresentam, isto é, o grupamento formado pelos átomos de carbono e o halogênio flúor.

Os comprimentos de ligação envolvendo os átomos C1 e F, mostrados na tabela 19, são altamente concordantes, apresentam os mesmos valores médios (1,332 Å) e bem próximos do valor encontrado na literatura [1,32 Å] (MARCH, 2007).

Fragmento	Ligação	Valores (Å)			
		B07	13B	C90	
FI	C1 - F1	1,340(4)	1,329(3)	1,334(2)	
	C1 - F2	1,330(4)	1,341(2)	1,336(2)	
F2	C1 - F3	1,326(4)	1,325(3)	1,328(2)	
	Média (Å)	1,332(4)	1,332(3)	1,333(2)	
ALCI 0	Média das	Média das médias (Å)		1,332(3)	
	Valor da lit	teratura (Å)	1,	,32	
- F3	C1 - C2	1,489(4)	1,526(3)	1,533(2)	
	Valor m	Valor médio(Å)		6 (3)	
	Valor da literatura (Å)		1.	53	

Tabela 19- Distâncias das ligações envolvendo o átomo C	1 nara	B07	13B	e C90.
Tabela 19- Distancias das ligações envolvendo o atomo o	ιμαια	, וטם ו	130	e 030.

Fonte: Autor (2015).

Em relação ao comprimento de ligação envolvendo C1 e C2, é observado que ele é menor para o composto B07 devido a sua vizinhança com a ligação dupla envolvendo os átomos C2 e N2. Este fato diminui o valor médio da ligação C1 – C2 para os três últimos compostos [1,516 (3) Å] em relação ao mesmo valor médio encontrado para as quatros primeiras substâncias [1,557(5) Å]. Pelo o exposto aqui fica claro que o comprimento da ligação C1 – C2 não é afetado quando trocam-se os substituintes em C1 de cloro para flúor.

Como já mencionado, o anel que se liga ao C1 no composto B07 é o pirazol enquanto que na substância 13B é a pirazolina. As distâncias interatômicas envolvidas nos respectivos anéis são mostradas na tabela 20.

Fragmento B07	Fragmento 13B	Ligação	Valor	es (Å)
	1		B07	13B
$-c$ $-c_3$	C - C4	C2 - C3	1,401(4)	1,537(2)
$\ \ = \int_{-\infty}^{\infty} $	\int_{1}^{3}	C3 – C4	1,391(3)	1,500(3)
N_2 C_4^-	C_2	C4 – N1	1,348(3)	1,277(2)
N ₁ H	N ₂	N1 - N2	1,348(3)	1,414(2)
••		C2 – N2	1,327(3)	1,478(2)

Tabela 20- Distâncias das ligações envolvendo os átomos do anel pirazol e pirazolina.

Fonte: Autor (2015).

Observando os dados da tabela anterior verifica-se que, a menos da ligação

C4 - N1, todas as outras ligações são menores para o anel pirazol do B07. Em outras palavras, a dupla ligação está bem caracterizada para o anel pirazolina do 13B e é justamente o R enlace C4 - N. Para o composto B07, observa-se que o par de ligações dupla conjugado permite um efeito ressonante semelhante ao observado no anel benzênico e isto acontece porque os anéis pirazóis são dotados de elétrons π (ELGUERO, 1984). Em outras palavras, as duplas ligações não estão bem localizadas (vê fragmento ao lado) e isto constitui o fato responsável pela diminuição nos comprimentos das ligações já mencionadas.

O anel pirazolina assemelha-se muito ao anel isoxasol e por essa razão cabe aqui fazer comparação entre os valores dos comprimentos das ligações interatômicas dos referidos anéis. Além do mais, ligado ao C2 do anel pirazolina do B07 existe um átomo de oxigênio, como isoxażol

ocorre nos anéis isoxazóis das guatro substâncias inicialmente discutidas neste trabalho.

Nos anéis considerados a dupla ligação está bem localizada (C4 – N). O valor médio apresentado no caso do anel isoxasol é, segundo os dados abaixo, 1,271(5) Å, ou seja, bem próximo para a mesma distância no anel pirazolina do 13B [1,277(2) Å]. Para os compostos IPISOX, PRISOX,

OCISOX e 4D são respectivamente: 1,262(5) Å, 1,268(3) Å, 1,275(5) Å e 1,278(6) Å.

Os dados, tomando valores médios para o caso das quatro primeiras substâncias abordadas, das demais distâncias envolvendo os anéis aqui considerados são colocados na tabela 21 e comparados com os valores do anel do composto 13B.







Ligação	Valor	Valores (Å)		
	Média	13B		
C2 - C3	1,536(4)	1,537(2)	0,001	
C3 - C4	1,495(5)	1,500(3)	0,005	
N - O1 (N1 - N2)	1,422(4)	1,414(2)	0,008	
O1 - C2 (N2 - C2)	1,442(4)	1,478(2)	0,036	
C2 - O2	1,378(4)	1,392(2)	0,014	

Tabela 21- Distâncias das ligações envolvendo os átomos dos anéis.

Fonte: Autor (2015).

Os valores determinados para as ligações do anel pirazolina do composto 13B são altamente concordantes com os valores médios calculados para as mesmas ligações nos anéis dos quatros primeiros compostos da série aqui estudada. Uma ligeira diferença, porém insignificante, é observada na ligação envolvendo o segundo átomo de nitrogênio do anel pirazolina. A mudança de um átomo de oxigênio dos primeiros compostos por um nitrogênio no 13B, bem como o grupo S = C - NH₂ ligado a esse mesmo nitrogênio contribuem para essa pequena diferença.

No caso da substância 13B, o fato do valor obtido para a ligação simples C4 – C5 [1,488(2) Á] está abaixo do previsto para este tipo de ligação é perfeitamente r

justificável. A existência de uma ligação e penetramente de ingação e penetramente de justificável. A existência de uma ligação F dupla bem localizada no anel em questão envolvendo os átomos C4 e N2 está mor influenciando no valor do comprimento de ligação C4 – C5.



N₃

A mesma ligação no composto B07 tem um valor ligeiramente menor [1,449(3) Á]. O efeito ressonante observado no anel pirazolina está afetando esta ligação mais acentuadamente do que a ligação bem localizada observada no anel pirazol.

Os valores calculados para as ligações C9 – N2 [1,353(2) Å] e C9 - N3 [1,323(2) Å] são menores que os previstos (1,43 Å) devido à presença da ligação dupla envolvendo os átomos S1 e C9. Os demais valores dos comprimentos de ligação para a substância 13B encontram-se, dentro do erro experimental, compatíveis com os esperados para o tipo de ligação presente no composto referido (ver tabela 74).

Uma vez encerrada as discussões em relação à espécie química denominada 13B, o foco dos comentários passa a ser o anel tiofeno que faz parte tanto da substância B07 como também do composto C90. Distâncias referentes a este anel estão de acordo com a literatura e não guardam diferenças notáveis, como ilustrado na tabela 22.

Fragmento	Ligação	Valores (Å)		
		B07	C90	
\sim	C5 - C6	1,464(4)	1,377(3)	
C ₅ C ₈	C6 - C7	1,466(4)	1,410(3)	
	C7 - C8	1,329(6)	1,349(4)	
C ₆ C ₇	C8 - S	1,680(4)	1,691(3)	
,	S - C5	1,712(2)	1,720(2)	

	Tabela 22- Distâncias	das ligações	envolvendo os	átomos do	anel tiofeno
--	-----------------------	--------------	---------------	-----------	--------------

Fonte: Autor (2015).

Observa-se que a ligação C6 – C7, para os dois anéis, tem o maior comprimento, embora encurtado em relação a uma ligação simples (1,54 Å), devido está relacionada com carbonos hibridizados na forma sp². Os valores das demais ligações estão de acordo com os encontrados na literatura para este tipo de anel.

Como já mencionado, os três últimos compostos alvo dessa discussão (B07, 13B e C90) tem em comum um fragmento envolvendo três átomos de flúor e dois átomos de carbonos, como ilustrado ao lado. Dessa forma, a discussão em relação aos ângulos de ligação será iniciada pelo segmento então considerado. Os ângulos tendo como referência o átomo C1 como espécie química central estão colocados na tabela 23.

Fragmento	Ângulos	Valores (°)			
		B07	13B	C90	
FI	F(2) - C(1) - F(1)	106,3(3)	106,5(2)	106,1(2)	
	C(2) - C(1) - F(1)	111,9(3)	111,0(2)	111,0(2)	
F2	C(2) - C(1) - F(2)	112,4(2)	110,4(2)	113,0(2)	
	C(2) - C(1) - F(3)	112,7(3)	114,9(2)	111,4(2)	
Con Co	F(2) - C(1) - F(3)	106,6(3)	106,4(2)	107,6(2)	
	F(1) - C(1) - F(3)	106,4(3)	107,2(2)	107,2(2)	
F3	Média (Å)	109,4(3)	109,4(2)	109,4(2)	
	Média das médias (Å)		109,4 (2)		
	Valor teórico (Å)		109		

Tabela 23- Ângulos das ligações envolvendo o átomo C1.

Fonte: Autor (2015).

Através do valor médio obtido para os ângulos envolvendo os átomos C1átomo central -, C2 e os três halogêneos flúores, é possível afirmar que estes átomos estão dispostos segundo um tetraedro perfeito, uma vez que o valor obtido para a grandeza mencionada neste início de parágrafo está em torno de 109°. A Figura 46a ilustra a geometria de um tetraedro perfeito que o fragmento em pauta dos três compostos alvo dessa discussão - Figura 46b - assume.

Figura 46- Geometria tetraédrica do átomo C1.



Fonte: a) Adaptado de: es.wikibooks.org/químicadelcarbono; b) Autor (2015).

Em termos de ângulos interatômicos dos anéis dos três compostos em discussão, melhor seria comparar os valores obtidos para o anel pirazolina do 13B com os dados (valor médio) do anel isoxasol das quatro primeiras substâncias consideradas, devido à similaridade entre os mesmos.

Tabela 24- Ângulos das ligações

Fragmentos	Ângulo	Valor médio	13B	Diferença
<u>^</u> ^	O1 - C2 - C3	105,3(3)	101,5(1)	3,8
	C2 - C3 - C4	101,1(3)	102,5(4)	1,2
	C3 - C4 - N	114,1(3)	114,6(2)	0,5
o N HN N isoxażol pirazolina	C4 - N - O1	110,0(3)	107,9(1)	2,1
	N - O1 - C2	109,5(2)	111,9(1)	2,4

Fonte: Autor (2015).

Através dos dados contidos na tabela 24, observa-se uma diferença insignificativa apresentada entre os valores médios para os ângulos internos dos anéis isoxasóis das quatro primeiras substâncias discutidas e os ângulos internos do anel pirazolina do composto 13B.

O anel tiofeno é comum às substâncias B07 e C90 e os valores calculados para os ângulos interatômicos deste anel nas substâncias mencionadas não divergem de maneira acentuada como mostra os dados contidos na tabela a seguir.

	_ ^	-	-	~						
Tehele 00	- ^.			linee						liciana
\mathbf{I} anela \mathbf{Z}	η- Δ ι	naimos	nas	IIDACOPS	: envo	ivendo	ns.	alomos	do anei	noreno
		Iguico	aus	IIGUOOCU			~~			
		<u> </u>		J 3						

Fragmento	Ângulo	B07	C90	Diferença
S	C6 - C5 - S	112,6(2)	110,7(1)	1,9
\sim	C5 - C6 - C7	105,6(3)	112,4(2)	6,8
	C6 - C7 - C8	115,9(3)	112,2(2)	3,7
C7	C7 - C8 - S	113,4(3)	113,0(2)	0,4
JC6	C5 - S - C8	92,4(2)	91,6(2)	0,8

Fonte: Autor (2015).

Para o anel pirazol do composto B07, seus dados angulares serão colocados apenas como fonte de ilustração, uma vez que os valores calculados para os mesmos estão de acordo com os esperados para este tipo de anel.
Fragmento	Ângulo	B07
CH₂	C3 – C2 – N2	113,1(2)
$\int_{-\infty}^{\infty}$	C2 - C3 - C4	103,8(2)
TY	C3 – C4 – N1	106,1(2)
ŇN	C4 – N1 – N2	113,6(2)
Ч	C2 – N2 – N1	103,4(2)

Tabela 26- Ângulos internos do anel pirazol do composto B07.

Fonte: Autor (2015).

Através de cálculos de ângulo de torção bem como da distância que um determinado átomo exibe em relação a um plano previamente traçado por um conjunto de átomos, é possível prevê a conformação molecular. A tabela 26 mostra os dados aqui mencionados para o anel pirazol da substância B07 enquanto a tabela 27 mostra os mesmos dados para o anel tiofeno do mesmo composto. Tais tabelas são construídas baseadas nos fragmentos que precede cada uma delas.

Tabela 27- Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano envolvendo osátomos do anel pirazol do composto B07.

Fragmento	Ângulo	Valores (°)	Átomo	d (Å)
	C2 - C3 - C4 - N1	- 0,3(3)	C2	0,000(2)
ı Î	C3 - C4 - N1 - N2	0,4(3)	C3	- 0,001(2)
$-C_1 - C_2 - C_3$	C4 - N1 - N2 - C2	- 0,4(3)	C4	0,002(2)
$C_4 - C_5$	N1 - N2 - C2 - C3	0,2(3)	N1	- 0,002(2)
$\frac{1}{N_1}$	N2 - C2 - C3 - C4	0,1(3)	N2	0,001(2)
	C1 - C2 - C3 - C4	179,8(3)	C1	0,001(3)
	C5 - C4 - C3 - C2	179,8(3)	C5	0,006(2)
	C9 - C3 - C4 - N1	179,6(3)	C9	0,010(3)

Fragmento	Ângulo	Valores (°)	Átomo	d (Å)
	C5-S-C8-C7	0,4(3)	C5	-0,014(2)
× ×	S-C8-C7-C6	1,1(5)	C6	0,015(3)
$C_4 - C_5$ U_8	C8-C7-C6-C5	-2,3(4)	C7	-0,009(4)
	C7-C6-C5-S	2,5(3)	C8	0,000(3)
0 ₆ - ,	C6-C5-S-C8	-1,8(2)	S	0,008(1)
	C4-C5-C6-C7	-178,8(3)	C4	-0,028(2)
	C4-C5-S-C8	179,5(2)		

Tabela 28- Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano envolvendo osátomos do anel tiofeno do composto B07.

Fonte: Autor (2015).

Analisando os dados da tabela 27 verifica que o anel pirazol tem uma conformação planar e que os átomos C1, C5 e C9 acompanham o plano em pauta. O mesmo pode ser dito para o anel tiofeno do composto B07, quando analisa-se os dados da tabela 28. Neste caso, observa-se que o átomo C4 também acompanha o plano médio passando pelo anel anteriormente referido. Constata-se, então, que o átomo C4 pertence simultaneamente aos dois planos aqui referidos. Cabe salientar que os dois anéis são praticamente coplanares, uma vez que o ângulo diedro entre os mesmos é de 4,4(2)°. Dentro do erro experimental, é possível afirmar que a molécula tem uma extensão planar que vai do C1 até o C8, ou seja, apenas os halogêneos flúores ficam foram de um plano médio passando pela molécula do composto B07. Todos os dados aqui comentados estão destacados na Figura 47.





Em relação à substância 13B, observa-se, através da tabela 29, que todos os ângulos de torção envolvendo o átomo C2 estão um pouco acima de 0⁰ e que os átomos C3, C4, N1 e N2 são coplanares. Isso confere ao anel pirazolina uma conformação de envelope. No entanto, observando a tabela completa dos ângulos de torção para o composto 13B (tabela 77, anexo 01), verifica-se que uma outra região extensa da molécula tem a conformação planar. Alguns dos valores dos ângulos de torção envolvendo esta região da molécula e a distância de alguns átomos ao plano médio da região aqui referida estão listados na tabela 29. Onde a Figura 48 ilustra todo o comentário aqui abordado.

Tabela 29- Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano envolvendo os átomos do anel pirazolina do composto 13B.

Fragmento	Ângulo	Valores (°)	Átomo	d (Â)
C ₉	C2 - C3 - C4 - N1	8,8(2)	C2	- 0,075(2)
	C3 - C4 - N1 - N2	- 1,3(2)	C3	0,065(2)
	C4 - N1 - N2 - C2	- 7,5(2)	C4	- 0,034(2)
$N_2 $	N1 - N2 - C2 - C3	12,2(2)	N1	- 0,018(2)
H' '	N2 - C2 - C3 - C4	- 11,7(2)	N2	0,063(2)

Fonte: Autor (2015).

Tabela 30- Ângulos de torção e distância de um átomo a um plano envolvendo uma região específica do composto 13B.

Ângulo	Valores (°)	Átomo	d (Å)
C3 - C4 - N1 - N2	- 1,3(2)	01	- 0,006(2)
C5 - C4 - N1 - N2	- 179,4(2)	C3	0,008(2)
C4 - C5 - C6 - C7	- 179,9(2)	C4	- 0,005(2)
C5 - C6 – C7 - O1	2,3(3)	C7	- 0,002(2)
C5 - C6 - C7 - O2	177,5(2)	C8	- 0,006(3)
C6 - C7 - O1 - C8	179,3(2)	N1	0,004(2)
O2 - C7 - O1 - C8	- 0,8(3)	N2	- 0,007(2)

C2 C2

Figura 48- Representação do composto 13B evidenciando região planar da molécula.

Fonte: Autor (2015).

Os ângulos de torção relacionados com os átomos constituintes do anel tiofeno da substância C90 bem como a distância destes mesmos átomos ao plano médio passando pelo referido anel estão contidos na tabela 31.

Tabela 31-	Ângulos	de torçã	р е	distância	de	um	átomo	а	um	plano	envolvendo	os
átomos do	anel tiofer	no do coi	npc	osto C90.								

Ângulo	Valores (°)	Átomo	d (Â)
C5-S-C8-C7	- 0,7(3)	C5	0,005(2)
S-C8-C7-C6	0,4(3)	C6	- 0,003(2)
C8-C7-C6-C5	0,2(3)	C7	-0,001(2)
C7-C6-C5-S	0,7(2)	C8	0,004(3)
C6-C5-S-C8	0,8(2)	S	- 0,004(1)
	1		1

Fonte: Autor (2015).

Baseado nos dados da tabela anterior, é possível afirmar que o anel tiofeno

do composto C90, dentro do erro experimental, é planar e que os átomos C4, C3 e o O3 também acompanham o plano do referido anel. Os átomos C1, C2 e C3 podem ser vistos como pontos não



colineares e, dessa forma, estabelecem um novo plano. Cabe salientar que o átomo C3 faz o elo entre os dois planos mencionados e isto está ilustrado na Figura 49.

