

THALITA NATALI SALAMÃO SANTOS

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE DUAS AZINAS
ASSIMÉTRICAS E DE UM POLIMORFO DO FÁRMACO
NIMODIPINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares,
da Universidade Estadual de Goiás, como parte
dos requisitos para obtenção do título de Mestre
em Ciências Moleculares.

Área de concentração: Físico-Química Molecular

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis-GO
2015

THALITA NATALI SALAMÃO DOS SANTOS

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE DUAS AZINAS ASSIMÉTRICAS E
DE UM POLIMORFO DO FÁRMACO NIMODIPINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares,
como parte dos requisitos para a obtenção do título
de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em: ____/____/____

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (UEG/Presidente)

Prof.Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)

Prof.Dr. Sauli dos Santos Júnior (UFG)

Dedico aos meus queridos pais pela confiança depositada ao longo destes anos, que permitiram e sempre apoiaram meus estudos e ao meu querido Rogério pela paciência e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela graça de vida, meu pai celestial, que me acompanha por todos os momentos da vida.

Aos meus amados pais Márcio F. Santos e Maristela S. Paula, pelos ensinamentos transmitidos ao longo da vida, apoio e confiança e ao meu noivo Rogério R. Moraes, pelo apoio em todas as decisões tomadas no decorrer da minha carreira profissional, paciência e companheirismo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hamilton B. Napolitano pelos ensinamentos transmitidos, pela orientação, paciência, sugestões para a concretização deste trabalho.

Ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis da Universidade Estadual de Goiás, pelo suporte técnico oferecido e contribuições para a conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Solemar S. Oliveira, pelas contribuições quanto à vertente teórica, que foram de extrema importância para as considerações finais deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gilberto B. Aquino e seus colaboradores, pela concessão das amostras de azinas.

Aos colegas do mestrado Jhonata J. Silva, Ricardo R. Ternavisk e Leonardo R. Almeida pelo auxílio, incentivo e amizade.

Ao Prof. Dr. Javier A. Elena, pelo auxílio na execução do experimento de difração de raios X, realizado no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo.

À Vitapan Indústria Farmacêutica LTDA, pela colaboração regulamentada através do Termo de Cooperação Técnica 002/2014 (processo 201400020011499), publicado no Diário Oficial do Estado de Goiás em 26 de Janeiro de 2015 na página 178, firmado com a Universidade Estadual de Goiás, que possibilitou o estudo da forma polimórfica I do Nimodipino.

Ao Controle de Qualidade Físico Químico da Indústria Farmacêutica Vitapan LTDA, pela concessão dos dados espectroscópicos do fármaco Nimodipino.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro cedido para a realização deste trabalho.

RESUMO

Com o objetivo de estudar a estrutura cristalina, as interações intramoleculares e intermoleculares, ligações de hidrogênio, ângulos de torção e ângulos de ligação, que desempenham papel fundamental para a possível atividade farmacológica, utilizou-se a cristalografia de difração de raios X, metodologia que permite a construção da densidade eletrônica de uma molécula sem nenhum conhecimento *a priori*, necessitando apenas do padrão de difração obtido na coleta de dados. Este trabalho apresenta a caracterização estrutural de duas azinas assimétricas, a $C_{16}H_{15}N_3O_3$ (8E,9E)-1-(4-metóxi-benzilideno)-2-(1-(4-nitrofenil) etilideno) e $C_{17}H_{17}N_3O_3$ (8E,9E)-1-(4-etóxi-benzilideno)-2-(1-(4-nitrofenil) etilideno), e da forma polimórfica do insumo farmacêutico nimodipino. A presença do grupamento azometino em ambas as azinas em estudo, revela a existência de uma baixa barreira de torção, que pode ter relação com a presença de um par de confômeros independentes para a azina com desordem ($C_{16}H_{15}N_3O_3$). Apresentam ao longo do seu arranjo molecular, interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O que podem auxiliar no empacotamento da molécula no retículo cristalino e afetar a conformação intermolecular. O fármaco nimodipino apresenta-se na literatura em duas formas polimórficas denominadas Mod I e Mod II, sendo o insumo farmacêutico em estudo pertencente a forma Mod I, com sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, sendo esta forma polimórfica a mais indicada para o processo de produção do medicamento, devido a sua maior solubilidade. Apresenta interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio clássica N-H...O e não clássica C-H...O, que exercem influência na solubilidade deste composto.