Figura 49- Representação do composto C90 evidenciando região planar da molécula.



Fonte: Autor (2015).

Em relação aos empacotamentos, verifica-se que os três compostos aqui considerados possuem em comum o fato de pertencerem ao mesmo sistema cristalino (monoclínico). A cela unitária, em termos de simetria, do composto B07 é idêntica à cela unitária das substâncias IPSOX e PRISOX, uma vez que as três substâncias mencionadas cristalizam no grupo espacial P2₁/c. O sistema cristalino, o conjunto de simetria e o número de espécies químicas contidas na cela unitária dos compostos mencionados anteriormente são idênticos, mas eles diferem nos parâmetros cristalográficos lineares e angulares.

Para a substância B07, uma ligação de hidrogênio clássica e três secundárias de caráter intermolecular bastante expressiva são responsáveis pela estabilização das moléculas na cela unitária. Os dados de tais interações estão contidos na tabela 32 e a principal ligação aqui mencionada esta ilustrada na Figura 50. É possível verificar a existência de ligações de hidrogênio relacionadas por um centro de inversão.

D - HA	d (D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
N1 – H1 N2	0,81	2,20	2,871(3)	140*
C6 – H6F3	0,93	2,97	3,878(4)	167*
C7 – H7F3	0,93	2,90	3,653(4)	138**
C9 – H9BN2	0,96	2,95	3,862(4)	160***

(*) = -x+1, -y +2, -z +2; (**) = x-1, y, z-1, (***) = x, y, z-1 Fonte: Autor (2015). Figura 50- Interações envolvendo as moléculas do composto B07.



Fonte: Autor (2015).

Uma busca na literatura resultou na aquisição de um artigo relatando a estrutura cristalina do composto 5-benzil-3-fenil-1H-pirazol que tem o empacotamento semelhante ao da substância B07, conforme destacado na Figura 51. De forma semelhante ao que acontece no composto B07, aqui também é possível constatar a existência de pontes de hidrogênio relacionadas por um centro de inversão (CLARAMUNT, 2006). O empacotamento cristalino para o composto B07 está ilustrado na Figura 46.



Figura 51- Ligações de hidrogênio do 5-benzil-3-fenil-1H-pirazol.

Fonte: CLARAMUNT, 2006

Figura 52- Empacotamento tridimensional do composto B07.

Fonte: Autor (2015).

Duas ligações de hidrogênio clássicas e quatro denominadas secundária intermoleculares desempenham um papel importante no tocante à manutenção das quatro moléculas da substância 13B na sua cela unitária. Também é observado uma interação bastante significativa, mas de caráter intramolecular. Dados de distância e ângulos de tais interações estão contidos na tabela 33, a Figura 53 destaca as duas interações principais e o empacotamento cristalino da substância 13B está ilustrado na Figura 48.

Tabela 33- Distâncias	(Å) e ângulos ((°) das interações	para o composto 13B.
-----------------------	-----------------	--------------------	----------------------

D-HA	d(D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
O3–H3S	0,94	2,28	3,055(2)	139
N3–H31S	0,92	2,66	3,549(2)	164*
N3–H32O2	0,90	2,17	3,002(2)	154**
C3–H3BO3	0,97	2,86	3,805(2)	166***
C8–H8AF2	0,96	2,47	3,407(2)	166****
C8–H8BO2	0,96	2,64	3,566(3)	161****
C5–H5AF2	0,97	2,64	3,367(3)	132*

(*) = -x+1, -y, -z+1; (**) = -x-1, -y, -z; (***) = X-1/2, -y+1/2, z-1/2; (****) = x-1/2-1, -y+1/2, z-1/2; (*****) = -x-2, -y, -z;



Figura 53- Interações envolvendo as moléculas do composto 13B.

Fonte: Autor (2015).



Figura 54- Empacotamento tridimensional do composto 13B

Fonte: Autor (2015).

As quatro moléculas do composto designado por C90 são mantidos na cela unitária através das interações sumarizadas na tabela 34 e ilustrada na Figura 55.

D-HA	d(D-H)(Å)	d(HA)	d(DA)(Å)	Ângulo(DHA)
O1–H1O3	0,94	1,85	2,679(2)	146
O2–H2O1	0,95	1,98	2,919(4)	167*
C7–H7O2	0,93	2,84	3,7573)	167**
C9–H9AF1	0,96	2,86	3,810(3)	168***
C9–H9BF1	0,96	2,95	3,857(3)	157****
C8–H8O2	0,93	2,75	3,526(3)	141****
C8–H8F2	0,93	2,74	3,506(3)	141*****

Tabela 34- Distâncias (Å) e ângulos (°) das interações para o composto C90.

(*) = -x-1/2, y-1/2, -z-1/2; (**) = -x-1, -y, -z; (***) = -x-1/2-1, y+1/2, -z-1/2;

(****) = -x-1/2, y+1/2, -z-1/2; (*****) = -x, -y, -z; (*****) = x+1/2, -y+1/2, z+1/2.

Fonte: Autor (2015).

Figura 55- Interações envolvendo as moléculas do composto C90.





Figura 56- Empacotamento tridimensional do composto 13B.

Fonte: Autor (2015).

6.3 ESTUDOS DAS INTERAÇÕES ESTABILIZANTES NO EMPACOTAMENTO CRISTALINO

Ao analisar as Interações de Camada Fechada (ICF) que poderiam ser responsáveis pela estabilidade do sistema cristalino, observamos os seguintes tipos:

- i) do tipo C–O...H–C e C=O...H–C;
- ii) do tipo C=C...C=C e C-O...C-O;
- iii) do tipo C-O...C-O e C-O...C-O.

Para apontar tais interações utilizamos o critério geométrico da distância média máxima (\vec{a}_{max}) dos átomos envolvidos. Assim, as interações do tipo i) foram determinadas onde a \vec{a}_{max} observada entre os átomos de oxigênio e hidrogênio foi de 3,27 Å; as do tipo ii) foi apontada onde a \vec{d}_{max} entre os átomos interagentes foi de 3,45 Å; e, as do tipo iii) onde \vec{a}_{max} foi de 3,50 Å.

6.3.1 INTERAÇÕES DE CAMADA FECHADA (ICF) DO TIPO LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO

Sistema: IPISOX

A análise eletrônica feita nas moléculas envolvidas no empacotamento cristalino do composto IPISOX (Figura 57) revelou valores de energia de deslocalização eletrônica da ordem de 19,00 kcal.mol⁻¹.

Tais deslocalizações são oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). Devido a isto, separamos as interações em: a) interação onde a molécula é doadora (I) e b) interação onde a molécula é receptora (II). Também observamos nesta região mais dois tipos de interações de natureza eletrônica diferente devido às deslocalizações eletrônicas:

 $\sigma_{\text{C-N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}} e \ \pi_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}.$

Figura 57- ICF do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é doadora; (b) a molécula é receptora.



Fonte: Autor (2015).

Na Tabela 35, podem-se observar os valores de energia para cada transição eletrônica. Os valores (*) apontam a relevância de tais Ligações de Hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento da molécula de IPISOX.

Tabela 35- Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula IPISOX. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).

Interação	Transferência eletrônica	Energia de deslocalização (kcal.mol ⁻¹)
а	n→σ*	19,75 (*)
а	$\sigma { ightarrow} \sigma^{\star}$	0,75
а	<i>π</i> →σ*	0,48
b	n→σ*	19,69 (*)
b	<i>σ</i> → <i>σ</i> *	0,77
b	<i>π</i> →σ*	0,54

Fonte: Autor (2015).

Sistema: PRISOX

A análise eletrônica feita nas moléculas envolvidas no empacotamento cristalino do composto PRISOX (Figura 58) revelou valores de energia de deslocalização eletrônica da ordem de 23,00 kcal.mol⁻¹. Tais deslocalizações são oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). Devido a isto, as interações foram separadas em: a) interação onde a molécula é doadora (I) e b) interação onde a molécula é receptora (II). Também observamos nesta região mais dois tipos de interações de natureza eletrônica diferente devido às deslocalizações eletrônicas: $\sigma_{C-N} \rightarrow \sigma^*_{O-H} \in \pi_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$.

Figura 58- ICF do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é receptora; (b) a molécula é doadora.



Fonte: Autor (2015).

Na Tabela 36, são observados os valores de energia para cada transição eletrônica. Os valores (*) apontam a relevância de tais Ligações de Hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento da molécula de PRISOX.

Tabela 36- Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula PRISOX. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).

Interação	Transferência eletrônica	Energia de deslocalização (kcal.mol ⁻¹)
A	n→σ*	23,30 (*)
A	σ → σ *	0,90
A	<i>π</i> →σ*	0,27
В	n→σ*	23,29 (*)
В	$\sigma \rightarrow \sigma^{\star}$	0,90
В	$\pi { ightarrow} \sigma^*$	0,27

Sistema: OCISOX

A análise eletrônica feita nas moléculas envolvidas no empacotamento cristalino do composto OCISOX (Figura 59) revelou valores de energia de deslocalização eletrônica da ordem de 12,00 kcal.mol⁻¹. Tais deslocalizações são oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). Devido a isto, separamos as interações em: a) interação onde a molécula é doadora (I) e b) interação onde a molécula é receptora (II). Também é observado nesta região mais um tipo de interação devido à deslocalização eletrônica do tipo $\sigma_{N-C} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$.

Figura 59- ICF do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é doadora; (b) a molécula é receptora.



Na Tabela 37, são observados os valores de energia para cada transição eletrônica. Os valores (*) apontam a relevância de tais Ligações de Hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento da molécula de OCISOX.

Tabela 37- Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula OCISOX. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).

Interação	Transferência eletrônica	Energia de deslocalização (kcal.mol ⁻¹)
а	n→σ*	12,44 (*)
а	<i>σ</i> → <i>σ</i> *	0,32
b	<i>n</i> 1→σ*	13,36 (*)
b	σ → σ *	0,42

Fonte: Autor (2015).

Sistema: 4D

A análise eletrônica feita nas moléculas envolvidas no empacotamento cristalino do composto 4D (Figura 60) revelou valores de energia de deslocalização eletrônica da ordem de 9,00 kcal.mol⁻¹. Tais deslocalizações são oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). Devido a isto, separamos as interações em: a) a) interação onde a molécula é doadora (I) e b) interação onde a molécula é receptora (II). Também observamos nesta região mais dois tipos de interação devido à deslocalização eletrônica do tipo $\pi_{N-C} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ e $\sigma_{N-C} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$.

Figura 60- ICF do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é doadora; (b) a molécula é receptora.



Na Tabela 38, são observados os valores de energia para cada transição eletrônica. Os valores (*) apontam a relevância de tais Ligações de Hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento da molécula de 4D.

Tabela 38- Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula 4D. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).

Interação	Transferência eletrônica	Energia de deslocalização (kcal.mol ⁻¹)
а	n→σ*	9,19 (*)
а	<i>π</i> →σ*	0,45
а	$\sigma { ightarrow} \sigma^{\star}$	0,20
b	n→σ*	9,05 (*)
b	<i>π</i> →σ*	0,44
b	<i>σ</i> → <i>σ</i> *	0,20

Fonte: Autor (2015).

Sistema: B07

A análise eletrônica feita nas moléculas envolvidas no empacotamento cristalino do composto B07 (Figura 61) revelou valores de energia de deslocalização eletrônica da ordem de 12,00 kcal.mol⁻¹. Tais deslocalizações são oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). Devido a isto, separamos as interações em: a) a) interação onde a molécula é doadora (I) e b) interação onde a molécula é receptora (II).

Figura 61- ICF do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é doadora; (b) a molécula é receptora.



Fonte: Autor (2015).

Na Tabela 39, são observados os valores de energia para cada transição eletrônica. Os valores (*) apontam a relevância de tais Ligações de Hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento da molécula de B07.

Tabela 39- Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula B07. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).

Interação	Transferência eletrônica	Energia de deslocalização (kcal.mol ⁻¹)
а	n→σ*	12,35 (*)
b	n→σ*	12,34 (*)

Fonte: Autor (2015).

Sistema: 13B

A análise eletrônica feita nas moléculas envolvidas no empacotamento cristalino do composto 13B (Figura 62) revelou valores de energia de deslocalização eletrônica da ordem de 6,00 kcal.mol⁻¹. Tais deslocalizações são oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). Devido a isto, separamos as interações em: a) a) interação onde a molécula é doadora (I) e b) interação onde a molécula é receptora (II).





Fonte: Autor (2015).

Na Tabela 40, são observados os valores de energia para cada transição eletrônica. Os valores (*) apontam a relevância de tais Ligações de Hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento da molécula 13B.

Tabela 40- Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula 13B. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d,p).

Interação	Transferência eletrônica	Energia de deslocalização (kcal.mol ⁻¹)
а	n₁→σ*	6,80 (*)
а	<i>n₂</i> →σ*	1,04
b	n₁→σ*	6,80 (*)
b	<i>n₂</i> →σ*	1,04

Fonte: Autor (2015).

Sistema: C90

A análise eletrônica feita nas moléculas envolvidas no empacotamento cristalino do composto C90 (Figura 63) revelou valores de energia de deslocalização eletrônica da ordem de 5,00 kcal.mol⁻¹. Tais deslocalizações são provenientes de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). Devido a isto, separamos as interações em: a) a) interação onde a molécula é doadora (I) e b) interação onde a molécula é receptora (II). Também observamos nesta região mais um tipo de interação devido à deslocalização eletrônica do tipo $\sigma_{C-N} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$.

Figura 63- ICF do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ entre moléculas vizinhas: (a) a molécula é doadora; (b) a molécula é receptora.



Na Tabela 41, são observados os valores de energia para cada transição eletrônica. Os valores (*) apontam a relevância de tais Ligações de Hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento da molécula de C90.

Tabela 41- Valores de energia de deslocalização eletrônica que estabilizam o sistema cristalino no empacotamento da molécula C90. Valores energéticos obtidos segundo a metodologia B3LYP/6-31+G(d, p).

Interação	Transferência eletrônica	Energia de deslocalização (kcal.mol ⁻¹)
а	<i>n</i> 1→σ*	5,35 (*)
а	<i>n₂</i> →σ*	6,93 (*)
а	<i>σ</i> → <i>σ</i> *	0,23
b	<i>n</i> 1→σ*	5,70 (*)
b	<i>n₂</i> →σ*	6,36 (*)
b	<i>σ</i> → <i>σ</i> *	0,22

Considerações Finais e Conclusão

A realização da etapa computacional do tipo desenvolvida neste trabalho exige horas extensas e ininterruptas de uso de CPU. Quedas constantes de energia elétrica ocorridas no Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL interromperam com frequência indesejada o andamento da etapa mencionada anteriormente. Como agravante este fato tinha como consequência o reinício do trabalho a partir do ponto inicial e não do estágio até onde ele tinha se desenvolvido. Por questão de prazos a serem cumpridos mediante ao programa de pós-graduação do instituto acima citado, cálculos e avaliações de outras propriedades físico-químicas de interesse para um estudo químico-farmacológico bem como um estudo detalhado de dockagem deixaram de ser realizados.

Das dezesseis amostras enviadas pela Dra. Luciana Almeida Piovesan (ver figura 12 de Origem das amostras, página 53) apenas três delas estavam na forma de monocristais, ou seja, apresentavam condições de serem submetidas ao estudo cristaloquímico, através do uso da técnica de difração de raios X. Um processo denominado de recristalização foi empregado para as demais substâncias visando obter monocristais das mesmas. Trata-se, de uma maneira geral, de um processo bastante exaustivo e demorado uma vez que ele consiste basicamente na preparação de soluções com características variadas, onde fatores, tais como tipo de solvente, temperatura e concentração são continuamente avaliados, para que seja detectado o melhor meio e a melhor condição para obter monocristais.

Para a realização da etapa anteriormente mencionada foi necessário dedicar um tempo apreciável à pesquisa bibliográfica visando encontrar métodos de recristalização que pudessem ser adequados ou re-adequados não só às condições de trabalho ora vigentes em nosso laboratório, como também em relação às amostras a serem estudadas. Resumindo, um tempo longo e considerável foi consumido em etapas exaustivas que antecederam a realização do trabalho propriamente dito.

Como conclusão pode-se afirmar que o estudo cristaloquímico foi realizado a contento, uma vez que as estruturas determinadas para os compostos aqui abordados estavam de acordo com o modelo proposto pelo laboratório de origem e com valores dos índices de discordâncias aceitáveis para publicação. Por outro lado, através de consulta em vários artigos específicos, constatou-se que os

dados cristaloquímicos obtidos para os sete compostos aqui abordados estão altamente concordantes com os valores publicados para outras substâncias da mesma classe aqui discutida.

Em relação ao estudo mecânico-quântico, observa-se que todos os compostos apresentam deslocalizações oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor). No entanto para as substâncias IPISOX e PRISOX também são observadas mais dois tipos de interações de natureza eletrônica diferente devido às deslocalizações eletrônicas: $\sigma_{C-N} \rightarrow \sigma^*_{O-H} e \pi_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$. As interações do composto 4D diferem das apresentadas para as duas substâncias anteriores apenas nas do tipo $\pi \rightarrow \sigma^*$. Enquanto que o par de substâncias primeiramente mencionado apresentam deslocalização eletrônica do tipo $\pi_{C-H} \rightarrow$ σ^*_{O-H} , na substância 4D é verificado interação devido à deslocalização eletrônica do tipo $\pi_{N-C} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$. Em se tratando de C90, a diferença em relação ás substâncias até então mencionadas está no fato de que a mesma não apresenta interação do tipo $\pi \rightarrow \sigma^*$. Já no caso do composto OCISOX, além de interações oriundas de transições eletrônicas do tipo $\mathbf{n} \rightarrow \boldsymbol{\sigma}^*$ (doador \rightarrow receptor), é verificado também interação devido à deslocalização eletrônica do tipo $\sigma_{N-C} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$. Os compostos B07 e 13B possuem apenas deslocalizações oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ $(doador \rightarrow receptor).$

De todas as interações mencionadas, as deslocalizações oriundas de transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ (doador \rightarrow receptor) são as de maior importância pois destacam a relevância da ligação de hidrogênio para a estabilidade eletrônica do empacotamento das moléculas dos sete compostos alvo do estudo deste trabalho.

REFERÊNCIAS

ALBERTY, R. C. **Physical Chemistry.** 2. ed. Massachussets, John Wiley, p. 950, 1996.

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

ARIENS, E. J. Ed. Molecular Pharmacology, vol.I Academic, New York, (1964).

ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de Química. Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. 5 ^a Ed. Porto Alegre. Bookman Companhia Editora, 2011.

BADER, R. F. W. Atoms in Molecules: A Quantum Theory. 22. Oxford University Press, Incorporated, 1994.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics,** v. 98, n. 7, p. 5648-5652 1993.

BISCARO, T.R. Inibidores de acetilcolinesterase e antioxidantes purificados de tithonia diversifolia: estudo a partir de extratos das folhas ex vitro e das culturas de células. Disponível em: http://www.bv.fapesp.br/pt/bolsas/57651/inibidores-acetilcolinesterase-antioxidantes-purificados-tit/. Acesso em: 21/12/2010.

BORGES, F. S. Elementos de Cristalografia. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1980.

BORN, M.; OPPENHEIMER, R. Zur Quantentheorie der Molekeln. Annalen der Physik, v. 389, n. 20, p. 457-484 1927.

BOVIO, B.; QUADRELLI, P. Journal of Chemical Crystallography, Vol. 35, N. 9, 701-707. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde, Portaria. Nº 491, DE 23 DE SETEMBRO DE 2010 .

CAMBRIDGE CRYSTALLOGRAPHIE DATA CENTRE. 12 Union Road. Cambridge, CB2 LEZ, England, disponível em: http://www.ccdc.cam.ac.uk/ acessado em:12/08/09 e em 13/08/09.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms. Springer US, 2006.

CARPENTER, J. E.; WEINHOLD, F. Analysis of the geometry of the hydroxymethyl radical by the "different hybrids for different spins" natural bond orbital procedure. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM,** v. 169, p. 41-62 1988.

CASTELLAN, J. W. Físico – Química. Vol. 2. ed. Rio de Janeiro, LTC, p. 490,1978.

CESÁREO, R. Dos raios X à bomba atômica (1895-1945) : os 50 anos que mudaram o mundo. Ed. Embrapa Informação Tecnológica, 2010.

CHANDRA, D.; HALONEN, L. M.; LINDEN, A. M.; ET AL. Prototypic GABAA Receptor Agonist Muscimol Acts Preferentially Through Forebrain High-Affinity Binding Sites. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 4, p. 999–1007, 2009.

CHASSOT, A. I. Raios X e Radioatividade. Química Nova na Escola , nº 2, p. 19 - 22, 1995.

CLARAMUNT, R.M.; CORNAGO, P.; TORRES, V.; PINILLA, E.; TORRES, M. R.; SAMAT, A., LOKSHIN, V.; VALÉS, M; ELGUERO, J. The Structure of Pyrazoles in

the Solid State: a Combined CPMAS,NMR and Crystallographic Study. **Journal Organic Chemistry**, 71, 6881-6891, 2006.

COOK, D. B. Handbook of Computational Quantum Chemistry. Oxford University Press, 1998.

COX, E. G.; CRUICKSHANK, D. W. J. AND SMITH, J. A. S. **Proc. Roy. Soc**., London, A, v. 1, p. 247, 1958.

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

CUNHA, S.; Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. **Química Nova** vol.31 no.4, São Paulo, 2008.

DESIRAJU, R. G.; CURTIN, D. Y.; PAUL, I. C. Crystal growth by nonaqueous gel diffusion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 18, p. 6148, (1977).

DIAS, K. S. T. DE PAULA, C. T.; RIQUIEL, M. M.; DO LADO, S. T. L.; COSTA, K. C. M.; VAZ, S. M.; MACHADO, R. P.; DE LIMA, L. M. S.; JUNIOR, C. V. Aplicações Recentes da Abordagem de Fármacos Multialvo para o Tratamento da Doença de Alzheimer. **Revista Virtual de Química**, v.7, n. 2, 2015.

DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 2, p. 724-728 1971.

DRUDE, P. Zur Elektronentheorie der Metalle. **Annalen der Physik,** v. 306, n. 3, p. 566-613 1900a.

DRUDE, P. Zur Elektronentheorie der Metalle; II. Teil. Galvanomagnetische und

thermomagnetische Effecte. Annalen der Physik, v. 308, n. 11, p. 369-402 1900b.

EISBERG, R. M.; RESNICK, R. Fisica quantica: atomos, moleculas, solidos, nucleos e particulas. Campus, 1979.

ELUFIOYE, T. O.; OBUOTOR, E. M.; SENNUGA, A. T.; AGBEDAHUNSI, J. M.; ADESANYA, S. A. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of some selected Nigerian medicinal plants. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, 2010.

ENRAF NONIUS, Kappa CCD Operation Manual. Netherlands, p.3, 2001.

ESPINOSA, E.; MOLINS, E.; LECOMTE, C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. **Chemical Physics Letters,** v. 285, n. 3–4, p. 170-173 1998.

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

FARRUGIA, L. WinGX and ORTEP for Windows: an update. Journal of Applied Crystallography, v. 45, n. 4, p. 849-854 2012.

FERMI, E. Eine statistische Methode zur Bestimmung einiger Eigenschaften des Atoms und ihre Anwendung auf die Theorie des periodischen Systems der Elemente. **Zeitschrift für Physik,** v. 48, n. 1-2, p. 73-79 1928.

FLAIG, R.; KORITSANSZKY, T.; DITTRICH, B.; WAGNER, A.; LUGER, P. Intra- and Intermolecular Topological Properties of Amino Acids: A Comparative Study of Experimental and Theoretical Results. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 13, p. 3407-3417 2002.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY JR., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M. J.; HEYD, J.; BROTHERS, E. N.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A. P.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, N. J.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian 09. Wallingford, CT, USA: Gaussian, Inc. 2009.

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

GILBERT, T. L. Hohenberg-Kohn theorem for nonlocal external potentials. **Physical Review B**, v. 12, n. 6, p. 2111-2120 1975.

GLENDENING, E. D.; LANDIS, C. R.; WEINHOLD, F. Natural bond orbital methods. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science,** v. 2, n. 1, p. 1-42 2012.

GOMES, I. V. Análise Estrutural e Funcional do cDNA para a Enzima Acetilcolinesterase de Lutzomyia longipalpis, 2006. GONÇALVES, A. M.; VASCONCELOS, M. E., DOCAMPO, R.; CRUZ, F.S.; SOUZA, W. and LEON, W. Evaluation of the toxicity of 3-allyl-b-lapachone against Trypanosoma cruzi bloodstream forms – **Molecular and Biochemical Parasitology**, 1, 167-176, 1980.

GRAHAM, J.D.P., The 2 – halogenoalkylamines. In Progres in Medicinal Chemistry, Vol II, ed Ellis, G.P., e West, G.B., pp132-175, London: Butterworths, 1962.

GROSS, K. C.; SEYBOLD, P. G. Substituent effects on the physical properties and pKa of aniline. **International Journal of Quantum Chemistry,** v. 80, n. 4-5, p. 1107-1115 2000.

GUERREIRO, C. A. M. História do surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, v. 12, n. 1, 2006.

HARIHARAN, P. C.; POPLE, J. A. Accuracy of AH equilibrium geometries by single determinant molecular-orbital theory. **Mol. Phys.,** v. 27, p. 209-214 1974.

HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 12. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular-orbital studies of organic-molecules. **J. Chem. Phys.**, v. 56, p. 2257 1972.

HEITLER, W.; LONDON, F. Wechselwirkung neutraler Atome und homöopolare Bindung nach der Quantenmechanik. **Zeitschrift für Physik,** v. 44, n. 6-7, p. 455-472 1927.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864-B871 1964.

HUND, F. Zur Deutung einiger Erscheinungen in den Molekelspektren. **Zeitschrift für Physik,** v. 36, n. 9-10, p. 657-674 1926.

http://superonlinerpg.forumeiros.com/t3-tecnicas-especiais-do-tipo-gelo>. Acesso em 09/07/2015.

https://hugolapa.wordpress.com/tag/cristal-de-quartzo/. Acesso em 23/04/2016.

https://scientificusblogpt.wordpress.com/tag/cristalografia/. Acesso em 23/04/16.

INTERNATIONAL TABLES FOR X – RAY CRYSTALLOGRAPHY. Birmingham, lucr, Vol. I, 1962.

JORGENSEN, E. M. GABA. **WormBook**, 2005. Disponível em: http://www.wormbook.org/chapters/www_gaba/gaba.html. Acesso em: 23/1/2011.

KLEIN, C.; HURLBUT, C. S. **Manual de Mineralogia.** 4ª ed. Rio de Janeiro, LTC, 2010.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138 1965.

KORITSANSZKY, T. S.; COPPENS, P. Chemical Applications of X-ray Charge-Density Analysis. **Chemical Reviews,** v. 101, n. 6, p. 1583-1628 2001.

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

LADD, M. F. C.; PALMER, R. A. **Structure Determination by X-Ray Crystallography.** 5^a ed. Ed. Plenum Press, New York, 2013.

LEADER, B.; BACA, Q. J.; GOLAN, D. E. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. **Nat Rev Drug Discov**, v. 7, n. 1, p. 21-39, 2008.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlationenergy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789 1988.

LENNARD-JONES, J. E. The electronic structure of some diatomic molecules. **Transactions of the Faraday Society,** v. 25, n. 0, p. 668-686 1929.

LEVY, M. Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v-representability problem. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,** v. 76, n. 12, p. 6062-6065 1979.

LEVY, M. Electron densities in search of Hamiltonians. **Physical Review A**, v. 26, n. 3, p. 1200-1208 1982.

LEVY, M.; PERDEW, J. P. Hellmann-Feynman, virial, and scaling requisites for the exact universal density functionals. Shape of the correlation potential and diamagnetic susceptibility for atoms. **Physical Review A**, v. 32, n. 4, p. 2010-2021 1985.

LÖWDIN, P.-O. Quantum Theory of Many-Particle Systems. I. Physical Interpretations by Means of Density Matrices, Natural Spin-Orbitals, and Convergence Problems in the Method of Configurational Interaction. **Physical Review**, v. 97, n. 6, p. 1474-1489 1955.

MARCH, J.; SMITH, M. B.; **Advanced Organic Chemistry.** 6^a ed. Ed. John Wiley Professio, New York, 2007.

MACIEL, M. A. M. ; PINTO, A. C.; VEIGA Jr.; V. F. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n.3 p. 429-438 (2002).

MOON, P. Tricô de Tarântula. Isto é, n. 1355 – 20/09/1995.

MULLIKEN, R. S. The Assignment of Quantum Numbers for Electrons in Molecules. I. **Physical Review,** v. 32, n. 2, p. 186-222 1928.

NELSON, D.L.; COX, M.M.; LEHNINGER, A.L. Lehninger - Principles of Biochemistry, 4.ed. New York: W. H. Freeman, 2004. 1100p.

OFFICE OF THE COMMISSIONER. Testimony - Alzheimer's Disease: FDA's Role In New Product Development. Disponível em:

http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm110879.htm>. Acesso em: 22/1/2011.

PADILHA, A. F. Materiais de Engenharia, Microestrutura e propriedades. ed.Hemus S.A., Curitiba, 2000.

PARR, R. G. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**. Oxford University Press, USA, 1989.

PAULING, L. THE NATURE OF THE CHEMICAL BOND. APPLICATION OF RESULTS OBTAINED FROM THE QUANTUM MECHANICS AND FROM A THEORY OF PARAMAGNETIC SUSCEPTIBILITY TO THE STRUCTURE OF MOLECULES. Journal of the American Chemical Society, v. 53, n. 4, p. 1367-1400 1931.

PAULING, L.; WHELAND, G. W. The Nature of the Chemical Bond. V. The Quantum-Mechanical Calculation of the Resonance Energy of Benzene and Naphthalene and the Hydrocarbon Free Radicals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 1, n. 6, p. 362-374 1933.

PEREIRA, M. A – Uma Análise Estrutural do Lapachol e Lapachona. Tese de Doutorado, Instituto de Física e Química de São Carlos, USP, São Carlos - SP, 1989.

PINTO, A. V.; CASADO, M. T. F.; Alquilação do lapachol. **Ciência e Cultura**. V. 27, p. 165 (suplemento), 1975.

PLANCK, M. Ueber das Gesetz der Energieverteilung im Normalspectrum. **Annalen der Physik**, v. 309, n. 3, p. 553-563 1901.

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

QUADRELLI, P.; BOVIO, B.; PICCANELLO, A. Structure Determination of 8-Benzyl-5-phenyl-3-oxa-4,8-diazatricyclo[5.2.1.02,6]dec-4-ene and 1-(9-Ethoxy-5-phenyl-3oxa-4, 8-diaza-tricyclo[5.2.1.02,6]dec-4-en-8-yl)-ethanone: Their Synthesis, Chemical Relationship and Comparison with Similar Compounds. **Journal Chemical Crystallography**, 42:43–66, 2012.

REED, A. E.; WEINHOLD, F. Natural localized molecular orbitals. **The Journal of Chemical Physics,** v. 83, n. 4, p. 1736-1740 1985.

REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis. **The Journal of Chemical Physics,** v. 83, n. 2, p. 735-746 1985.

REED, A. E.; CURTISS, L. A.; WEINHOLD, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. **Chemical Reviews,** v. 88, n. 6, p. 899-926 1988.

RISSMAN, R. A.; DE BLAS, A. L.; ARMSTRONG, D. M. GABA(A) receptors in aging and Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 103, n. 4, p. 1285-1292, 2007. SANNIGRAHI, A. B.; NANDI, P. K.; SCHLEYER, P. V. R. Ab initio theoretical study of the electronic structure, stability and bonding of dialkali halide cations. **Chemical Physics Letters,** v. 204, n. 1–2, p. 73-79 1993.

STEPHENS, P. J.; DEVLIN, F. J.; CHABALOWSKI, C. F.; FRISCH, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry,** v. 98, n. 45, p. 11623-11627 1994.

SCHRÖDINGER, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. **Physical Review**, v. 28, n. 6, p. 1049-1070 1926.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, 2008.

SHELDRICK, G. M.; SHELXS 97; **Program for Crystal Structure Resolution**; University of Gottingen, Germany. 1998.

SLATER, J. C. The Theory of Complex Spectra. **Physical Review**, v. 34, n. 10, p. 1293-1322 1929.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X – Ray Structure Determination**. Vol. 1. ed. Toronto, Macmillan Company, p. 467,1989.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. Dover Publications, 1989.

TABLES OF INTERATOMIC DISTANCES AND CONFIGURATION IN MOLECULES AND IONS (SUPLEMENT). The chemical society. London, Burlington House, (1965).

TILLEY, R. J. D. Cristalografia, cristais e estruturas cristalinas. Ed. Oficina de Textos, São Paulo, 2014.

VIEGAS, F. P. D.; SIMÕES, M.C.R.; ROCHA, M. D.; CASTELLI, M. R.; MOREIRA, M. S.; JUNIOR, C. V. Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**. V. 3, n. 4, 2011.

www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_07-en.html. Acesso em: 09/07/2015.

www.infoescola.com/quimica/estrutura-cristalina/ Acesso em: 09/07/2015.

www.nonius.nl/KappaCCD/manuals/techinfo/techinfo.html. Acesso em 23/04/16.

WEINER, M. W.; AISEN, P. S.; JACK JR., C. R.; ET AL. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Progress report and future plans. **Alzheimer's and Dementia**, v. 6, n. 3, p. 202-211.e7, 2010.

WEINHOLD, F. Natural bond orbital analysis: A critical overview of relationships to alternative bonding perspectives. **Journal of Computational Chemistry,** v. 33, n. 30, p. 2363-2379 2012.

WESS, J.; EGLEN, R. M.; GAUTAM, D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. **Nat Rev Drug Discov**, v. 6, n. 9, p. 721-733, 2007.

WHELAND, G. W.; PAULING, L. A Quantum Mechanical Discussion of Orientation of Substituents in Aromatic Molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 57, n. 11, p. 2086-2095 1935.

WINTERS, B. D.; BARTKO, S. J.; SAKSIDA, L. M.; BUSSEY, T. J. Muscimol, AP5, or scopolamine infused into perirhinal cortex impairs two-choice visual discrimination learning in rats. **Neurobiology of learning and memory**, v. 93, n. 2, p. 221–228, 2010.

www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_02.html. Acesso em 23/04/16.

http://www.e-agps.info/angelus/cap1/nocaoestcris.htm. Acesso em 23/04/16.

ZHOU, L.; LIU, Y.; PEOPLES, R. W.; ET AL. Mechanism of bis(7)-tacrine inhibition of GABA-activated current in cultured rat hippocampal neurons. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 1, p. 33-40, 2009.

Apêndice 01 Tabelas Experimentais

Tabela	42- (Coordena	adas da	s posições	atômicas	(x10⁻⁴)	fracionárias	e parâm	etros
térmico	s isot	trópicos	(10 ⁻³ x Å	²) para áto	mos de hid	Irogênic	o do compost	o IPISOX,	com
os resp	ectivo	os desvid	os padrã	o entre par	ênteses.				

Átomo	x	У	Z	U(eq)
C(1)	6779(4)	9788(7)	1547(2)	43(1)
C(2)	8048(3)	11080(6)	1912(2)	37(1)
C(3)	7815(4)	12675(6)	2548(2)	41(1)
C(4)	8558(4)	11500(7)	3217(2)	43(1)
C(5)	8542(5)	12197(10)	4025(3)	72(2)
C(6)	8464(11)	14586(14)	4135(5)	150(4)
C(7)	7230(9)	11112(17)	4273(4)	129(3)
CI(1)	l) 5597(1) 11747(2		1082(1)	64(1)
CI(2)	7162(1)	7741(2)	902(1)	70(1)
CI(3)	6050(1)	8375(2)	2253(1)	61(1)
Ν	9193(3)	9763(6)	3060(2)	46(1)
O(1)	8973(3)	9384(5)	2273(1)	47(1)
O(2)	8576(3)	12071(5)	1331(1)	49(1)

Fonte: Autor (2015).

Tabela 43- Coordenadas das posições atômicas fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos ($Å^2$) para átomos de hidrogênio do composto IPISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

<u> </u>							
Atomo	X	У	Z	U(ISO)			
H(3A)	8179	14178	2486	50			
H(3B)	6870	12807	2581	50			
H(5)	9339	11594	4344	87			
H(6A)	8462	14897	4657	225			
H(6B)	7655	15162	3845	225			
H(6C)	9222	15314	3977	225			
H(7A)	7245	9490	4211	193			
H(7B)	6449	11728	3967	193			
H(7C)	7208	11468	4790	193			
-	Continuação da Tabela 43						
-----------	--------------------------	------	-------	------	----	--	--
-	H(2)	9254	13105	1573	74		
Fonte: Au	nte: Autor (2015).						