Palavras chave: *Azinas assimétricas, cristalografia, nimodipino.*

ABSTRACT

With the goal of studying the structure cristaline, the intramolecular and intermolecular interaction, bonds hydrogen, bonds angles and torsion angles, which are important for the possible pharmacological activity, was used the crystallographic X ray diffraction, methodology that allows the construction of the electron density of a molecule without any knowledge, requiring only the diffraction pattern obtained in data collection. This work describes the structural characterization of two asymmetrical azines, the $C_{16}H_{15}N_3O_3$ (8E,9E)-1-(4-methoxybenzylidene)-2-(1-(4-nitrophenyl) ethylidene) and $C_{17}H_{17}N_3O_3$ (8E,9E)-1-(4-etoxybenzylidene)-2-(1-(4-nitrophenyl) ethylidene), and polymorphic form of nimodipine drug pharmaceutical. The presence of the azometine group in both azines study, reveals the existence of a low torsion barrier, which can be related to the presence of a pair of independent conformers for azine disorder $C_{16}H_{15}N_3O_3$. It has throughout its molecular arrangement, intermolecular interactions of nonclassical type hydrogen bond C-H...O, than can aid in the packaging of the molecule in the crystal lattice and interfere intermolecular conformation. The nimodipine drug is presented in the literature in two polymorphic forms called Mod I and Mod II, wherein the study drug belonging to Mod I, with monoclinic crystal system and space group $P2_1/c$, with this polymorphic form is indicated for the medicament production process because its greater solubility. Show intermolecular interaction of hydrogen bond type classical N-H...O and C-H...O the nonclassical, which the solubility of this compound.

Keywords: *asymmetrical azines; crystallography; nimodipine.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da fórmula estrutural das Acilidrazonas.	15
Figura 2. Representação da estrutura geral do fármaco Nimodipino.	19
Figura 3. Espalhamento resultante de uma distribuição discreta de cargas.	27
Figura 4. Experimento de cristalização por evaporação lenta.	35
Figura 5. Experimento de cristalização por difusão à vapor.	36
Figura 6. Representação da rotina do SHELXL (Adaptado de FERNANDES, 2012).	39
Figura 7. Representação ORTEP com elipsoides a 30% de probabilidade para o par de confômeros do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$, na unidade assimétrica.	46
Figura 8. Azina Assimétrica no grupo espacial $C2/c$, evidenciando a desordem relatada.	47
Figura 9. Empacotamento do par de confômeros do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$ na cela unitária ao longo da direção 100.	49
Figura 10. Vista das Ligações de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	53
Figura 11. (a) Ligação de hidrogênio não clássica $C(3)-H(3)...O(2')$ e $C(15)-$ $H(15A)...O(2')$ e (b) Ligação de hidrogênio não clássica $C(5')-H(5')...O(1)$ e $C(15')-$ $H(15D')...O(1)$ para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	54
Figura 12. (a) Ligação de hidrogênio não clássica $C(15)-H(15B)...O(2)$ e (b) Ligação de hidrogênio não clássica $C(15')-H(15E')...O(1')$ para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	55
Figura 13. Vista do empacotamento cristalino envolvendo as ligações de hidrogênio não clássica C-H...O ao longo de c para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	56

Figura 14. Sobreposição entre o par de confômeros do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	57
Figura 15. Representação ORTEP com elipsoides a 30% de probabilidade para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$	60
Figura 16. Empacotamento do composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$ na cela unitária.	60
Figura 17. Vista das Ligações de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$	62
Figura 18. Ligação de hidrogênio não clássica para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$, (a) C(10)-H(10)-O(1) e (b) C(11)-H(11)...O2.	63
Figura 19. Vista do empacotamento cristalino envolvendo as ligações de hidrogênio não clássica C-H...O ao longo de b para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$	64
Figura 20. Representação do plano comum entre os dois anéis aromáticos do composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$ e os planos formados para os grupamentos metilas dos carbonos C(17) e C(15).	65
Figura 21. Fórmula estrutural do composto 3 $C_{17}H_{18}N_4O_2$	66
Figura 22. Fórmula estrutural do composto 4 $C_{17}H_{19}N_3O_1$	67
Figura 23. Representação ORTEP com elipsoides a 15% de probabilidade para o Mod I do fármaco Nimodipino.	69
Figura 24. Representação do empacotamento da forma polimórfica Mod I do Nimodipino na cela unitária.	71
Figura 25. Vista geral de todas as ligações de hidrogênio da forma polimórfica Mod I do fármaco Nimodipino.	73
Figura 26. (a) Ligações de hidrogênio clássica N(2)-H(1)...O(5) e não clássica C(21)-H(21a)...O(5), (b) Ligação de hidrogênio não clássica C14-H4...O3 da forma polimórfica Mod I do fármaco Nimodipino.	74

Figura 27. (a) Ligação de hidrogênio não clássica do tipo bifurcada entre C19-H19b...O1 e C14-H14b...O1 e (b) Ligação de hidrogênio não clássica C22-H22...O7 da forma polimórfica Mod I do fármaco Nimodipino.75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação de algumas formas farmacêuticas registradas encontradas para o fármaco Nimodipino no Brasil, e suas respectivas indústrias.....	20
Tabela 2. Propriedades físico-químicas para as formas polimórficas Mod I e Mod II do fármaco nimodipino.	21
Tabela 3. Os sete sistemas cristalinos, e suas respectivas simetrias essenciais, restrições dos parâmetros de rede e tipos de centragem.	23
Tabela 4. Dados cristalográficos do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	45
Tabela 5. Comprimentos de ligação do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$ para átomos não hidrogenóides.....	50
Tabela 6. Ângulos de ligação para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	51
Tabela 7. Ligação de hidrogênio não clássica para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$	53
Tabela 8. Dados cristalográficos para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$	59
Tabela 9. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$	61
Tabela 10. Ligações de hidrogênio não clássica para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$	62
Tabela 11. Dados complementares da estrutura 3	66
Tabela 12. Dados complementares da estrutura 4	67
Tabela 13. Dados cristalográficos do fármaco nimodipino.	70
Tabela 14. Comprimentos de ligação para o fármaco Nimodipino.	72