Tabela 44- Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos $(10^{-3} \times \text{\AA}^2)$ dos átomos, sem os hidrogênios, do composto IPISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U ₁₁	U 22	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	39(2)	43(2)	46(2)	1(2)	8(2)	-5(2)
C(2)	32(2)	40(2)	39(2)	2(1)	8(1)	0(1)
C(3)	38(2)	41(2)	44(2)	-1(2)	8(2)	6(2)
C(4)	40(2)	50(2)	40(2)	1(2)	7(2)	6(2)
C(5)	73(3)	97(4)	46(2)	-13(2)	6(2)	29(3)
C(6)	253(11)	111(6)	106(6)	-44(5)	93(7)	-41(7)
C(7)	158(7)	145(7)	101(5)	-8(5)	76(5)	-32(6)
CI(1)	46(1)	68(1)	71(1)	14(1)	-8(1)	1(1)
CI(2)	82(1)	61(1)	68(1)	-24(1)	19(1)	-14(1)
CI(3)	52(1)	61(1)	74(1)	14(1)	24(1)	-11(1)
N	42(2)	57(2)	41(2)	5(1)	8(1)	12(2)
O(1)	43(1)	55(2)	44(1)	-3(1)	8(1)	17(1)
O(2)	48(2)	62(2)	39(1)	0(1)	11(1)	-17(1)

Fonte: Autor (2015).

Tabela 45- Distâncias interatômicas (Å) do composto IPISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
C(1)	C(2)	1,546(5)
C(1)	CI(2)	1,760(4)
C(1)	CI(1)	1,772(4)
C(1)	CI(3)	1,776(4)
C(2)	O(2)	1,379(4)
C(2)	O(1)	1,449(4)
C(2)	C(3)	1,528(5)
C(3)	C(4)	1,487(5)
C(4)	N	1,262(5)

Continuação da Tabela 45						
C(4)	C(4) C(5) 1,516(6)					
C(5)	C(6)	1,422(10)				
C(5)	C(7)	1,598(9)				
N	O(1)	1,419(4)				
O(2)	H(2)	0,9669				

Tabela 46- Ângulos de ligação (°) do composto IPISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	ÂNGULOS
C(2)	C(1)	CI(2)	111,2(2)
C(2)	C(1)	CI(1)	109,6(3)
CI(2)	C(1)	CI(1)	109,5(2)
C(2)	C(1)	CI(3)	109,6(2)
CI(2)	C(1)	CI(3)	108,4(2)
CI(1)	C(1)	CI(3)	108,5(2)
O(2)	C(2)	O(1))	109,4(3)
O(2)	C(2)	C(3)	115,9(3)
O(1)	C(2)	C(3)	104,5(3)
O(2)	C(2)	C(1)	106,2(3)
O(1)	C(2)	C(1)	106,7(3)
C(3)	C(2)	C(1)	113,8(3)
C(4)	C(3)	C(2)	101,9(3)
Ν	C(4)	C(3)	113,7(3)
Ν	C(4)	C(5)	121,2(4)
C(3)	C(4)	C(5)	125,0(4)
C(6)	C(5)	C(4)	114,2(5)
C(6)	C(5)	C(7)	106,7(6)
C(4)	C(5)	C(7)	107,3(5)
C(4)	N	O(1)	110,3(3)
N	O(1)	C(2)	109,2(2)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	ÂNGULOS
CI(2)	C(1)	C(2)	O(2)	58,5(3)
CI(1)	C(1)	C(2)	O(2)	-62,7(3)
CI(3)	C(1)	C(2)	O(2)	178,3(2)
CI(2)	C(1)	C(2)	O(1)	-58,2(3)
CI(1)	C(1)	C(2)	O(1)	-179,3(2)
CI(3)	C(1)	C(2)	O(1)	61,7(3)
CI(2)	C(1)	C(2)	C(3)	-172,8(2)
CI(1)	C(1)	C(2)	C(3)	66,0(3)
CI(3)	C(1)	C(2)	C(3)	-53,0(4)
O(2)	C(2)	C(3)	C(4)	-125,9(3)
O(1)	C(2)	C(3)	C(4)	-5,5(4)
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	110,5(3)
C(2)	C(3)	C(4)	N	4,8(4)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	-172,8(4)
Ν	C(4)	C(5)	C(6)	147,7(6)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-34,9(8)
Ν	C(4)	C(5)	C(7)	-94,3(6)
C(3)	C(4)	C(5)	C(7)	83,2(6)
C(3)	C(4)	Ν	O(1)	-2,0(5)
C(5)	C(4)	Ν	O(1)	175,8(4)
C(4)	N	O(1)	C(2)	-2,1(4)
O(2)	C(2)	O(1)	N	129,5(3)
C(3)	C(2)	O(1)	N	4,9(4)
C(1)	C(2)	O(1)	N	-116,0(3)

Tabela 47- Ângulos de torção (°) para a IPISOX com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Tabela 48- Coordenadas fracionárias das posições atômicas e parâmetros térmicos isotrópicos ($Å^2$) para átomos não hidrogênios do composto PRISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	Z	U(eq)
Cl1	0,45586(5)	0,20669(10)	0,38887(3)	0,0494(2)
Cl2	0,31425(6)	-0,21519(10)	0,40810(3)	0,0523(2)
CI3	0,40086(5)	-0,14018(10)	0,27195(3)	0,0471(2)
01	0,11403(13)	-0,0626(3)	0,26840(7)	0,0389(4)
O2	0,15632(13)	0,2082(3)	0,36532(7)	0,0379(4)
N	0,06497(15)	-0,0040(3)	0,19054(9)	0,0382(5)
C1	0,33731(17)	-0,0020(3)	0,34289(10)	0,0324(5)
C2	0,20258(16)	0,1203(3)	0,30649(9)	0,0291(5)
C3	0,20960(18)	0,2927(3)	0,24381(10)	0,0316(5)
C4	0,11520(17)	0,1880(3)	0,17662(10)	0,0333(5)
C5	0,0782(2)	0,2949(5)	0,09976(11)	0,0488(7)
C6	0,1985(3)	0,3419(5)	0,06768(13)	0,0581(9)
C7	0,2742(3)	0,1275(7)	0,05672(17)	0,0844(13)

Fonte: Autor (2015).

Tabela 49- Coordenadas das posições atômicas fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos (Å²) para átomos de hidrogênio do composto PRISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	Z	U(iso)
H2	0,08124	0,30000	0,34688	0,0570
H3A	0,18048	0,44708	0,25460	0,0379
H3B	0,29963	0,30259	0,23665	0,0379
H5A	0,03160	0,44058	0,10217	0,0586
H5B	0,01702	0,19134	0,06579	0,0586
H6A	0,16804	0,42031	0,01942	0,0697
H6B	0,25898	0,44692	0,10146	0,0697
H7A	0,34892	0,17037	0,03696	0,1266
H7B	0,21615	0,02475	0,02185	0,1266
H7C	0,30606	0,04967	0,10433	0,1266
H/C	0,30606	0,04967	0,10433	0,1266

Tabela 50- Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($Å^2$) dos átomos, sem os hidrogênios do composto PRISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U ₁₁	U 22	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
CI1	0,0343(3)	0,0488(3)	0,0577(3)	-0,0103(2)	-0,0028(2)	-0,0027(2)
CI2	0,0576(3)	0,0465(3)	0,0556(3)	0,0212(3)	0,0194(3)	0,0127(3)
CI3	0,0460(3)	0,0432(3)	0,0591(3)	-0,0090(2)	0,0263(2)	0,0037(2)
01	0,0362(7)	0,0414(8)	0,0383(7)	0,0017(6)	0,0075(5)	-0,0148(6)
02	0,0373(7)	0,0474(8)	0,0309(7)	0,0033(6)	0,0118(5)	0,0132(6)
N	0,0301(8)	0,0490(10)	0,0344(8)	-0,0063(7)	0,0059(6)	-0,0073(7)
C1	0,0317(9)	0,0287(9)	0,0376(10)	-0,0008(7)	0,0104(7)	0,0005(7)
C2	0,0253(8)	0,0316(9)	0,0304(9)	0,0004(7)	0,0070(7)	-0,0019(7)
C3	0,0312(9)	0,0314(9)	0,0327(9)	0,0024(7)	0,0091(7)	-0,0019(7)
C4	0,0251(8)	0,0449(11)	0,0311(9)	-0,0006(8)	0,0091(7)	0,0032(8)
C5	0,0432(11)	0,0692(16)	0,0334(11)	0,0080(10)	0,0084(9)	0,0136(11)
C6	0,0635(15)	0,0758(18)	0,0379(12)	0,0144(11)	0,0182(10)	0,0017(13)
C7	0,078(2)	0,127(3)	0,0581(16)	0,0123(18)	0,0356(15)	0,039(2)

Fonte: Autor (2015).

Tabela 51- Distâncias interatômicas (Å) do composto PRISOX com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
CI1	C1	1,7665(18)
Cl2	C1	1,7634(18)
CI3	C1	1,7766(19)
01	N	1,427(2)
01	C2	1,450(2)
02	C2	1,375(2)
02	H2	0,9300
Ν	C4	1,269(2)
C1	C2	1,550(2)
C2	C3	1,528(2)
C3	C4	1,491(3)
C4	C5	1,492(3)
C5	C6	1,521(4)

-	Continuação da Tabela 51			
-	C6	C7	1,495(5)	

Tabela 52- Ângulos de ligação (°) com os respectivos desvios padrão entre parênteses do composto PRISOX.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	ÂNGULOS
Ν	01	C2	109,50(14)
C2	02	H2	110,00
01	N	C4	110,05(15)
Cl1	C1	CI3	108,20(10)
Cl1	C1	C2	109,75(12)
Cl1	C1	Cl2	109,94(10)
Cl2	C1	C2	110,30(12)
CI3	C1	C2	109,96(12)
CI2	C1	CI3	108,64(9)
01	C2	02	109,96(14)
01	C2	C1	105,61(14)
O2	C2	C1	106,11(13)
O2	C2	C3	116,03(15)
01	C2	C3	104,42(13)
C1	C2	C3	114,23(14)
C2	C3	C4	102,38(14)
N	C4	C3	113,56(16)
N	C4	C5	121,54(18)
C3	C4	C5	124,89(17)
C4	C5	C6	113,13(18)
C5	C6	C7	114,1(2)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	ÂNGULOS
C2	01	N	C4	1,5(2)
Ν	01	C2	C1	-123,63(14)
N	01	C2	C3	-2,84(18)
Ν	01	C2	02	122,30(15)
01	N	C4	C5	-178,23(17)
01	N	C4	C3	0,6(2)
Cl2	C1	C2	C3	-174,69(12)
CI3	C1	C2	01	59,27(15)
CI1	C1	C2	01	178,19(11)
CI1	C1	C2	02	-65,09(16)
CI3	C1	C2	02	175,99(12)
CI3	C1	C2	C3	-54,89(17)
Cl2	C1	C2	02	56,20(16)
Cl2	C1	C2	01	-60,53(15)
CI1	C1	C2	C3	64,03(16)
02	C2	C3	C4	-118,25(16)
C1	C2	C3	C4	117,81(16)
01	C2	C3	C4	2,95(17)
C2	C3	C4	N	-2,3(2)
C2	C3	C4	C5	176,48(18)
Ν	C4	C5	C6	-123,9(2)
C3	C4	C5	C6	57,4(3)
C4	C5	C6	C7	62,2(3)
	•			

Tabela 53- Ângulos de torção (°) do composto PRISOX com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Tabela 54- Coordenadas fracionárias das posições atômicas e parâmetros térmicos isotrópicos (Å²) para átomos não hidrogênios do composto OCISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	Z	U(eq)
C(1)	1525(2)	6193(5)	5329(2)	50(1)
C(2)	2151(2)	4991(4)	6160(2)	42(1)
C(3)	2870(2)	5386(5)	6403(2)	46(1)
C(4)	3284(2)	6233(5)	7359(2)	50(1)
C(5)	4022(2)	7007(7)	7944(4)	82(1)
C(6)	4593(3)	5841(9)	8085(6)	118(2)
C(7)	4720(3)	4055(9)	8527(4)	129(3)
C(8)	4359(2)	2306(7)	7910(3)	80(1)
C(9)	3551(2)	2339(5)	7196(3)	59(1)
C(10)	3217(2)	3663(6)	6370(2)	57(1)
CI(1)	1353(1)	5560(2)	4287(1)	73(1)
CI(2)	745(1)	5799(2)	5171(1)	79(1)
CI(3)	1734(1)	8572(1)	5539(1)	70(1)
Ν	2942(2)	6311(4)	7651(2)	52(1)
O(1)	2247(1)	5546(3)	6967(2)	51(1)
O(2)	1933(1)	3177(3)	5946(2)	54(1)

Tabela 55- Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos de hidrogênio do composto OCISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	z	U(iso)
H(3)	2797	6317	5967	55
H(5A)	4179	7291	8559	98
H(5B)	3994	8169	7663	98
H(6A)	4460	5636	7478	141
H(6B)	5036	6534	8466	141
H(7A)	4577	4157	8900	155
H(7B)	5232	3843	8962	155
H(8A)	4534	2118	7579	96
H(8B)	4508	1250	8319	96
H(9A)	3377	2666	7517	71
H(9B)	3383	1098	6949	71
H(10A)	2857	2997	5792	69
H(10B)	3584	4057	6353	69
H(2)	1963	2590	6375	81

Fonte: Autor (2015).

Tabela 56- Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos $(10^{-3} \times \text{\AA}^2)$ dos átomos do composto OCISOX, sem os hidrogênios, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U ₁₁	U 22	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	51(2)	52(2)	44(2)	-2(1)	30(2)	1(2)
C(2)	52(2)	40(2)	38(1)	-2(1)	32(1)	-2(1)
C(3)	56(2)	47(2)	45(2)	3(1)	36(2)	1(2)
C(4)	58(2)	36(2)	53(2)	-4(1)	34(2)	-3(1)
C(5)	65(2)	65(3)	95(3)	-30(2)	44(2)	-20(2)
C(6)	80(4)	111(5)	140(6)	-31(4)	63(4)	-30(3)
C(7)	60(3)	120(5)	92(4)	35(4)	-1(3)	-14(3)
C(8)	62(2)	80(3)	76(3)	9(2)	36(2)	11(2)
C(9)	64(2)	49(2)	64(2)	-2(2)	41(2)	3(2)
C(10)	62(2)	69(2)	49(2)	-8(2)	39(2)	6(2)

	Continuação da Tabela 56							
CI(1)	92(1)	77(1)	42(1)	2(1)	40(1)	8(1)		
CI(2)	54(1)	97(1)	82(1)	5(1)	42(1)	3(1)		
CI(3)	79(1)	44(1)	73(1)	4(1)	44(1)	9(1)		
Ν	64(2)	40(2)	41(1)	-7(1)	29(1)	-2(1)		
O(1)	63(1)	58(2)	43(1)	-8(1)	39(1)	-5(1)		
O(2)	76(2)	42(1)	52(1)	-5(1)	45(1)	-9(1)		

Tabela 57- Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão entre parênteses do composto OCISOX.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
C(1)	C(2)	1, 560(5)
C(1)	CI(3)	1, 764(4)
C(1)	CI(2)	1, 770(4)
C(1)	CI(1)	1, 771(3)
C(2)	O(2)	1, 374(4)
C(2)	O(1)	1, 431(3)
C(2)	C(3)	1, 545(4)
C(3)	C(4)	1, 499(5)
C(3)	C(10)	1, 535(5)
C(4)	N	1, 275(5)
C(4)	C(5)	1, 492(5)
C(5)	C(6)	1, 509(8)
C(6)	C(7)	1, 454(9)
C(7)	C(8)	1, 546(8)
C(8)	C(9)	1, 512(6)
C(9)	C(10)	1, 527(5)
Ν	O(1)	1, 422(4)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
C(2)	C(1)	CI(3)	111,4(2)
C(2)	C(1)	CI(2)	109,8(2)
CI(3)	C(1)	CI(2)	108,83(19)
C(2)	C(1)	CI(1)	109,1(2)
CI(3)	C(1)	CI(1)	108,83(19)
CI(2)	C(1)	CI(1)	108,84(19)
O(2)	C(2)	O(1)	109,8(2)
O(2)	C(2)	C(3)	114,8(3)
O(1)	C(2)	C(3)	105,7(2)
O(2)	C(2)	C(1)	107,2(3)
O(1)	C(2)	C(1)	105,9(3)
C(3)	C(2)	C(1)	113,0(3)
C(4)	C(3)	C(10)	114,6(3)
C(4)	C(3)	C(2)	100,6(2)
C(10)	C(3)	C(2)	113,6(3)
N	C(4)	C(5)	120,0(3)
N	C(4)	C(3)	114,1(3)
C(5)	C(4)	C(3)	125,9(3)
C(4)	C(5)	C(6)	118,1(4)
C(4)	N	O(1)	110,0(3)
N	O(1)	C(2)	109,6(2)

Tabela 58- Ângulos de ligação (°) do composto OCISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
CI(3)	C(1)	C(2)	O(2)	178,4(2)
CI(2)	C(1)	C(2)	O(2)	57,8(3)
CI(1)	C(1)	C(2)	O(2)	-61,4(3)
CI(3)	C(1)	C(2)	O(1)	61,2(3)
CI(2)	C(1)	C(2)	O(1)	-59,5(3)
CI(1)	C(1)	C(2)	O(1)	-178,7(2)
CI(3)	C(1)	C(2)	C(3)	-54,1(3)
CI(2)	C(1)	C(2)	C(3)	-174,7(2)
CI(1)	C(1)	C(2)	C(3)	66,0(3)
O(2)	C(2)	C(3)	C(4)	-123,5(3)
O(1)	C(2)	C(3)	C(4)	-2,3(3)
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	113,1(3)
O(2)	C(2)	C(3)	C(10)	-0,6(4)
O(1)	C(2)	C(3)	C(10)	120,7(3)
C(1)	C(2)	C(3)	C(10)	-123,9(3)
C(10)	C(3)	C(4)	N	-120,9(3)
C(2)	C(3)	C(4)	N	1,4(4)
C(10)	C(3)	C(4)	C(5)	61,2(5)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	-176,5(4)
Ν	C(4)	C(5)	C(6)	132,8(5)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-49,5(7)
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-59,3(8)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	97,2(8)
C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	-59,0(9)
C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	70,1(6)
C(8)	C(9)	C(10)	C(3)	-107,3(4)
C(4)	C(3)	C(10)	C(9)	40,7(4)
C(2)	C(3)	C(10)	C(9)	-74,2(4)
C(5)	C(4)	Ν	O(1)	178,1(3)
C(3)	C(4)	N	O(1)	0,2(4)
C(4)	N	O(1)	C(2)	-1,8(4)
O(2)	C(2)	O(1)	N	126,9(3)
C(3)	C(2)	O(1)	N	2,6(3)
C(1)	C(2)	O(1)	N	-117,6(3)

Tabela 59- Ângulos de torção (°) do composto OCISOX, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Tabela 60- Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x $Å^2$) para átomos não hidrogênios do composto 4D, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	Z	U(eq)
C(1)	743(6)	13996(6)	8891(2)	33(1)
C(2)	-536(6)	13084(5)	8435(2)	28(1)
C(3)	-1478(6)	11889(5)	8850(2)	29(1)
C(4)	-670(6)	10530(5)	8548(2)	31(1)
C(5)	-873(7)	8984(6)	8797(3)	40(1)
C(6)	-2700(8)	8442(7)	8914(3)	48(1)
C(7)	-3832(9)	8526(8)	8272(4)	56(2)
C(8)	-5071(8)	9828(8)	8220(3)	55(2)
C(9)	-4302(7)	11379(7)	8179(3)	44(1)
C(10)	-3454(7)	11965(6)	8821(3)	6(1)
Br	388(1)	8920(1)	9667(1)	78(1)
CI(1)	-487(2)	14901(2)	9523(1)	47(1)
CI(2)	1863(2)	15340(2)	8406(1)	58(1)
CI(3)	2262(2)	12816(2)	9279(1)	44(1)
Ν	354(6)	10774(5)	8053(2)	35(1)
O(1)	498(5)	12321(4)	7941(2)	36(1)
O(2)	-1672(5)	14035(5)	8115(2)	41(1)

Tabela	61-	Coorder	nadas	das	posições	atômicas	(x10 ⁻⁴)	fracionárias	е	parâmetros
térmico	os is	otrópicos	s (10 ⁻³	x Å ²) para áto	mos de hic	drogêni	o do compos	to 4	4D, com os
respec	tivos	desvios	padrã	o en	tre parênte	eses.				

Átomo	x	У	Z	U(iso)
H(3)	-1111	11969	9323	35
H(5)	-299	8314	8478	47
H(6A)	-3232	9032	9266	57
H(6B)	-2660	7425	9069	57
H(7A)	-3068	8550	7883	67
H(7B)	-4506	7623	8243	67
H(8A)	-5833	9797	8610	66
H(8B)	-5788	9679	7824	66
H(9A)	-5216	12058	8049	52
H(9B)	-3442	11388	7821	52
H(10A)	-3913	11413	9201	43
H(10B)	-3799	12988	8880	43
H(2)	-1310(100)	14350(80)	7790(40)	61

Tabela 62- Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos $(10^{-3} \times \text{\AA}^2)$ dos átomos, sem os hidrogênios, da estrutura 4D com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U ₁₁	U 22	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	34(3)	35(2)	30(2)	2(2)	4(2)	1(2)
C(2)	26(2)	36(2)	22(2)	2(2)	1(2)	4(2)
C(3)	27(2)	38(2)	22(2)	4(2)	3(2)	4(2)
C(4)	27(2)	37(2)	29(2)	-3(2)	-4(2)	4(2)
C(5)	36(3)	40(3)	43(3)	0(2)	-8(2)	2(2)
C(6)	47(3)	45(3)	51(3)	8(3)	-1(3)	-3(3)
C(7)	42(3)	66(4)	59(4)	-14(3)	-7(3)	-11(3)
C(8)	30(3)	83(4)	54(3)	-5(3)	-10(2)	-5(3)
C(9)	26(3)	70(4)	34(3)	4(3)	-3(2)	14(2)
C(10)	27(2)	43(3)	36(3)	5(2)	9(2)	5(2)
Br	107(1)	50(1)	76(1)	17(1)	-51(1)	-3(1)
CI(1)	63(1)	42(1)	35(1)	-7(1)	3(1)	14(1)
CI(2)	66(1)	62(1)	44(1)	8(1)	1(1)	-25(1)
CI(3)	35(1)	57(1)	41(1)	-5(1)	-9(1)	10(1)

	Continuação da Tabela 62						
Ν	27(2)	46(2)	31(2)	-8(2)	-2(2)	4(2)	
O(1)	39(2)	45(2)	25(2)	-4(1)	9(2)	-2(2)	
O(2)	37(2)	51(2)	33(2)	16(2)	-2(2)	3(2)	

Tabela	63-	Distâncias	interatômicas	(Å)	para	ο	composto	4D	com	os	respectivos
desvios	s pac	drão entre p	arênteses.								

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
C(1)	C(2)	1,571(7)
C(1)	CI(3)	1,762(5)
C(1)	CI(1)	1,771(5)
C(1)	CI(2)	1,774(5)
C(2)	O(2)	1,382(6)
C(2)	O(1)	1,439(6)
C(2)	C(3)	1,542(6)
C(3)	C(4)	1,502(7)
C(3)	C(10)	1,527(7)
C(4)	Ν	1,278(6)
C(4)	C(5)	1,490(8)
C(5)	C(6)	1,511(8)
C(5)	Br	1,981(5)
C(6)	C(7)	1,544(9)
C(7)	C(8)	1,520(10)
C(8)	C(9)	1,526(9)
C(9)	C(10)	1,526(8)
Ν	O(1)	1,421(6)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
C(2)	C(1)	CI(3)	110,6(3)
C(2)	C(1)	CI(1)	108,2(3)
CI(3)	C(1)	CI(1)	109,1(2)
C(2)	C(1)	CI(2)	110,7(3)
CI(3)	C(1)	CI(2)	109,1(3)
CI(1)	C(1)	CI(2)	109,1(3)
O(2)	C(2)	O(1)	109,8(4)
O(2)	C(2)	C(3)	112,5(4)
O(1)	C(2)	C(3)	106,7(4)
O(2)	C(2)	C(1)	109,6(4)
O(1)	C(2)	C(1)	107,1(4)
C(3)	C(2)	C(1)	110,9(4)
C(4)	C(3)	C(10)	115,8(4)
C(4)	C(3)	C(2)	99,5(4)
C(10)	C(3)	C(2)	114,8(4)
N	C(4)	C(5)	118,7(5)
N	C(4)	C(3)	114,9(4)
C(5)	C(4)	C(3)	126,3(4)
C(4)	C(5)	C(6)	116,9(5)
C(4)	C(5)	Br	105,3(3)
C(6)	C(5)	Br	108,4(4)
C(5)	C(6)	C(7)	112,7(5)
C(8)	C(7)	C(6)	116,7(5)
C(7)	C(8)	C(9)	118,1(5)
C(8)	C(9)	C(10)	116,1(5)
C(9)	C(10)	C(3)	116,3(4)
C(4)	N	O(1)	109,8(4)
N	O(1)	C(2)	108,8(3)

Tabela 64- Ângulos de ligação (°) do composto 4D, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
CI(3)	C(1)	C(2)	O(2)	-177.7(3)
CI(1)	C(1)	C(2)	O(2)	62.8(4)
CI(2)	C(1)	C(2)	O(2)	-56.7(5)
CI(3)	C(1)	C(2)	O(1)	-58.6(4)
CI(1)	C(1)	C(2)	O(1)	-178.1(3)
CI(2)	C(1)	C(2)	O(1)	62.4(4)
CI(3)	C(1)	C(2)	C(3)	57.5(4)
CI(1)	C(1)	C(2)	C(3)	-62.0(4)
CI(2)	C(1)	C(2)	C(3)	178.6(3)
O(2)	C(2)	C(3)	C(4)	125.3(4)
O(1)	C(2)	C(3)	C(4)	4.8(5)
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	-111.6(4)
O(2)	C(2)	C(3)	C(10)	1.0(6)
O(1)	C(2)	C(3)	C(10)	-119.6(4)
C(1)	C(2)	C(3)	C(10)	124.1(5)
C(10)	C(3)	C(4)	N	119.1(5)
C(2)	C(3)	C(4)	N	-4.5(5)
C(10)	C(3)	C(4)	C(5)	-64.8(6)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	171.6(5)
Ν	C(4)	C(5)	C(6)	-133.0(5)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	51.1(7)
Ν	C(4)	C(5)	Br	106.7(5)
C(3)	C(4)	C(5)	Br	-69.3(6)
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	58.2(7)
Br	C(5)	C(6)	C(7)	176.9(4)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	-100.6(7)
C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	64.3(8)
C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	-70.5(7)
C(8)	C(9)	C(10)	C(3)	100.7(6)
C(4)	C(3)	C(10)	C(9)	-38.4(6)
C(2)	C(3)	C(10)	C(9)	76.8(6)
C(5)	C(4)	Ν	O(1)	-174.0(4)
C(3)	C(4)	Ν	O(1)	2.3(6)
C(4)	N	O(1)	C(2)	1.2(5)
O(2)	C(2)	O(1)	N	-126.2(4)
C(3)	C(2)	O(1)	N	-4.0(5)

Tabela 65- Ângulos de torção (°) do composto 4D, com os respectivos desvios padrão.

Continuação da Tabela 65						
C(1)	C(2)	O(1)	N	114.9(4)		
Fonte: Autor (2015).						

Tabela 66- Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos não hidrogênios do composto B07, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	Z	U(eq)
C(1)	8468(3)	9127(2)	8426(6)	65(1)
C(2)	7025(3)	9132(2)	7715(4)	51(1)
C(3)	6380(3)	8739(1)	5868(4)	49(1)
C(4)	5050(2)	8949(1)	6022(4)	45(1)
C(5)	3850(3)	8752(1)	4670(4)	48(1)
C(6)	2497(3)	8982(2)	5207(5)	59(1)
C(7)	1628(4)	8665(2)	3340(7)	80(1)
C(8)	2229(4)	8249(2)	1765(6)	79(1)
C(9)	6988(4)	8209(2)	4151(6)	70(1)
F(1)	9218(2)	9421(2)	6790(4)	92(1)
F(2)	8926(2)	8411(1)	8864(5)	99(1)
F(3)	8740(2)	9547(2)	10305(4)	96(1)
N(1)	5005(2)	9430(1)	7849(4)	50(1)
N(2)	6202(2)	9552(1)	8933(4)	54(1)
S	3887(1)	8191(1)	2241(1)	77(1)

Fonte: Autor (2015).

Tabela 67- Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x $Å^2$) para átomos de hidrogênio do composto B07.

Átomo	x	У	Z	U(iso)
H(6)	2242	9269	6469	70
H(7)	713	8749	3263	95
H(8)	1775	8013	520	95
H(9A)	7931	8176	4478	105
H(9B)	6820	8415	2631	105
H(9C)	6601	7699	4246	105
H(1)	4353	9613	8405	74

Tabela 68- Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos $(10^{-3} \times \text{\AA}^2)$ dos átomos do composto B07, sem os hidrogênios, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U ₁₁	U 22	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	50(1)	63(2)	81(2)	0(1)	10(1)	-7(1)
C(2)	50(1)	46(1)	56(1)	2(1)	8(1)	-3(1)
C(3)	56(1)	43(1)	49(1)	2(1)	10(1)	4(1)
C(4)	56(1)	38(1)	43(1)	-1(1)	5(1)	2(1)
C(5)	60(1)	42(1)	42(1)	-1(1)	0(1)	3(1)
C(6)	55(1)	56(1)	62(2)	-6(1)	-22(1)	4(1)
C(7)	67(2)	82(2)	88(2)	-3(2)	-21(2)	5(2)
C(8)	96(3)	77(2)	62(2)	-5(2)	-20(2)	-8(2)
C(9)	75(2)	72(2)	65(2)	-13(1)	16(2)	17(2)
F(1)	62(1)	101(2)	116(2)	13(1)	31(1)	-9(1)
F(2)	62(1)	75(1)	158(2)	20(1)	-15(1)	6(1)
F(3)	62(1)	123(2)	102(2)	-27(1)	-8(1)	-19(1)
N(1)	49(1)	51(1)	49(1)	-10(1)	5(1)	1(1)
N(2)	51(1)	55(1)	56(1)	-10(1)	2(1)	-5(1)
S	92(1)	79(1)	59(1)	-17(1)	0(1)	-4(1)

Fonte: Autor (2015).

Tabela 69- Distâncias interatômicas (Å) do composto B07, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
C(1)	F(3)	1,326(4)
C(1)	F(2)	1,330(4)
C(1)	F(1)	1,340(4)
C(1)	C(2)	1,489(4)
C(2)	N(2)	1,327(3)
C(2)	C(3)	1,401(4)
C(3)	C(4)	1,391(3)
C(3)	C(9)	1,501(4)
C(4)	N(1)	1,348(3)
C(4)	C(5)	1,449(3)
C(5)	C(6)	1,464(4)
C(5)	S	1,712(2)

Continuação da Tabela 69					
C(6)	C(7)	1,466(4)			
C(7)	C(8)	1,329(6)			
C(8)	S	1,680(4)			
N(1)	N(2)	1,348(3)			

Tabela 70- Ângulos de ligação (°) do composto B07, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
F(3)	C(1)	F(2)	106,6(3)
F(3)	C(1)	F(1)	106,4(3)
F(2)	C(1)	F(1)	106,3(3)
F(3)	C(1)	C(2)	112,7(3)
F(2)	C(1)	C(2)	112,4(2)
F(1)	C(1)	C(2)	111,9(3)
N(2)	C(2)	C(3)	113,1(2)
N(2)	C(2)	C(1)	118,6(2)
C(3)	C(2)	C(1)	128,3(2)
C(4)	C(3)	C(2)	103,8(2)
C(4)	C(3)	C(9)	128,4(3)
C(2)	C(3)	C(9)	127,8(3)
N(1)	C(4)	C(3)	106,1(2)
N(1)	C(4)	C(5)	120,8(2)
C(3)	C(4)	C(5)	133,1(2)
C(4)	C(5)	C(6)	125,4(2)
C(4)	C(5)	S	121,97(19)
C(6)	C(5)	S	112,60(18)
C(5)	C(6)	C(7)	105,6(3)
C(8)	C(7)	C(6)	115,9(3)
C(7)	C(8)	S	113,4(3)
C(4)	N(1)	N(2)	113,6(2)
C(2)	N(2)	N(1)	103,4(2)
C(8)	S	C(5)	92,46(16)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
F(3)	C(1)	C(2)	N(2)	1,8(4)
F(2)	C(1)	C(2)	N(2)	122,3(3)
F(1)	C(1)	C(2)	N(2)	-118,1(3)
F(3)	C(1)	C(2)	C(3)	-178,1(3)
F(2)	C(1)	C(2)	C(3)	-57,6(4)
F(1)	C(1)	C(2)	C(3)	62,0(4)
N(2)	C(2)	C(3)	C(4)	-0,1(3)
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	179,8(3)
N(2)	C(2)	C(3)	C(9)	-179,4(3)
C(1)	C(2)	C(3)	C(9)	0,5(5)
C(2)	C(3)	C(4)	N(1)	0,3(3)
C(9)	C(3)	C(4)	N(1)	179,7(3)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	-179,8(3)
C(9)	C(3)	C(4)	C(5)	-0,5(5)
N(1)	C(4)	C(5)	C(6)	-5,5(4)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	174,7(3)
N(1)	C(4)	C(5)	S	175,97(18)
C(3)	C(4)	C(5)	S	-3,9(4)
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	178,8(3)
S	C(5)	C(6)	C(7)	-2,5(3)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	2,3(4)
C(6)	C(7)	C(8)	S	-1,1(5)
C(3)	C(4)	N(1)	N(2)	-0,4(3)
C(5)	C(4)	N(1)	N(2)	179,7(2)
C(3)	C(2)	N(2)	N(1)	-0,2(3)
C(1)	C(2)	N(2)	N(1)	179,9(2)
C(4)	N(1)	N(2)	C(2)	0,4(3)
C(7)	C(8)	S	C(5)	-0,4(3)
C(4)	C(5)	S	C(8)	-179,5(2)
C(6)	C(5)	S	C(8)	1,8(2)

Tabela 71- Ângulos de torção (°) do composto B07, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	z	U(eq)
S	1,44899(7)	0,08488(3)	0,62144(7)	0,0584(2)
F1	1,0600(2)	0,21559(7)	0,25881(17)	0,0793(5)
F2	1,1133(2)	0,27607(6)	0,4619(2)	0,0839(6)
F3	1,34572(18)	0,21524(6)	0,46348(17)	0,0669(5)
01	0,13451(19)	0,11341(7)	0,0240(2)	0,0641(5)
O2	0,1734(2)	0,02789(8)	-0,0922(2)	0,0804(6)
O3	1,1591(2)	0,17636(7)	0,67408(17)	0,0619(5)
N1	0,8698(2)	0,09354(7)	0,32071(19)	0,0440(5)
N2	1,0636(2)	0,11147(7)	0,43414(19)	0,0449(5)
N3	1,1782(2)	0,02048(7)	0,3832(2)	0,0585(6)
C1	1,1480(3)	0,21943(9)	0,4222(3)	0,0526(6)
C2	1,0599(3)	0,17254(8)	0,5036(2)	0,0442(5)
C3	0,8312(3)	0,18347(9)	0,4478(3)	0,0527(7)
C4	0,7420(3)	0,13308(8)	0,3259(2)	0,0421(5)
C5	0,5215(3)	0,12841(9)	0,2232(2)	0,0461(6)
C6	0,4654(3)	0,07463(10)	0,1075(3)	0,0544(7)
C7	0,2439(3)	0,06873(9)	0,0019(3)	0,0477(6)
C8	-0,0803(3)	0,11132(13)	-0,0748(3)	0,0742(9)
C9	1,2180(3)	0,07126(8)	0,4710(2)	0,0445(5)

Tabela 72- Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x $Å^2$) para átomos não hidrogênios do composto 13B, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	z	U(iso)
H3	1,28972	0,15964	0,70560	0,0928
H3A	0,78941	0,18038	0,53957	0,0633
H3B	0,79264	0,22313	0,39640	0,0633
H5A	0,47761	0,16549	0,15922	0,0553
H5B	0,44890	0,12542	0,29536	0,0553
H6A	0,53894	0,07766	0,03612	0,0653
H6B	0,50981	0,03768	0,17199	0,0653
H8A	-0,14494	0,14587	-0,04943	0,1113
H8B	-0,13608	0,07449	-0,05128	0,1113
H8C	-0,10263	0,11220	-0,18940	0,1113
H31	1,27970	-0,00766	0,40447	0,0877
H32	1,05390	0,01584	0,30477	0,0877

Tabela 73- Coordenadas das posições atômicas (x10⁻⁴) fracionárias e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x Å²) para átomos de hidrogênio do composto 13B.