Tabela 15. Ligações de hidrogênio clássica e não clássica para o fármaco Nimodipino.	73
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBME	Centro de Biotecnologia Estrutural Molecular
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EM	Espectroscopia de Massas
FAPESP	Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GOOF	<i>Goodness of Fit</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFSC	Instituto de Física de São Carlos
IIPF	Instituto Internacional de Pesquisas Farmacêuticas
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
MCTI	Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PhRMA	<i>The Pharmaceutical Research and Manufactures of America</i>
QTEA	Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TGA	Análise Termogravimétrica
UEG	Universidade Estadual de Goiás
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	14
1.1 CRISTALOGRAFIA E AS AZINAS ASSIMÉTRICAS	22
1.2 CONTROLE ESTRUTURAL DO NIMODIPINO	16
CAPÍTULO 2 – TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA	22
2.1 SIMETRIA	22
2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X	26
2.3 FATOR DE ESTRUTURA E A DENSIDADE ELETRÔNICA	26
CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA	33
3.1 CRISTALIZAÇÃO	33
3.2 COLETA E REDUÇÃO DE DADOS	36
3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO	41
3.4 ANÁLISE, VALIDAÇÃO E DEPÓSITO EM BANCO DE DADOS	41
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS CRISTALOGRÁFICOS	44
4.1 AZINA ASSIMÉTRICA $C_{16}H_{15}N_3O_3$	44
4.2 AZINA ASSIMÉTRICA $C_{17}H_{17}N_3O_3$	57
4.3 ANÁLISE ESTRUTURAL COMPARATIVA	66
4.4 FORMA POLIMÓRFICA I DO NIMODIPINO	79
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS Erro! Indicador não definido.	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 CRISTALOGRAFIA E AS AZINAS ASSIMÉTRICAS

A Cristalografia moderna é uma metodologia que abrange diferentes campos da pesquisa de caráter interdisciplinar, que tem por objetivo essencialmente o conhecimento da estrutura dos materiais em nível atômico e utilização destes conhecimentos para modificar estruturas, a fim de se obter novas propriedades e comportamentos. Representa uma vertente científica que compreende desde a base do desenvolvimento dos novos materiais (produtos de consumo diário, como cartões de memória do computador, as telas de televisão plana e os componentes de veículos e aviões) até a produção de novas drogas (KOVALCHUCK, 2011).

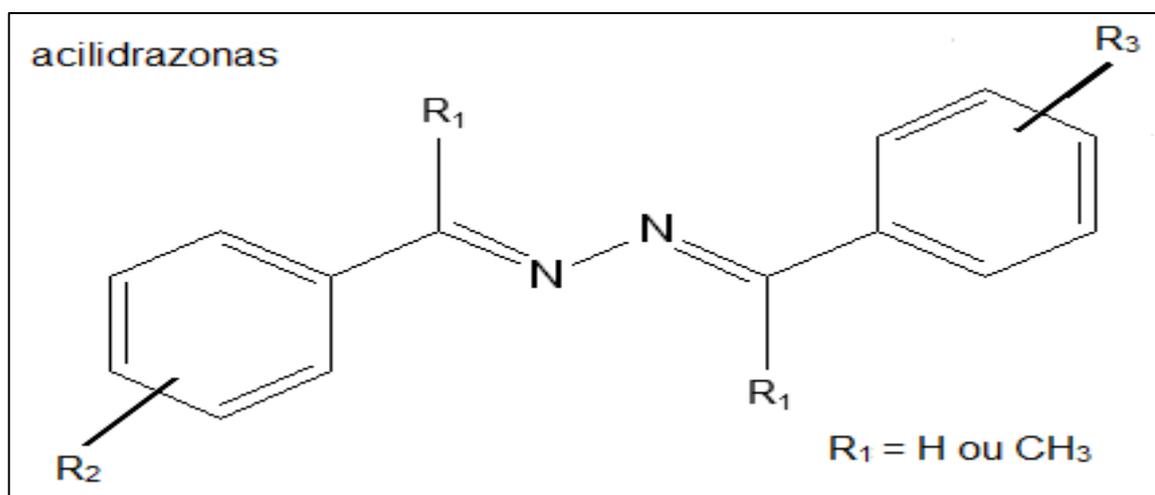
A análise estrutural cristalográfica é baseada em fundamentos como, difração de raios X, Lei de Bragg, simetria e Transformada de Fourier. A metodologia e o fenômeno da difração encontram-se vinculados à grandes contribuições científicas, podendo destacar a descoberta dos raios X por Rontgen em 1895 com a qual foi laureado com o prêmio Nobel de Física em 1901, a descoberta da difração de raios X e estudo da detecção da interferência das ondas difratadas em 1912 por Max Von Laue, com o qual foi laureado com o Nobel de Física em 1914, a descoberta da estrutura da molécula de DNA em 1953 por Watson e Crick, e como contribuições mais recentes destaca-se o desenvolvimento de novos fármacos, a criação de novos materiais e o desenvolvimento da nanotecnologia (MARTINS, 1998).