Tabela 74- Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos $(10^{-3} \times \text{\AA}^2)$ dos átomos do composto 13B, sem os hidrogênios, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U ₁₁	U 22	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
S	0,0362(3)	0,0628(3)	0,0561(3)	-0,0015(2)	-0,0037(2)	0,0046(2)
F1	0,0885(10)	0,0823(10)	0,0556(8)	0,0121(7)	0,0159(7)	-0,0090(8)
F2	0,0804(10)	0,0426(7)	0,1346(14)	-0,0157(8)	0,0486(9)	-0,0051(6)
F3	0,0506(7)	0,0634(8)	0,0875(9)	-0,0043(7)	0,0278(7)	-0,0064(6)
01	0,0329(7)	0,0678(9)	0,0738(10)	-0,0219(8)	0,0016(6)	0,0090(6)
02	0,0436(8)	0,0760(11)	0,1024(13)	-0,0439(10)	0,0079(8)	-0,0030(7)
O3	0,0530(8)	0,0840(11)	0,0407(8)	-0,0130(7)	0,0098(6)	-0,0006(7)
N1	0,0307(7)	0,0426(8)	0,0486(9)	-0,0032(7)	0,0045(6)	-0,0014(6)
N2	0,0310(7)	0,0420(8)	0,0488(9)	-0,0060(7)	0,0016(6)	-0,0009(6)
N3	0,0372(8)	0,0459(9)	0,0730(12)	-0,0094(8)	0,0007(8)	0,0066(7)
C1	0,0488(11)	0,0447(10)	0,0595(12)	-0,0077(9)	0,0160(9)	-0,0017(8)
C2	0,0376(9)	0,0466(10)	0,0411(9)	-0,0085(8)	0,0075(7)	-0,0008(7)
C3	0,0395(10)	0,0544(12)	0,0585(12)	-0,0126(9)	0,0130(9)	0,0005(8)
C4	0,0350(8)	0,0416(9)	0,0448(10)	-0,0009(7)	0,0105(7)	-0,0002(7)
C5	0,0324(8)	0,0479(10)	0,0529(11)	-0,0047(8)	0,0113(8)	0,0005(7)

Continuação da Tabela 74									
C6	0,0319(9)	0,0554(12)	0,0660(13)	-0,0145(10)	0,0084(9)	0,0030(8)			
C7	0,0346(9)	0,0494(10)	0,0539(11)	-0,0064(9)	0,0118(8)	0,0001(8)			
C8	0,0318(10)	0,0865(17)	0,0856(17)	-0,0132(14)	0,0027(10)	0,0089(10)			
C9	0,0346(8)	0,0438(10)	0,0473(10)	0,0038(8)	0,0077(7)	0,0008(7)			

Tabela 75- Distâncias interatômicas (Å) do composto 13B, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
S	C9	1,696(2)
F1	C1	1,331(3)
F2	C1	1,341(2)
F3	C1	1,323(3)
01	C7	1,318(3)
01	C8	1,445(3)
02	C7	1,191(3)
O3	C2	1,392(2)
O3	H3	0,9400
N1	N2	1,415(2)
N1	C4	1,277(3)
N2	C2	1,478(2)
N2	C9	1,353(3)
N3	C9	1,323(2)
C1	C2	1,527(3)
C2	C3	1,537(3)
C3	C4	1,500(3)
C4	C5	1,488(3)
C5	C6	1,508(3)
C6	C7	1,501(3)

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
C7	01	C8	116,38(19)
N2	N1	C4	107,88(15)
N1	N2	C2	111,91(14)
N1	N2	C9	118,34(15)
C2	N2	C9	129,62(16)
F 1	C1	F2	106,49(18)
F 1	C1	F3	107,24(19)
F 1	C1	C2	111,03(17)
F2	C1	F3	106,36(18)
F2	C1	C2	110,36(19)
F3	C1	C2	114,91(18)
O3	C2	C1	109,71(17)
O3	C2	C3	111,51(17)
O3	C2	N2	114,71(15)
C1	C2	C3	109,37(16)
N2	C2	C1	109,73(16)
N2	C2	C3	101,49(15)
C2	C3	C4	102,53(17)
N1	C4	C5	122,65(16)
C3	C4	C5	122,75(18)
N1	C4	C3	114,57(18)
C4	C5	C6	113,85(18)
C5	C6	C7	115,13(19)
01	C7	O2	123,2(2)
01	C7	C6	113,07(19)
02	C7	C6	123,7(2)
S	C9	N3	121,83(16)
N2	C9	N3	116,10(17)
S	C9	N2	122,07(13)

Tabela 76- Ângulos de ligação (°) do composto 13B, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C8	01	C7	C6	179,33(19)
C8	01	C7	O2	-0,8(3)
N2	N1	C4	C5	-179,37(16)
C4	N1	N2	C2	-7,5(2)
C4	N1	N2	C9	168,75(16)
N2	N1	C4	C3	-1,3(2)
C2	N2	C9	S	2,8(3)
C9	N2	C2	C3	-163,44(19)
N1	N2	C2	C1	-103,40(18)
C9	N2	C2	O3	-43,1(3)
N1	N2	C2	C3	12,22(19)
N1	N2	C9	S	-172,67(13)
N1	N2	C2	O3	132,58(17)
C2	N2	C9	N3	-177,49(17)
N1	N2	C9	N3	7,1(2)
C9	N2	C2	C1	80,9(2)
F2	C1	C2	O3	-64,0(2)
F3	C1	C2	C3	178,83(17)
F1	C1	C2	O3	178,15(17)
F2	C1	C2	N2	169,10(17)
F3	C1	C2	N2	-70,7(2)
F2	C1	C2	C3	58,6(2)
F1	C1	C2	N2	51,3(2)
F3	C1	C2	O3	56,2(2)
F1	C1	C2	C3	-59,3(2)
N2	C2	C3	C4	-11,66(18)
O3	C2	C3	C4	-134,25(16)
C1	C2	C3	C4	104,23(17)
C2	C3	C4	N1	8,8(2)
C2	C3	C4	C5	-173,14(16)
C3	C4	C5	C6	179,26(18)
N1	C4	C5	C6	-2,8(3)
C4	C5	C6	C7	-179,89(18)
C5	C6	C7	01	2,3(3)
C5	C6	C7	02	-177,6(2)

Tabela 77- Ângulos de torção (°) do composto 13B, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Tabela 78- Coordenadas fracionárias das posições atômicas (x10⁻⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (10⁻³ x \AA^2) para átomos não hidrogênios do composto C90, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x	У	Z	U(eq)
S	-0,04704(9)	0,76375(9)	-0,01854(3)	0,0658(2)
F1	0,54814(18)	0,91228(17)	0,27928(5)	0,0568(4)
F2	0,5874(2)	0,64440(17)	0,25755(6)	0,0680(5)
F3	0,72303(18)	0,8405(2)	0,20206(6)	0,0660(5)
01	0,20334(19)	0,74003(18)	0,22591(6)	0,0454(4)
02	0,3210(2)	0,98462(16)	0,17570(5)	0,0446(4)
O3	0,0119(2)	0,7017(2)	0,11466(7)	0,0610(5)
C1	0,5562(3)	0,8008(3)	0,23243(8)	0,0433(6)
C2	0,3580(3)	0,8103(2)	0,19059(8)	0,0364(5)
C3	0,3809(3)	0,7170(3)	0,12878(8)	0,0402(5)
C4	0,1769(3)	0,7285(2)	0,09084(8)	0,0407(5)
C5	0,1824(3)	0,7639(2)	0,02532(8)	0,0427(6)
C6	0,3465(3)	0,8050(3)	-0,01002(9)	0,0495(6)
C7	0,2831(5)	0,8376(3)	-0,07184(10)	0,0686(9)
C8	0,0762(5)	0,8204(4)	-0,08219(10)	0,0751(10)
C9	0,4411(4)	0,5241(3)	0,13417(11)	0,0657(8)

Tabela	79-	Coordenadas	das	posições	atômicas	(x10 ⁻⁴)	fracionárias	е	parâmetros
térmico	os is	otrópicos (10 ⁻³	x Ų)	para átom	os de hidro	ogênio	do composto	C	90.

Átomo	x	У	Z	U(iso)	
H1	0,09201	0,72502	0,19689	0,0680	
H2	0,29800	1,05686	0,21025	0,0669	
H3	0,48769	0,77727	0,10648	0,0482	
H6	0,48368	0,81058	0,00520	0,0593	
H7	0,37350	0,86750	-0,10202	0,0824	
H8	0,00838	0,83794	-0,12039	0,0903	
H9A	0,57017	0,51325	0,15782	0,0985	
H9B	0,33479	0,46179	0,15419	0,0985	
H9C	0,45595	0,47673	0,09386	0,0985	

Tabela 80- Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos $(10^{-3} \times \text{\AA}^2)$ dos átomos do composto C90, sem os hidrogênios, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	U ₁₁	U 22	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
S	0,0602(3)	0,0841(5)	0,0511(3)	-0,0093(3)	-0,0160(3)	0,0101(3)
F1	0,0581(7)	0,0667(8)	0,0442(6)	-0,0159(5)	-0,0106(5)	0,0082(6)
F2	0,0747(9)	0,0575(8)	0,0689(8)	0,0063(6)	-0,0232(7)	0,0199(7)
F3	0,0381(6)	0,0966(10)	0,0633(8)	-0,0164(7)	0,0020(5)	-0,0071(6)
01	0,0404(7)	0,0591(9)	0,0368(6)	0,0062(6)	0,0043(5)	-0,0037(6)
O2	0,0578(8)	0,0384(7)	0,0375(6)	0,0009(5)	0,0007(5)	0,0089(6)
O3	0,0405(7)	0,0971(12)	0,0455(8)	-0,0018(8)	0,0019(6)	-0,0096(8)
C1	0,0394(9)	0,0486(11)	0,0415(9)	-0,0047(8)	-0,0013(7)	0,0046(8)
C2	0,0366(8)	0,0373(9)	0,0349(8)	0,0023(7)	-0,0005(7)	0,0015(7)
C3	0,0363(8)	0,0471(10)	0,0371(9)	-0,0057(7)	0,0007(7)	0,0015(7)
C4	0,0394(9)	0,0449(10)	0,0376(9)	-0,0061(7)	-0,0007(7)	0,0009(8)
C5	0,0470(10)	0,0415(10)	0,0391(9)	-0,0060(7)	-0,0023(7)	0,0062(8)
C6	0,0551(11)	0,0522(12)	0,0415(10)	-0,0025(8)	0,0069(8)	0,0075(9)
C7	0,100(2)	0,0640(15)	0,0432(11)	0,0047(10)	0,0163(12)	0,0182(14)
C8	0,108(2)	0,0764(18)	0,0394(11)	-0,0052(11)	-0,0120(12)	0,0274(15)
C9	0,0729(14)	0,0559(13)	0,0665(14)	-0,0195(11)	-0,0137(11)	0,0204(11)

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
S	C5	1,720(2)
S	C8	1,691(3)
F1	C1	1,337(2)
F2	C1	1,334(3)
F3	C1	1,328(2)
01	C2	1,400(2)
O2	C2	1,398(2)
O3	C4	1,226(2)
C1	C2	1,534(3)
C2	C3	1,540(3)
C3	C9	1,538(3)
C3	C4	1,520(3)
C4	C5	1,455(2)
C5	C6	1,378(3)
C6	C7	1,410(3)
C7	C8	1,349(5)

Tabela 81- Distâncias interatômicas (Å) do composto C90, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo
C5	S	C8	91,58(12)
C2	O2	H2	114,00
F 1	C1	F3	107,28(17)
F 1	C1	F2	106,11(14)
F2	C1	C2	112,99(17)
F3	C1	C2	111,45(15)
F1	C1	C2	111,05(16)
F2	C1	F3	107,65(17)
01	C2	C3	113,80(15)
01	C2	O2	112,35(15)
01	C2	C1	104,55(14)
C1	C2	C3	112,51(15)
02	C2	C3	105,53(14)
O2	C2	C1	108,11(15)
C2	C3	C9	114,76(16)
C2	C3	C4	109,19(16)
C4	C3	C9	107,82(17)
O3	C4	C5	120,82(17)
O3	C4	C3	120,45(16)
C3	C4	C5	118,67(16)
S	C5	C6	110,74(14)
C4	C5	C6	130,49(18)
S	C5	C4	118,74(14)
C5	C6	C7	112,4(2)
C6	C7	C8	112,2(2)
S	C8	C7	113,05(18)

Tabela 82- Ângulos de ligação (°) do composto C90, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo
C5	S	C8	C7	0,6(2)
C8	S	C5	C4	177,40(16)
C8	S	C5	C6	-0,75(17)
F1	C1	C2	02	50,6(2)
F1	C1	C2	C3	166,68(15)
F3	C1	C2	01	171,11(16)
F2	C1	C2	02	169,64(14)
F3	C1	C2	02	-69,0(2)
F2	C1	C2	C3	-74,23(19)
F1	C1	C2	01	-69,34(18)
F3	C1	C2	C3	47,1(2)
F2	C1	C2	01	49,75(19)
02	C2	C3	C4	-63,73(19)
01	C2	C3	C9	-61,2(2)
01	C2	C3	C4	59,9(2)
C1	C2	C3	C9	57,5(2)
C1	C2	C3	C4	178,60(15)
O2	C2	C3	C9	175,12(17)
C9	C3	C4	O3	81,0(2)
C9	C3	C4	C5	-96,19(19)
C2	C3	C4	O3	-44,3(2)
C2	C3	C4	C5	138,52(15)
C3	C4	C5	C6	-6,2(3)
C3	C4	C5	S	176,06(14)
O3	C4	C5	C6	176,61(19)
O3	C4	C5	S	-1,1(2)
S	C5	C6	C7	0,7(2)

Tabela 83- Ângulos de torção (°) do composto C90, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Anexo A - Cristalografia

01 Fundamentação Teórica

Aspectos mais detalhados dos conceitos cristalográficos serão considerados neste anexo que inicia destacando alguns dados estruturais de suma importância para um estudo químico-farmacológico.

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

A atividade bacteriostática das 9-aminoacridinas está diretamente relacionada com uma superfície plana mínima de cerca de 38 Å² (figura 64).

Figura 64- Molécula da 9 – aminoacridina.



Fonte: Autor (2015).

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

A ação antiadrenérgica das β -halsalquilaminas (figura 65) depende, igualmente, da coplanaridade dos substituintes do anel. Assim, compostos tais como os derivados do fluoreno, em que X é metila ou metoxila – que ficam no mesmo plano do anel – têm atividade, ao passo que aqueles em que X é etila, isopropila ou t-butila – que estão fora do plano do anel são inativos (GRAHAM, 1962).

Figura 65- Representação da β–halsalquilaminas.



Fonte: Autor (2015).

A distribuição da carga eletrônica influencia a disposição espacial das moléculas dos fármacos. No caso de ser ela constituída por grupos apolares, essa conformação é muito variável. Se, entretanto, alguns átomos da molécula apresentarem cargas, as forças eletrostáticas atuarão no sentido de aproximar ou afastar tais átomos. Nos compostos de metônio (figura 66) as cargas positivas nos dois nitrogênios quaternários tendem a separá-los e estender a cadeia alquílica ao máximo.

Figura 66- Representação do metônio.



Fonte: Autor (2015).

A afirmação a seguir, encontrada no livro de Korolkovas, resume tudo o que foi dito:

Em última análise, pode-se visualizar as interações fármaco-receptor como a interação de entidades moleculares tridimensionalmente definidas. Henry G. Mautner

Existem na literatura um grande número de trabalhos destacando a estrutura ou dados obtidos a partir das mesmas que desempenham um papel fundamental no binômio estrutura-atividade. Os exemplos mostrados anteriormente já destaca a grande importância apresentada pela estrutura molecular no planejamento de um determinado fármaco. As estruturas mostradas neste trabalho foram obtidas através do uso da técnica de difração de raios X por amostras monocristalinas e, por essa razão, conceitos abrangentes de raios X e suas propriedades, cristais e a interação deste tipo de substância com a radiação anteriormente mencionada serão abordados neste apêndice.

0.2 CRISTAIS

A primeira noção de cristal remonta da concepção dos filósofos naturalistas ao observarem um material (semelhante ao mostrado na figura seguinte) vítreo transparente localizado nos topos das montanhas.

Figura 67- Cristal de quartzo.



Fonte: < https://hugolapa.wordpress.com/tag/cristal-de-quartzo/>. Acesso em 23/04/16.

Imaginaram que aquela seria a forma permanente do gelo, mantido assim, pelo frio intenso dos cumes montanhosos. Cristal, do grego Krystallos, significa gelo transparente. E a idéia de que tudo que era transparente passou a ser associada com o termo cristal. Por essa razão, a lente transparente do olho é denominada de cristalino e a bola usada para que previsões sejam feitas sobre o futuro é denominada bola de cristal. Águas não turva e bem transparente também são denominadas águas cristalinas.

Posteriormente, os mesmos filósofos observaram que determinadas rochas apresentavam, externamente, com faces limitadas e bem delineadas. Para esse tipo de material, encontrado dessa forma na natureza, passou a ser associado o termo cristal. Um sólido que assim apresentasse como resultado da intervenção humana, não poderia ser classificado como cristal.

Fonte: <https://scientificusblogpt.wordpress.com/tag/cristalografia/>. Acessado em 23/04/2016.

Realmente, a forma externa caracterizada por faces planas e bem limitada desperta curiosidade em qualquer espectador. Quem não fica fascinado diante de cristais de neve?

Figura 69- Cristais de neve.



Fonte:< http://superonlinerpg.forumeiros.com/t3-tecnicas-especiais-do-tipo-gelo>. Acesso em 09/07/2015.

Figura 68- Sólido natural com faces planas.

Observando a figura 69, fica óbvia a seguinte indagação: a regularidade e beleza externa não seria consequência ou reflexo da organização interna? Essa dúvida perdurou por um longo tempo e só foi resolvida com a realização da experiência de Laue em 1912. Após tal experiência, cristal passou a ser definido como todo sólido que apresentasse um arranjo interno ordenado, como já ilustrado no capítulo 02, pouco importando se o mesmo sólido fosse transparente ou fossem limitadas por faces planas e bem definidas.