Atualmente é crescente a busca pelo desenvolvimento de novos fármacos com atividades anticonvulsivantes, antidepressivas, anti-inflamatórias, antiplaquetárias, antimaláricas, antimicrobianas e antitumorais. Neste contexto surge as hidrazonas e seus derivados, uma classe importante de compostos que apresenta diversas atividades farmacológicas de interesse (ROLLAS & KUCUKGUZEL, 2007). As hidrazonas são formadas por reações de aldeídos e cetonas com hidrazinas, e atuam como reagentes em reações importantes bem como, a reação de Shapiro e Bamford Stevams. Tal utilização deve-se ao duplo caráter nucleofílico e eletrofílico

do carbono e caráter nucleofílico do nitrogênio do grupamento azometino (ALI *et al.*, 2012). Neste contexto surgem as bases de Schiff (-N=C-), produtos de condensação entre aminas primárias e compostos carbonilados, encontrados em compostos orgânicos que apresentam o grupamento azometino. Estudos revelam que as bases de Schiff estão relacionadas com as propriedades biológicas relatadas na literatura para as hidrazonas e seus derivados (CARVALHO *et al.*, 2012; SABRY *et al.*, 2013).

Assim surge a proposta de caracterização e análise estrutural das azinas assimétricas $C_{16}H_{15}N_3O_3$ e $C_{17}H_{17}N_3O_3$, derivadas de hidrazonas, classificadas no geral como N-Acilidrazonas, as quais foram sintetizadas pelo Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) da Universidade Estadual de Goiás (UEG), pela aluna Andreza Figueiredo sob a orientação do professor Dr. Gilberto Aquino. A Figura 1 apresenta a fórmula estrutural das acilidrazonas.

Figura 1. Representação da fórmula estrutural das Acilidrazonas.



As azinas são classificadas quanto à natureza dos substituintes, de forma simétrica (substituintes iguais) ou assimétrica (substituintes diferentes). No geral sua síntese é realizada a partir de reações entre aldeídos e cetonas com hidrazonas (DAYAGI & DEGANI, 1970). As azinas deste estudo foram sintetizadas a partir de quantidades equimolares de hidrazonas e benzaldeídos substituídos. As duas azinas assimétricas estudadas neste trabalho foram avaliadas a partir de testes *in*

in vitro quanto à capacidade em inibir a enzima acetilcolinesterase, (pelos pesquisadores da Universidade Estadual de Goiás, Andreza Figueiredo e Gilberto Aquino, em parceria com a Universidade de São Paulo), visto que tal inibição apresenta-se como uma forma de tratamento para a doença de Alzheimer. A partir dos testes *in vitro*, verificou-se que as azinas assimétricas em estudo neste trabalho, apresentaram uma inibição insatisfatória. Fato possivelmente relacionado com o impedimento estérico existente ao redor dos átomos de oxigênio envolvidos nas ligações $-(O-CH_3)$ e $-(O-CH_2-CH_3)$, haja visto que para compostos semelhantes com menor impedimento estérico, os átomos de oxigênio apresentam-se com significativa influência inibitória na enzima. Dessa forma este trabalho se torna relevante, quanto ao entendimento estrutural de azinas assimétricas e possíveis futuras comparações.

1.2 CONTROLE ESTRUTURAL DO NIMODIPINO

Especialmente no cenário internacional, as companhias farmacêuticas investem constantemente em novas tecnologias, baseando-se na integração entre diferentes áreas da ciência como a física, química, bioquímica, biologia, cristalografia, fisiologia, química orgânica, farmacologia e outros (PEREIRA & FREITAS, 2008). Segundo dados da *The Pharmaceutical Research and Manufactures of America* (PhRMA), as quais representam as maiores companhias farmacêuticas e biotecnológicas dos Estados Unidos, o setor farmacêutico é o que mais investe em pesquisa e desenvolvimento, com números da ordem de 20% do total faturado anualmente (JANNUZZI & VASCONCELOS & SOUZA, 2008).

No cenário nacional, o setor é considerado um grande mercado, e se insere no contexto global da indústria farmacêutica como um dos mercados mais dinâmicos da última década, ocupando a sexta posição mundial em 2013, fato impulsionado pelos medicamentos genéricos e pela ascensão de um grande número de novos consumidores. Entretanto, em razão da carência de capital e pessoal altamente qualificado as indústrias nacionais não investem no desenvolvimento e descoberta de novos medicamentos no geral, salvo algumas exceções recentes. No entanto,

nos últimos anos este cenário têm apresentado mudanças importantes que podem ser destacadas pela criação da lei 11.196/05 (Lei do Bem), que cria a concessão de incentivos fiscais às pessoas jurídicas que realizarem pesquisa e desenvolvimento de inovação tecnológica e pela criação do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). Como exemplo de parcerias entre o setor privado e os centros de pesquisa e academias destaca-se a criação do Instituto Internacional de Pesquisas Farmacêuticas (IIPF), do grupo SEM Sigma Pharma, com sede em São Paulo, Hortolândia e a criação do Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural (CBME) com sede no Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP), apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (ANDRICORPULO & GARRAT & OLIVA, 2005).

Neste contexto, o polimorfismo surge na indústria farmacêutica apresentando graves problemas, que são frequentemente solucionados por meio da união entre a academia e o setor privado. O termo polimorfismo pode ser definido como a habilidade de certos compostos em existir em diferentes formas cristalinas, no entanto sob a mesma estrutura química, o que provoca alterações nas propriedades físico-químicas, uma vez que apresentam diferentes interações em suas estruturas cristalinas e conseqüentemente diferentes energias livres (BRITAIN, 1999). Estudos revelam que cerca de 80% a 90% dos compostos orgânicos tendem a existir em mais de uma forma polimórfica, e mais da metade dos fármacos ativos exibem transição entre formas polimórficas no estado sólido. Sua existência pode alterar a estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento, estabilidade e biodisponibilidade da forma farmacêutica, acarretando em graves conseqüências na solubilidade, na propriedade intelectual e produção de polimorfos potencialmente tóxicos ou inertes. (BOGDANOV *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2011). Ao contrário dos fármacos com alta solubilidade em água, fármacos com baixa solubilidade aquosa devem ter suas formas polimórficas muito bem controladas para garantir que a biodisponibilidade seja a mesma em todas as etapas de desenvolvimento do produto farmacêutico e também durante toda a sua vida de prateleira, visto que pode ocorrer transições em função do tempo e da temperatura de armazenamento, do tipo de processo de compressão utilizado e da redução do tamanho de partículas (BUCKTON, 2001).

Um dos problemas mais famosos envolvendo polimorfismo em fármacos no setor produtivo é o caso do Ritonavir®, um fármaco utilizado no tratamento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) que atua na inibição da protease do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) lançado em 1996 pela indústria farmacêutica Abbott com apenas uma forma polimórfica. Entretanto após alguns anos, o medicamento começou a apresentar problemas de solubilidade devido à presença de outra forma polimórfica, mesmo com o processo de síntese inalterado. A Abbott teve graves problemas financeiros e comerciais com este episódio, além da retirada do medicamento de circulação (SINGHAL & CURATOLO, 2003).

Devido aos severos impactos do polimorfismo nas propriedades físico-química dos fármacos, a análise e a identificação de formas polimórficas são exigidas pelas agências regulatórias. O guia do *Food Drug Administration* (FDA) exige a utilização de procedimentos que permitam o controle e monitoramento desde a matéria-prima até o produto acabado, e assim, todos os processos que tendem a alterar a estabilidade, biodisponibilidade e segurança de um fármaco devem ser monitorados. No Brasil, a ANVISA exige para a aprovação dos registros informações sobre possíveis polimorfos e metodologias analíticas utilizadas para a determinação (ANVISA, 2011; FDA, 2007).

No cenário nacional os insumos farmacêuticos são de origem importada em sua grande maioria, fazendo-se necessário a realização de diversos testes que comprovem sua qualidade, bem como quanta a presença de diferentes formas polimórficas, que geralmente é avaliada a partir da metodologia cristalográfica de monocristais, a qual fornece informações estruturais de compostos cristalinos de forma precisa e confiável como, densidade, desordem cristalina, distâncias entre átomos, ângulos de ligação e de torção, conformação molecular, empacotamento molecular, ligações de hidrogênio e parâmetros de cela unitária. Deve-se destacar ainda como técnicas úteis para estudar este fenômeno a calorimetria exploratória diferencial (DSC), análises termogravimétricas (TGA), ressonância magnética nuclear (RMN) e difração de raios X de sólidos amorfos.

A partir da necessidade de avaliar a presença de formas polimórficas em insumos farmacêuticos ativos, surgiu o estudo estrutural presente neste trabalho para o fármaco nimodipino, pertencente a classe de compostos dihidropiridimidícos,

são responsáveis pela medição da entrada de cálcio do tipo extracelular nas células atrioventriculares, miócitos cardíacos, músculos lisos e células nodais sinoatriais a partir de uma despolarização elétrica (DOLLERY, 1991). É utilizado no tratamento da hipertensão arterial e prevenção de deficiências neurológicas (PAPAGEORGIU, 2006). Apresenta fórmula molecular $C_{21}H_{26}N_2O_7$, massa molar de 418,4 g/mol, e coloração amarelo ou amarelo claro. É comercializado no país sob a forma de solução injetável, oral e na forma de comprimidos revestidos, as quais se encontram na Tabela 1 (ANVISA, 2011). É praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetato de etila e ligeiramente solúvel em álcool (USP, 2014). Assim, devido à sua baixa solubilidade em água e alta permeabilidade apresentada entre as membranas biológicas, o nimodipino pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e apresenta biodisponibilidade limitada. (PAÁGEORGIU *et al.*, 2006). Os fármacos desta classe estão associados às características farmacocinéticas e de estabilidade físico-química que dificultam o desenvolvimento de novas formulações sejam sólidas, dispersas ou injetáveis. Assim o desenvolvimento de estudos que promovam uma melhoria nestes problemas, é extremamente importante e viável para o tratamento de doenças utilizando fármacos bloqueadores dos canais de cálcio (WHITE, 2003).