Esse novo conceito de cristal está vinculado a uma parte experimental. Dessa forma, de posse de um conjunto de amostras (figura 70a), as que apresentassem um padrão interno semelhante ao ilustrado na figura 70b seriam consideradas como sólidos cristalinos, enquanto as que apresentassem tal padrão semelhante ao mostrado na figura 70c seriam considerados sólidos amorfos.



Figura 70- a) amostra de cristais, b) sólidos cristalinos e c) sólidos amorfos.

Fontes: (a): http://www.forcasmisticas.com.br/poder-dos-cristais.php. acesso em 23/04/2016. (b) e (c): Autor, 2015.
A figura relacionada com o termo cristal (Figura 70 b) mostra claramente que periodicidade ou repetição é uma consequência do fato do mesmo apresentar uma ordem interna. De fato, o cristal pode ser visto como um conjunto de alguma unidade que se repete ao longo da amostra como um todo. Por essa razão, o cristal pode ser visto como uma rede tridimensional que, na cristalografia ou mineralogia, recebe o nome de retículo cristalino. Dentro deste retículo, a unidade que se repete é denominada de cela unitária. Os conceitos de retículo cristalino, bem como o de cela unitária, foram destacados no capítulo 04 (figura 6)

Com os exemplos mostrados na figura a seguir fica claro a importância do conceito de cela unitária para a Química como um todo.



Figura 71- Celas unitárias: a) cloreto de sódio e b) diamante.

Fonte: (Atkins, 2011).

Através da cela unitária do cloreto de sódio é possível observar o número de coordenação (seis) dos íons sódio e cloreto. Uma configuração bipiramidal plana também é observada em torno de cada íon mencionado. Já na cela unitária do diamante, fica clara a tetravalência do carbono, a base da Química Orgânica. O número de Avogadro (6,02 x 10²³) é outro dado de suma importância para a Química e que pode ser calculado a partir de dados de cela unitária. É comum observar em artigos publicados de cristalografia que a densidade medida para o cristal é da mesma ordem de grandeza que a densidade calculada para a cela unitária. Do ponto de vista estrutural, os conceitos aqui abordados (juntamente com os

mostrados no capítulo 04) sobre cristal são suficientes para o entendimento e realização do experimento de difração por amostra monocristalina. Uma outra ferramenta utilizada neste trabalho foi o raio X que será abordado a seguir.

0.3 ORIGEM E PROPRIEDADES DOS RAIOS X

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

Após a descoberta dos raios X os cientistas tinham bastantes dúvidas sobre a natureza dos mesmos. Alguns achavam que eles tinham natureza corpuscular e um outro grupo afirmava que tais raios seriam de natureza ondulatória. Por muito tempo as principais hipóteses (POINCARÉ, 1897) aventadas sobre a natureza desses raios eram:

- (a) Poderiam ser ondas eletromagnéticas transversais de pequeno comprimento de onda, semelhantes à radiação ultravioleta;
- (b) Poderiam ser ondas eletromagnéticas longitudinais;
- (c) Poderiam ser pulsos não periódicos de radiação eletromagnética;
- (d) Poderiam, enfim, ser de natureza corpuscular, formados por raios catódicos modificados.

Até início da segunda década do século 20 a possibilidade dos cristais apresentarem um arranjo interno ordenado não passava de uma hipótese. Em 1912, o físico alemão Max von Laue, teve a idéia de incidir raios X numa amostra cristalina. Ele imaginou que se os cristais fossem realmente internamente ordenados, então deveriam servir de grade de difração para a radiação misteriosa, caso ela realmente apresentasse características ondulatórias. O experimento consistiu basicamente na incidência de um feixe de raios X em um cristal de sulfato de cobre e o fenômeno de difração foi registrado em uma chapa fotográfica (PADILHA, 1997). O esquema do experimento de Laue está ilustrado na figura 72.





Fonte: adaptado de <http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_02.html>. Acesso em 23/04/2016.

O experimento de Laue causou um grande impacto na ciência da época, pois não só caracterizou os raios X bem como revelou a ordem interna que até então se suspeitava que os cristais devessem apresentar. A região ocupada pelos raios dentro do espectro eletromegnético foi destaca da na figura 8 do capítulo 4.

0.4 PRODUÇÃO DOS RAIOS X

Os raios X são produzidos quando elétrons provenientes de um catodo e providos de energia cinética bastante elevada são direcionados a uma placa metálica (anodo). A energia envolvida em tal choque é convertida na sua maior parte (em torno de 98%) em calor, ou seja, apenas uma pequena fração é transformada em raios X. Dessa forma, há a necessidade de uma fonte de refrigeração para dissipar todo esse calor. O ambiente onde ocorre a produção dos raios mencionados é denominado tubos de raios X.

Um tubo de raios X é constituído por um filamento (cátodo) e por um anticátodo e apresenta o mesmo funcionamento que o tubo de raios catódicos utilizados por Röntgen. De tal filamento são oriundos os elétrons envolvidos na produção de raios X. Os primeiros tubos continham um gás a uma pressão de

aproximadamente 10⁻⁴ mmHg e a ionização desse gás fornecia os elétrons já mencionados.

Os tubos de raios X atuais (figura 73) apresentam um vácuo permanente (10⁻⁶ mmHg). Os elétrons produzidos pelo filamento são acelerados na direção de um anticátodo através uma diferença de potencial de 20 a 100Kv. A potência máxima deste tubo de raios X é em media 2,0 kw, entretanto para os trabalhos de resolução estrutural utiliza-se uma potência de 1,6 kw a 1,8 kw para evitar o desgaste do tubo (AMIGO *et al*, 1981).





Fonte: (CULLITY, 2001).

Ao analisar os raios X produzidos da forma mencionada, observa-se um espectro denominado contínuo e, caso a voltagem ultrapasse um determinado valor, surge, acoplando a tal espectro, uma radiação denominada característica. Como eles são produzido é assunto do próximo tópico.

0.5 ESPECTRO CONTÍNUO E CARACTERÍSTICO DOS RAIOS X

A natureza dos raios X depende do metal alvo e da voltagem aplicada. Não se produzem raios X até que a voltagem atinja um valor mínimo que depende do material alvo. Neste ponto um espectro contínuo é gerado. Tal espectro resulta da perda da energia dos elétrons em sucessivos choques. Nos primeiros choques eles perdem uma quantidade de energia maior gerando raios X mais penetrantes, ou seja, com comprimentos de ondas menores. À medida que estes choques vão se sucedendo, a perda da energia vai diminuindo, trazendo como consequência a produção de raios X de maiores comprimentos de onda (figura 74).

Os átomos do anodo podem ficar num estado excitado quando o choque dos elétrons acelerados transfere uma quantidade energética suficiente para promover tal fato. Na tentativa de retornar ao estado de menor energia, elétrons do anodo decaem para um nível mais baixo e liberam uma energia correspondente à diferença de energia dos níveis envolvidos em tal fenômeno. Dessa forma, uma radiação com comprimento de onda bem definido é registrada conforme ilustrada na figura 74.

Figura 74- O espectro dos raios X com radiação contínua e característica.



Fonte: (CULLITY, 2001).

Esta radiação específica é mais intensa do que o espectro contínuo, e consiste em vários comprimentos de onda isolados que podem ser representados por picos K_{α} , K_{β} , L_{α} ... Em tal notação, a primeira letra indica em que nível ocorreu a vacância e a segunda letra indica de onde o elétron veio para tornar o átomo energeticamente mais estável. Uma vacância ocorrendo na camada K, permite que elétrons das camadas L, M... possam preenche-la. Como a probabilidade de tais elétrons serem oriundos da camada L é maior do que serem oriundos da camada M, então a radiação K_{β} é menos intensa que a K_{α} , embora seja mais energética. A figura 70 ilustra as transições eletrônicas da camada L para K produzindo radiação

 k_{α} , e aquelas da camada M para K produzindo radiação k_{β} , resume tudo o que foi dito.





Fonte: (CULLITY, 2001).

Nos experimentos de difração de raios X visando a determinação estrutural, utiliza-se, de uma maneira geral, a radiação gerada pelo pico K_{α} (Figura 68) (CULLITY, 2001). De posse do conceito de cristal e raios X, resta mostrar detalhas da interação de tal radiação com este tipo de material. Com mais detalhes, embora não seja uma abordagem tão profunda, isto será mostrado a seguir.

0.6 INTERAÇÃO DOS RAIOS X COM CRISTAIS

0.6.1 ESPALHAMENTO POR UM ÁTOMO

Quando a radiação X incide sobre uma amostra mono ou policristalina, os elétrons, por serem bem mais leves que o núcleo do átomo, iniciam um movimento de espalhar tal radiação. Em algumas direções as ondas espalhadas estarão em fase e em outras tais ondas estarão completamente fora de fases. No primeiro caso diz-se que ocorre uma interferência construtiva e, no segundo, destrutiva conforme ilustrado na figura 76.



Figura 76- a) interferência construtiva e b) destrutiva de ondas.

Fonte: (CULLITY, 2001).

Sendo os elétrons as unidades espalhadoras, cabe a seguinte indagação: se um elétron tem o seu poder de espalhamento identificado por **x**, uma átomo com **Z** elétrons espalharia essas mesmas ondas com um poder **Zx**? Para os elétrons situados na mesma direção da onda incidente isso seria verdadeiro, enquanto que em qualquer outra direção este poder de espalhamento sofreria um decaimento. A figura 77 ilustra um modelo atômico simplificado, destacando posições relativas dos elétrons constituintes de um determinado átomo.

Figura 77 - Modelo atômico simplificado e os raios espalhados por um átomo.



Fonte: (CULLITY, 2001).

O poder de espalhamento de um átomo depende de fatores tais como: o comprimento da radiação incidente, do ângulo que tal radiação faz com a amostra em estudo, bem como do número atômico desta amostra (equação 30).

$$f \alpha \frac{Z \cdot sen \theta}{\lambda}$$
 (30)

Observando as grandezas envolvidas na equação 30, verifica-se que ela está considerando o átomo como sendo um sistema estacionário. Na verdade isso não corresponde à realidade, uma vez que os átomos vibram em torno de uma posição de equilíbrio. Com isso a amplitude dessa vibração depende da temperatura, da massa do átomo, bem como de sua interação com os demais átomos da estrutura. Em geral, a elevação da temperatura, aumenta a vibração, levando a uma ampliação do volume da nuvem eletrônica, causando uma diminuição rápida do fator de espalhamento do átomo real, em relação ao fator de espalhamento do modelo do átomo estacionário. Levando em consideração todos os comentários feitos anteriormente, a equação 31 descreve melhor o poder de espalhamento de um átomo que está ilustrado na figura 78.

$$f = f_{0} \exp\left[-B\left(\operatorname{sen}^{2} \theta\right) / \lambda^{2}\right] \quad (31)$$

$$e$$

$$B = 8\pi^{2}u^{2} \quad (32)$$

Sendo:

- f_o , \Rightarrow fator de espalhamento de um átomo estacionário e isolado;
- $Z \Rightarrow$ número atômico da amostra em estudo;
- $\lambda \Rightarrow$ comprimento de onda da radiação incidente;
- $\theta \Rightarrow$ ângulo que a radiação incidente faz com a amostra cristalina;.
- $u^2 \Rightarrow$ amplitude quadrática média de vibração atômica;

Figura 78- Curvas típicas de fatores de espalhamento atômico.



0.6.2 – ESPALHAMENTO POR UM CONJUNTO DE ÁTOMOS

Cada átomo, para uma determinada direção, tem uma resultante de ondas espalhadas cuja amplitude é proporcional ao fator de espalhamento atômico. A resultante de j ondas espalhadas na direção da reflexão (hkl) pelos j átomos da cela unitária é chamada de fator de estrutura (**F**_{hkl}). Então, antes de derivarmos uma expressão geral para o fator de estrutura, devemos considerar como somamos N ondas a fim de determinarmos a sua resultante, como ilustrado na figura 79 (CULLITY, 2001).

Figura 79 – Resultante de N ondas



Fonte: (CULLITY,2001).

Considerando N ondas de amplitude e fase, respectivamente, $f_1,\phi_1, f_2,\phi_2,..., f_N,\phi_N$ teremos que as componentes do vetor resultante, como mostradas na Figura 73, são dadas por:

$$x_r = f_1 \cos\phi_1 + f_2 \cos\phi_2 + \dots + f_N \cos\phi_N = \sum_{1}^{N} f_N \cos\phi_N$$
(33)

$$y_r = f_1 sen\phi_1 + f_2 sen\phi_2 + ... + f_N sen\phi_N = \sum_{1}^{N} f_N sen\phi_N$$
 (34)

O valor absoluto da resultante F e sua fase serão dados então por:

$$\left|\mathbf{F}_{hkl}\right| = \left(\mathbf{x}^{2} + \mathbf{y}^{2}\right)^{\frac{1}{2}} = \left\{ \left[\sum_{1}^{N} f_{N} \cos\phi_{N}\right]^{2} + \left[\sum_{1}^{N} f_{N} sen\phi_{N}\right]^{2} \right\}^{\frac{1}{2}}$$
(35)

1

A tangente será:

$$\phi = tg^{-1} \frac{\sum_{n=1}^{N} f_n sen\phi_n}{\sum_{n=1}^{N} f_n \cos\phi_n}$$
(36)

Representando sob a forma complexa, teremos:

$$A e^{i\phi} = A \left(\cos\phi + i\sin\phi\right)$$
(37)

Sendo que A é a amplitude e ϕ é a fase da onda considerada.

A amplitude da onda espalhada é proporcional ao fator de espalhamento atômico (equação 38) e a diferença de fase entre raios espalhados por dois átomos, estando um deles na origem, é dada por $\emptyset = 2\pi(hu+kv+lw)$, sendo u v w denominados coordenadas fracionárias. Teremos, então:

$$Ae^{i\phi} = f \exp\left[2\pi i \left(hu + kv + lw\right)\right]$$
(38)

Se a cela unitária contém átomos 1, 2, 3,... N, com coordenadas fracionárias u_1 , v_1 , w_1 , u_2 , v_2 , w_2 , ..., u_N , v_N , w_N e fatores de espalhamento atômico f_1 , f_2 , f_3 ,... f_N , então o fator de estrutura para uma dada reflexão (hkl) será:

$$F = f_1 exp \Big[2\pi i \big(hu_1 + kv_1 + lw_1 \big) \Big] + f_2 exp \Big[2\pi i \big(hu_2 + kv_2 + lw_2 \big) \Big] + \dots$$
(39)

Logo:

$$F_{hkl} = \sum_{1}^{N} f_{N} \exp\left[2\pi i \left(hu_{N} + kv_{N} + lw_{N}\right)\right]$$
(40)

Sendo que F, o fator de estrutura, expressa a amplitude e a fase da onda resultante espalhada por N átomos na direção [hkl].

Da mesma forma que o fator de espalhamento atômico, F é definido como a razão das amplitudes:

F = <u>Amplitude da onda espalhada por todos os átomos da cela unitária</u> <u>Amplitude da onda espalhada por um elétron</u>

(41)

Enquanto o espalhamento por um único átomo é função do seu arranjo eletrônico (equação 31), o espalhamento por uma coleção de átomos dependerá do arranjo dos mesmos (equação 40). Dessa forma, as posições dos constituintes de um objeto difratante caracterizam seu modelo de difração e, através dos feixes difratados, podemos prever a distribuição dos átomos num cristal aos quais se associam as regiões de densidade eletrônica.

0.6.3 ÍNDICES DE MILLER

Em experimentos de difração de raios X por amostras cristalinas, os dados coletados consistem nas intensidades de tais feixes espalhados em determinadas direções (**I**_{hkl}) ou planos. W.H. Miller elaborou um sistema racional de símbolos para a designação das faces (ou planos) por meio de índices. Os índices de Miller são definidos como o inverso do intercepto fracionário que o plano faz com os eixos cristalográficos. Por exemplo, se os índices de Miller de um plano são (**hk**l) e se os comprimentos dos eixos são **a**, **b** e **c**, então o plano intercepta **a** em **h** partes, **b** em **k** partes e **c** em **l** partes, como mostra a figura 80.



Figura 80 - Posição de um plano em relação aos três eixos de uma cela unitária.

Os números (**hkl**) posicionam um determinado plano em relação aos três eixos cristalográficos que definem a cela unitária. Esta forma de simbolizar os planos é conhecida em Cristalografia como índices de Miller, ficando claro que são os inversos dos interceptos medidos em função dos parâmetros da cela unitária reduzidos aos menores números inteiros.

Analisando a figura 80b pode-se determinar os índices de Miller, de acordo com as etapas abaixo.

1º) Determina-se o comprimento de cada eixo: 4Å, 8 Å, 3 Å;

2º) Determina-se o intercepto do plano em cada eixo: 2 Å, 6 Å, 3 Å;

3º) Toma-se o inverso dos interceptos fracionários: 1/2, 1/6, 1/3;

4º) Multiplica-se pelo comprimento de cada eixo: 2, 4/3, 1 (X 3);

 5°) Índice de Miller para este plano: (6 4 3).

0.6.4 ESCALA ABSOLUTA E FATORES DE TEMPERATURA

Os fatores de estrutura então obtidos estão numa escala relativa, sendo necessário colocá-los numa escala absoluta, para que possam ser utilizados nos métodos de determinação estrutural. O reescalonamento dos fatores de estrutura e uma estimativa do efeito térmico devido à vibração atômica podem ser feitos simultaneamente através do processo conhecido como Método de Wilson que pode ser ilustrado na figura 81 (STOUT & JENSEN, 1989).

Figura 81 – Representação do gráfico de Wilson.



Fonte: http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_07-en.html. Acesso em: 09/07/2015.

A intensidade média observada, já corrigida pelo fator Lp, é dada pela equação 42, enquanto que a intensidade média teórica é obtida pela equação 43.

$$||_{rel} = \langle |F_0| \rangle^2$$
 (41)

$$\overline{I}_{abs} = \sum_{j=1}^{N} f_{j}^{2} \sum_{j=1}^{N} \exp[-2B(\operatorname{sen}^{2}\theta)/\lambda^{2}] f_{oj}^{2}$$
(43)

sendo que o termo "B" a ser determinado é assumido idêntico para todos os átomos. Temos, então, que l_{abs} relaciona-se com I_{rel} através de um fator C, isto é:

$$\overline{I} = \overline{CI}_{abs} = C \exp[(-2B(\operatorname{sen}^2 \theta)/\lambda^2] \sum_{j=1}^{N} f$$
(44)

Rearranjando a equação anterior e tomando o logarítmo natural em ambos os termos, teremos:

$$\ln \overline{I}_{rel} / \sum_{j=1}^{N} f_{oj}^{2} = \ln C - 2B(\operatorname{sen}^{2} \theta) / \lambda^{2}$$
(45)

A equação 45 obtida corresponde à equação de uma reta, logo expressando

em um gráfico $\ln \overline{I}_{rel} / \sum_{j=1}^{N} f$ em função de sen² \Box / \Box^2 , obtem-se uma reta cuja

inclinação fornece o valor de -2B, e a extrapolação da referida reta, para o ponto $sen^2 \Box \Box / \Box^2 = 0$, permite determinar o valor de C, um fator que relaciona as intensidades relativas e absoluta, como mostrado na equação 44.