Figura 2. Representação da estrutura geral do fármaco Nimodipino.

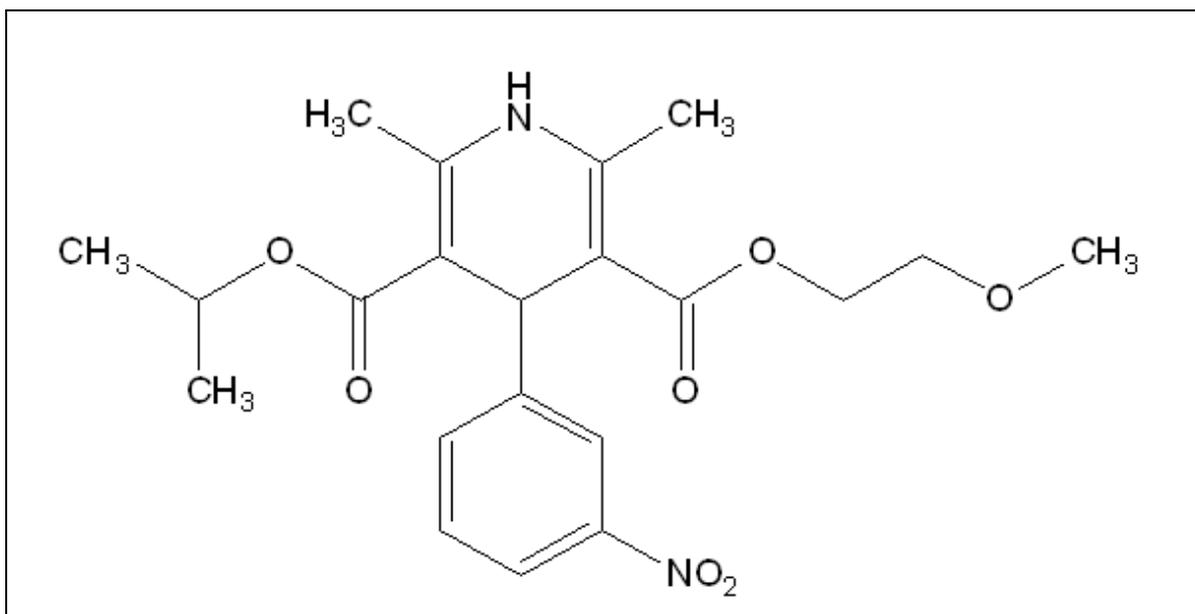


Tabela 1. Relação de algumas formas farmacêuticas registradas encontradas para o fármaco Nimodipino no Brasil, e suas respectivas indústrias.

Nome Comercial	Empresa	Forma Farmacêutica	Vencimento do Registro
Miocardil®	Vitapan Indústria Farmacêutica LTDA	Comprimido revestido (30 mg/30cpr)	12/2015
Nimodipina®	Laboratórios Baldacci S/A	Comprimido Revestido (30 mg/30cpr) Solução oral (40 mg/ml)	03/2017
Nimodipino	EMS S/A	Comprimido revestido (30 mg/30cpr)	07/2016
Nimodipino	Germed Pharmaceutical LTDA	Comprimido revestido (30 mg/30cpr)	06/2016

O nimodipino apresenta-se na literatura sob duas formas cristalinas diferentes, denominadas Modificação I (Mod I) e Modificação II (Mod II) (ARISTIDES *et al.*, 2007). A modificação I é relatada como a forma metaestável, apresentando uma mistura racêmica com isômeros levogenos e destrogenos na mesma proporção. É cristalizado no sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, com quatro moléculas no seu empacotamento, sendo $a = 13,926(1) \text{ \AA}$, $b = 10,983(6) \text{ \AA}$, $c = 14,831(2) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 104,922(4)^\circ$. Enquanto que a modificação II é estável à temperatura ambiente e apresenta-se como um conglomerado, existindo apenas um isômero levogenos ou destrogenos. É cristalizado no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial $P2_12_12_1$ com quatro moléculas no seu empacotamento, com $a = 11,611(7) \text{ \AA}$, $b = 12,572(4) \text{ \AA}$ e $c = 14,614(6) \text{ \AA}$ e $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ (WANG & HERBETTE & RHODES, 1989).

A modificação II cristaliza preferencialmente à baixas temperaturas, tendo como solventes orgânicos o etanol e isopropanol. Abaixo de 88°C o composto II menos solúvel é mais estável. O sistema é enantiotrópico com uma transição reversível para variações de temperatura de 80 a 95°C. Sobre uma energia externa de 7 ± 2 KJ/mol, a formação da forma polimórfica Mod I é favorecida. Portanto para que sejam atingidas velocidades de dissolução satisfatórias, a droga deve ser mantida no estado amorfo ou cristaliza-se de modo a prevenir a transição de I para II (GRUNENBERG & KEIL & HENCK, 1995). A transição pode ocorrer ainda com a presença de solventes orgânicos, onde Mod II é obtida a partir de soluções de Mod I contendo acetona ou álcoois (preferencialmente na presença de água) sob temperaturas variando de 0°C à 80°C, seguida de evaporação e secagem com temperaturas entre 20°C e 70°C. O tempo mínimo para a ocorrência de transição polimórfica é de 2 horas e máximo de 24 horas (GRUNENBERG *et al.*, 1997). As duas formas polimórficas apresentam-se com diferentes propriedades físico-químicas, conforme demonstra a Tabela 2.

Tabela 2. Propriedades físico-químicas para as formas polimórficas Mod I e Mod II do fármaco nimodipino.

Propriedades físico-químicas	Modificação I	Modificação II
Ponto de fusão (°C)	124 ± 1	116 ± 1
Solubilidade em água (mg/100ml)	0,0036 ± 0,007	0,0028 ± 0,04
Entalpia de fusão (kJ/mol)	39 ± 1	46 ± 1
Densidade (g/cm ³)	1,272 ± 0.008	1,300 ± 0,008

CAPÍTULO 2 – TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

2.1 SIMETRIA

O conceito de simetria apresenta-se como uma importante ferramenta utilizada para a caracterização de cristais na cristalografia. Os elementos de simetria são caracterizados por um ponto, um eixo ou um plano; enquanto que as operações de simetria são caracterizadas por rotação em torno de um eixo, reflexões através de um plano e inversões em relação a um ponto (STOUT & JENSEN, 1989). Existem no geral dois tipos de simetria, a translacional que é característica fundamental do estado sólido cristalino e refere-se ao fato de existir no cristal uma unidade que se repete no espaço, e a simetria pontual que restringe-se ao caso pontual da unidade molecular e descreve a repetição periódica em torno de um ponto. O sólido cristalino quanto à sua estrutura, pode ser especificado pela descrição do conteúdo de uma unidade de repetição estrutural combinado com o modo com que essa unidade se repete via simetria translacional, definindo dessa forma a rede da estrutura cristalina.

A rede é uma representação do sólido cristalino constituído por um conjunto de pontos idênticos em um arranjo infinito e regular nas três dimensões, sendo cada ponto equivalente com os seus vizinhos por simetria translacional, apresentando assim topologia com a vizinhança (ou ainda, um padrão de vizinhança) (CULLITY, 2001; GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010).

A geometria da rede de difração pode ser definida por três bases de vetores unitários não co-planares \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} , onde por padrão de convenção o comprimento dos três vetores é denominado de a , b e c , e os ângulos entre eles são chamados α , β e γ , sendo estes os parâmetros que definem a cela unitária (CLEGG, 2009). A rede de difração $L(\mathbf{r})$ pode ser definida em termos das magnitudes u , v e w , nas direções das faces da cela unitária designadas por a , b e c , de acordo com a equação (2.1). Onde δ , representa a função delta de Dirac

$$L(\mathbf{r}) = \sum \delta[\mathbf{r} - (u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c})]. \quad (2.1)$$

Baseando-se nos valores especiais dos parâmetros de rede, são obtidas apenas sete celas unitárias de formas diferentes com os pontos de rede localizados em seus vértices, que correspondem aos sete sistemas de coordenadas tridimensionais utilizados para descrever os cristais, conhecidos como os sete sistemas cristalinos. Na Tabela 3 os sete sistemas cristalinos são listados com os parâmetros da cela unitária característicos de cada um.

Tabela 3. Os sete sistemas cristalinos, e suas respectivas simetrias essenciais, restrições dos parâmetros de rede e tipos de centragem.

Sistema Cristalino	Simetria Pontual	Restrições de Cella Unitária	Tipos de Cella
Triclínico	1	Nenhuma	P
Monoclínico	2	$\alpha = \gamma = 90^\circ$	P, C
Ortorrômico	222	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, C, I, F
Tetragonal	4, 422	$a = b; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, I
Trigonal	3, 32	$a = b; \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	P
Hexagonal	6, 622	$a = b; \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	P
Cúbico	23, 432	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, I, F

Uma análise do grau de simetria dos sistemas descritos permite concluir que o mais simples, e o mais simétrico, é o cúbico. Os demais se ordenam de acordo com a seguinte sequência decrescente de simetria: Hexagonal, Trigonal, Tetragonal, Ortorrômico, Monoclínico e Triclínico (CHATTERJEE, 2008). Cabe salientar que os sistemas cristalinos são definidos a partir dos elementos de simetria pontuais (simetria de Laue), e não pela métrica (restrições de parâmetros de cela unitária que levam em consideração apenas a forma da cela unitária) (CULLITY, 2001; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

As diferentes combinações possíveis das simetrias de rede primitiva com os tipos de centragem de cela, devido ao padrão de vizinhança (topologia), levam a 14 resultados distintos conhecidos como as 14 redes de Bravais. Todos os compostos cristalizam de forma a pertencer a um dos 14 arranjos tridimensionais (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). As redes designadas primitivas são representadas pela

letra P, com exceção para o sistema cristalino romboédrico, que utiliza a letra R por convenção. Elas possuem pontos reticulares localizados nos vértices do paralelepípedo. As sete redes primitivas são denotadas por: $P\bar{1}$, $P2/m$, $Pmmm$, $P4/mmm$, $R\bar{3}m$, $P6/mmm$ e $Pm\bar{3}m$ (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). As celas denominadas centradas apresentam pontos de rede adicionais, podendo ser em sua face ou no interior do paralelepípedo, sendo que a letra F representa os pontos reticulares localizados na face, ou ainda face centrada; enquanto que a letra I representa pontos reticulares no corpo do paralelepípedo, ou ainda corpo centrado (CULLITY, 2001).