De modo semelhante, podemos considerar que os fatores de estrutura relativos e os absolutos estão relacionados por uma constante K, ou seja:

$$|\mathsf{F}_{abs}| = \mathsf{K}||\mathsf{F}_{rel}|| = 1 / \sqrt{\mathsf{C}} ||\mathsf{F}_{rel}||$$
(46)

Como utilizar o conhecimento teórico até aqui abordado, bem como os dados experimentais na tentativa de resolver uma estrutura molecular e cristalina será sumarizado a seguir.

0.6.5 DENSIDADE ELETRÔNICA

Como já mencionado, as unidades espalhadores de raios X nos cristais são os elétrons. Como os cristais possuem uma ordem de longo alcance, pode-se afirmar que a sua densidade eletrônica é periódica e contínua. Por essa razão tal densidade pode ser representada por uma série de Fourier tal qual a mostrada na equação 47.

$$\rho(\mathbf{u},\mathbf{v},\mathbf{w}) = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} |F_{hkl}| \exp(i\phi_{hkl}) \exp[-2\pi i(hu+kv+lw)]$$

Sendo:

$$\begin{split} \mathsf{V} &\Rightarrow \mathsf{Volume} \; \mathsf{da} \; \mathsf{cela} \; \mathsf{unit} \acute{\mathsf{a}} \mathsf{ria}; \\ \overline{S} &= \mathsf{ha}^* + \mathsf{kb}^* + \mathsf{lc}^* \; (\mathsf{vetor} \; \mathsf{espalhamento} \; \mathsf{no} \; \mathsf{espaço} \; \mathsf{rec}(\mathsf{proco}); \\ \overline{r} &= \mathsf{ua} + \mathsf{vb} + \mathsf{wc} \; (\mathsf{vetor} \; \mathsf{posicionamento} \; \mathsf{no} \; \mathsf{espaço} \; \mathsf{direto}); \\ F_{hkl} &= \big| \mathbf{F}_{\mathbf{hkl}} \big| \overset{\mathsf{expi}}{\mathsf{expi}} \overset{\diamond}{\mathsf{hkl}} \; . \end{split}$$

Com uma análise cuidadosa do mapa de densidade eletrônica, é possível identificar as posições dos constituintes da estrutura em estudo. No caso de apenas um fragmento da referida estrutura ser identificado os demais constituintes são localizados através do uso de uma síntese de Fourier diferença, ou seja, utilizando na equação 47 os fatores de estrutura observados e calculados como coeficientes, obtêm-se duas equações cuja diferença nos fornece: (ALBERTY, 1996)

$$\Delta \rho = \frac{1}{V} \sum_{h} \sum_{k} \sum_{l} \left[|F_{o}| - |F_{c}| \right] \exp(i\varphi_{c}) \exp\left[-2\pi i (hx + ky + lz)\right]$$
(48)

sendo:

 Δρ = A diferença entre a densidade eletrônica real, e a calculada com o fragmento conhecido da estrutura;

V = Volume da cela unitária;

- $|F_o|$ = Fator de Estrutura Observado;
- $|F_c|$ = Fator de Estrutura Calculado.

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

(47)

0.6.6 O PROBLEMA DA FASE

Na construção da densidade eletrônica é importante conhecer o fator de estrutura dado pela equação 45. Tal equação tem uma componente relativa à fase da onda espalhada e isto fica mais óbvio quando a mesma equação é colocada na forma complexa, como mostrado na equação 49:

$$Ae^{i\phi} = A(\cos\phi + i\sin\phi)$$
⁽⁴⁹⁾

)

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

$$I_{hkl} \alpha |F|^2 = F.F^*$$
 (50)

sendo F* o complexo conjugado de F que substituindo na equação 50, obtém-se

$$\left|Ae^{i\phi}\right|^{2} = Ae^{i\phi}. Ae^{-i\phi} = A^{2}$$
⁽⁵¹⁾

Como explícito na equação 51, toda informação à respeito da fase é perdida e isto é conhecido na literatura específica como o **problema da fase**. Existem várias formas de contornar tal problema. Quando a substância em estudo possui na sua composição só átomos do tipo carbono, nitrogênio, oxigênio e hidrogênio, o método mais recomendável para resolver a situação aqui abordada é conhecido como **Método Direto**. Quando existe a presença na amostra de átomos com um maior número de elétrons, o método geralmente empregado é o do **átomo pesado**. A discussão de tais métodos foge dos objetivos deste trabalho que empregou o método direto para resolver o problema da fase.

0.6.7 LEI DE BRAGG E AS EQUAÇÕES DE LAUE

Foi mostrado a importância do fator de estrutura na construção do mapa de densidade eletrônica. No entanto, tal fator tem na sua composição um termo que expressa o fator de espalhamento atômico que por sua vez está relacionado com o ângulo que a radiação incidente faz com cada plano cristalino. Quando determinada

condição envolvendo este ângulo, a distância interplanar e o comprimento de onda da radiação incidente é satisfeita, então ocorre o fenômeno da difração de raios X pela amostra em estudo. Esta condição é expressa pela lei de Bragg que será colocada de forma simplória a seguir (LADD, 1977).

A figura 82 mostra a projeção de planos cristalinos a_1 . a_2 . a_3 ... perpendiculares a esta folha do papel e equi-espaçados pela distância **d**. Os algarismos **1** e **2** denotam raios incidentes em átomos pertencentes a tais planos. O ângulo entre tais raios e os planos considerados é denominado de **θ**. Como o fenômeno de difração é tratado aqui semelhante à reflexão da luz por um espelho, então **θ** também é o ângulo entre os planos mencionados e os raios refletidos (LADD, 1977).

Figura 82 - Esquema de difração por um monocristal.



Fonte: (FLINT, 1966).

A diferença de caminhos percorridos por raios incidentes e refletidos tem, como consequência, diferença de fase entre os mesmos. No caso, a diferença de caminho entre os raios **1** e **2** é dada pela diferença entre os segmentos **AC** e **BC**, ou seja:

$$\Delta = AC - BC (52)$$

Do triângulo retângulo ABC tem-se que:

 $\cos 2\theta = BC / AC \implies BC = AC \cos 2\theta$ (53)

ou seja,

$$\Delta = AC - AC \cos 2\theta \implies \Delta = AC(1 - \cos 2\theta) \quad (54)$$

Lembrando que:

 $\cos (A + B) = \cos A \cdot \cos B - \sin A \cdot \sin B$, e no caso de A=B, tem-se $\cos 2A = \cos^2 A - \sin^2 A$

mas

$$\cos^2 A + \sin^2 A = 1 \implies \cos^2 A = 1 - \sin^2 A$$

$$\cos 2A = (1 - \sin^2 A) - \sin^2 A = 1 - 2 \sin^2 A$$

•••

Com tais considerações, a equação 53 assume a forma:

$$\Delta = AC \cdot [1 - (1 - 2 \operatorname{sen}^2 \theta)] \implies \Delta = 2AC \cdot \operatorname{sen}^2 \theta \quad (55)$$

Considerando agora o triângulo retângulo ADC, tem-se que:

$$\operatorname{sen} \theta = \operatorname{CD} / \operatorname{AC} \implies \operatorname{AC} = \operatorname{CD} / \operatorname{sen} \theta \implies \operatorname{AC} = \operatorname{d} / \operatorname{sen} \theta$$
 (56)

Esta última relação colocada na equação 55 torna-a

$$\Delta = 2AC. \ sen^2 \theta \implies \Delta = 2 \ d / sen \ \theta. \ sen^2 \theta \implies \Delta = 2 \ d . \ sen \ \theta \ (57)$$

No entanto, como ilustrado na figura 83, para que haja interferência das ondas espalhadas, a diferença de caminho entre elas tem que corresponder a um número inteiro (**n**) de comprimento de onda.



Figura 83 – Diferença de caminho entre raios incidentes e espalhados.

Fonte: (FLINT, 1966).

Com tal consideração, a equação 57 assume a forma

 $\Delta = n\lambda \implies 2 d \cdot sen \theta = n\lambda$ (58)

A equação 58 rege o fenômeno da difração por uma amostra cristalina e é conhecida como **equação de Bragg**. O lugar geométrico que satisfaz a equação 58 são cones, cujo eixo central é a linha dos centros espalhadores, com aberturas que dependem do valor de **n**. Como sen $\theta = -$ sen (- θ), cones invertidos em relação aos primeiros também satisfazem à referida equação. Cabe salientar que quando **n** assume o valor nulo, os cones tornam uma circunferência significando, fisicamente, que os raios incidentes e refletidos estão na mesma direção. A figura 84 ilustra tudo o que foi comentado neste parágrafo.



Figura 84– Cones (representação geométrica) da equação de Bragg.

Fonte: (CULLITY,2001).

Laue obtém resultado semelhante sem, no entanto, considerar o fenômeno da difração semelhante ao da reflexão da luz por uma superfície espelhar. Seja um conjunto de espalhadores alinhados e equi-espaçados por uma distância **b**, como ilustrado na figura 85. Os ângulos que a radiação incidente e difratada faz com esta linha considerada são φ_2 e Ψ_2 , respectivamente.

Figura 85– Difração por uma linha de centro espalhadores.



Fonte: (FLINT, 1966).

A diferença de caminho entre os raios incidente e difratado é dada pela equação 58, ou seja:

$$\Delta_2 = AQ - BP \quad (59)$$

Do triângulo retângulo inferior,

$$\cos \varphi_2 = BP / AB = BP / b \Rightarrow BP = b \cos \varphi_2$$
 (60)

e do triângulo retângulo superior,

$$\cos \Psi_2 = AQ / AB = AQ / b \Rightarrow AQ = b \cos \Psi_2$$
. (61)

Colocando estes dois últimos resultados na equação 59, obtém-se:

 $\Delta_2 = AQ - BP \implies \Delta_2 = b \cos \Psi_2 - b \cos \phi_2 \implies \Delta_2 = b (\cos \Psi_2 - \cos \phi_2) (62)$

Como já mostrado por ocasião da dedução da equação de Bragg, para que haja interferência construtiva entre os raios incidentes e difratados, a diferença de caminho entre deve corresponder a um número inteiro de comprimento de ondas, isto é:

$$\Delta_2 = k\lambda \implies b(\cos \Psi_2 - \cos \varphi_2) = k\lambda$$
 (63)

K na equação 63 tem o mesmo significado que o n da equação 58, ou seja, indica a ordem de difração como ilustrado na figura 86.

Figura 86 – Várias ordens de difração de uma linha de espalhadores.

Fonte: (FLINT, 1966).

Para duas dimensões obtém-se uma segunda equação semelhante à equação 64, ou seja

$$\Delta_1 = h\lambda \implies a(\cos \Psi_1 - \cos \varphi_1) = h\lambda$$
 (64)

Neste caso tem-se cones para cada direção considerada. Quando tais cones interceptam, ocorre uma difração de ordem hk, como ilustrado na figura 87.

Figura 87 - Difração para uma rede bidimensional de espalhadores.



Fonte: (FLINT, 1966).

Como o cristal é um sistema tridimensional, deve-se considerar uma terceira dimensão e com isso obtém-se três equações denominadas de equações de Laue.

a
$$(\cos \Psi_1 - \cos \varphi_1) = h\lambda$$

b $(\cos \Psi_2 - \cos \varphi_2) = k\lambda$ (65)
c $(\cos \Psi_3 - \cos \varphi_3) = l\lambda$

Como já mostrado, para cada direção haverá cones e um feixe difratado será produzido apenas quando os três deles, com mesma ordem de difração,

intercederem numa linha comum, como mostra a figura 88. Nesse caso, diz-se que ocorreu uma difração de ordem hkl, sendo hkl os índices de Miller já mencionado.



Figura 88 - Cones de Laue nas três direções.

Fonte: (CULLITY,2001).

A direção desta linha representa a direção de um feixe difratado que pode ser gravado em um filme ou registrado pelos detectores e isto constitui os dados experimentais coletados neste trabalho. De posse de tais dados é possível, como foi demonstrado em itens anteriores, construir um mapa de densidade eletrônica e, através da interpretação do mesmo, identificar e posicionar os constituintes da amostra em estudo, construindo, assim, um modelo para a mesma. Este modelo deve ser coerente quimicamente e deve aproximar-se o máximo do modelo real descrito pelos dados experimentais. Isto será comentado a seguir.

0.6.8 ÍNDICE DE DISCORDÂNCIA

Obtido o modelo de estrutura, este deve ser ajustado ao real que é descrito através das medidas das intensidades observadas. Este ajuste, ou refinamento é feito através de cálculos iterativos de mínimos quadrados, utilizando-se equações construídas a partir dos dados experimentais. Para isto é definido uma grandeza que relaciona os fatores de estrutura observados com os calculados para a amostra em estudo, através da relação (GIACOVAZZO et al, 1995).

$$\mathsf{R} = \frac{\sum (K \mid F_O \mid -\Sigma \mid F_C \mid)}{\sum K \mid F_O \mid} \quad (66)$$

Fica óbvio que valores mínimos para a grandeza **R**, indica uma boa concordância entre o modelo proposto e o observado, descrito pelos dados experimentais. Numa linguagem coloquial, pode-se dizer que a grandeza aqui referida representa "o retrato falado da estrutura molecular". Lembrando que quanto mais detalhes for colocado num retrato falado mais facilidade terá na identificação da pessoa desejada, da mesma forma, quanto mais detalhes químicos pudermos colocar no modelo estrutural proposto mais facilidade terá na identificação do mesmo com o modelo real da estrutura.

0.6.9 SISTEMA DE PESOS

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

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

$$GooF = S = \left\{ \frac{\sum [W(F_{obs}^2 - F_{calc}^2)^2]}{n - p} \right\}^{1/2}$$
(67)

Sendo:

n é o número de reflexões observadas;

p é o numero total de parâmetros refinados;

w é o sistema de pesos.

Quando o valor de GooF tende a (1,0), tem-se a confiabilidade do modelo estrutural.

Os fundamentos teóricos nos quais este trabalho fundamenta-se é muito mais profundo e extenso do que o mostrado aqui. Nos livros específicos, alguns dos quais estão listados nas referências, encontram-se detalhes de tais fundamentos (FLYNT, 1966; LADD; PALMER, 2013; KLEIN, C.; HURLBUT JR, 2010; POINCARÉ, 1987; STOUT; JENSEN, 1989; CESAREO, 2010; GIACOVAZZO; MONACO; VITERBO 1995; PADILHA, 2000; CULLITY, 2001; AMIGO et al, 1981; KLUG; ALEXANDER, 2010).

Anexo B - Recristalização

Como mencionado no capítulo 5 (item 5.2), quatro das amostras enviadas foram, inicialmente, submetidas a um processo de recristalização. Isso consistiu uma grande dificuldade encontrada na realização deste trabalho, já que as amostras enviadas estavam sob a forma de pó ou agulhas longas e finas e, dessa forma, impróprias para o uso adequado da técnica utilizada. Várias tentativas (escolha de solvente, concentração, temperatura...) visando obter monocristais adequados à difração de raios X e, entre elas, algumas são mencionadas a seguir.

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

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

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

0.2 A Evaporação Lenta

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

Watch glass

Figura 89- Cristalização por evaporação de solventes.

Fonte: (STOUT; JENSEN, 1989)

0.3 A Refrigeração Lenta

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

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

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

Figura 90- Cristalização por refrigeração lenta.



amostra à baixa temperatura

Fonte: (STOUT; JENSEN, 1989)

0.4 A Difusão de Vapor

Trata-se de um método que frequentemente pode resultar em monocristais adequados à técnica de difração de raios X. Em tal procedimento, utiliza-se pequenas quantidades de soluto que devem reagir com o solvente por meio da difusão de vapor. Esta forma de cristalização pode ser ilustrada através da figura 91.

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

A difusão lenta de S₂ no tubo T resultará numa cristalização na qual sob condições favoráveis pode resultar no crescimento de monocristais relativamente grandes. Se S₂ é mais volátil que S₁, é possível que ocorra o aumento do volume da solução durante a cristalização, evitando a formação das crostas mencionadas no processo de evaporação lenta.

Para obter-se uma mistura apreciável de S_1 e S_2 através da difusão dos mesmos, é necessário que suas densidades sejam relativamente similares, isto é, que um seja tão denso quanto o outro.

Figura 91- Cristalização por difusão de vapor.



Fonte: (STOUT; JENSEN, 1989)

0.5 A Difusão de Soluto

A difusão de soluto é uma técnica para obtenção de cristais cujo processo se dá na fase líquida. Diversas combinações foram feitas na tentativa de se obter a difusão de um reagente diretamente com outro. A figura a seguir expõe um arranjo no qual a diferença de densidade deve existir para que se mantenha inicialmente a separação entre os solventes S₁ e S₂. Os cristais deverão aparecer na superfície de contato dos dois solventes, crescendo à medida que os solventes se misturarem por meio da difusão.

Figura 92- Cristalização por difusão de soluto.



Fonte: (STOUT; JENSEN, 1989).

0.6 A Difusão em Gel

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

Esta técnica pode ser descrita a partir da inserção de um gel à base de Sephadex LH-20 num tubo em forma de **U** (figura 93) com as duas extremidades abertas. Em cada abertura é colocado um solvente S_1 e S_2 que vão se misturar aos poucos resultando no crescimento de cristais.

Nos casos em que já se tenha a amostra sólida é possível o uso deste método solubilizando-a e inserindo-a numa extremidade do tubo. Na outra extremidade deve ser colocado um solvente no qual a amostra seja altamente insolúvel.

Muito embora esta técnica tenha sido utilizada quando nenhum outro método de cristalização forneceu bons resultados, vale salientar que existem também experimentos nos quais não foi possível a obtenção de cristais a partir desta prática.



Figura 93- Cristalização por difusão de gel.

```
Fonte: (DESIJARU, 1977)
```