A partir das combinações únicas de todos os eixos de rotação próprios e impróprios respeitando as restrições impostas pela simetria translacional, deriva-se os 32 grupos pontuais cristalográficos, os quais apresentam-se arranjados segundo os sete sistemas cristalinos. São subdivididos em três categorias: existindo 11 grupos pontuais centrossimétricos que são conhecidos como grupos de Laue e são considerados grupos de referência; dos 21 grupos remanescentes não centrossimétricos, 11 são grupos enantiomorfos que podem conter uma mistura não racêmica de espécies quirais, e os outros 10 são não enantiomorfos que apesar de não terem centro de simetria apresentam eixos de rotação impróprios sem inversão (CLEGG, 2009). As operações próprias consistem em rotações de ordem n dada por frações $360^\circ/n$ da estrutura sobre um eixo, onde $n = 1, 2, 3, 4$ e 6 . Essas operações não alteram a quiralidade da molécula (RIGAULT, 2001). Enquanto que as operações impróprias promovem a mudança da conectividade da estrutura e consistem em centro de inversão, o qual é simbolizado por uma barra acima do número de rotação \bar{n} , e espelhos que são representados pela letra m . Os elementos de simetria impróprios são chamados de eixos de inversão e se combinam por uma rotação conjugada com uma inversão através do centro do objeto (STOUT & JENSEN, 1989).

A difração de raios X em cristais é determinada parcialmente a partir do grupo espacial e em parte pela disposição relativa dos átomos (coordenadas atômicas e disposição de redes). Na natureza tem-se relato de 230 grupos espaciais tridimensionais únicos, os quais encontram-se catalogados na *International Table for Crystallography* (ITC), onde estão listados de acordo com os diversos tipos de

simetria, orientação das moléculas na cela unitária e delimitação da unidade assimétrica.

Os grupos espaciais descrevem a organização interna do cristal e apresentam uma repetição periódica em intervalos regulares da rede cristalina que preenchem todo o espaço e portanto, representam as 230 maneiras possíveis de se empacotar a matéria no estado sólido cristalino (HAMMOND, 2009). São obtidos a partir da combinação dos 32 grupos pontuais cristalográficos com as 14 redes de Bravais. Sendo divididos em: 2 grupos espaciais triclinicos, 13 grupos espaciais monoclinicos, 59 grupos espaciais ortorrômbicos, 68 grupos espaciais tetragonais, 25 grupos espaciais trigonais, 27 grupos espaciais hexagonais e 36 grupos espaciais cúbicos (HAHN, 2005).

Os compostos em estudo neste trabalho apresentaram-se nos grupos espaciais Cc, $P\bar{1}$ e $P2_1/c$. Para o sistema cristalino triclinico têm-se apenas dois grupos espaciais catalogados, o P1 e o $P\bar{1}$. Sendo o grupo espacial triclinico $P\bar{1}$ o número 2 na ITC, onde o símbolo $\bar{1}$ indica a presença de centro de inversão na molécula, o qual representa o grupo de Laue para este. Não apresenta restrições para a geometria da cela unitária e tem como operações de simetria: (1) 1 e (2) $\bar{1}$ 0,0,0. Os intervalos para unidade assimétrica são: $0 \leq x \leq 1/2$; $0 \leq y \leq 1$; $0 \leq z \leq 1$. O grupo espacial Cc representa o grupo espacial de número 9 na ITC, com grupo de Laue 2/m. Tem se como condições impostas pela geometria da cela unitária: $\alpha = \gamma = 90^\circ$ (para b único) e $\alpha = \beta = 90^\circ$ (para c único) e como operações de simetria: (1) 1; (2) c (x,0,z); (3) t(1/2,1/2,0); (4) n(1/2, 0, 1/2) e (x,1/4,z). Os intervalos para a unidade assimétrica são: $0 \leq x \leq 1$; $0 \leq y \leq 1/4$ e $0 \leq z \leq 1$. O grupo espacial $P2_1/c$ corresponde ao número 14 na ITC, e apresenta como operações de simetria (1) 1; (2) $2((0,1/2,0), y,1/4)$; (3) $\bar{1}$ (0,0,0); (4) c(x,1/4,z). Os intervalos para a unidade assimétrica são: $0 \leq x \leq 1$; $0 \leq y \leq 1/4$ e $0 \leq z \leq 1$ (HAHN, 2005).

2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

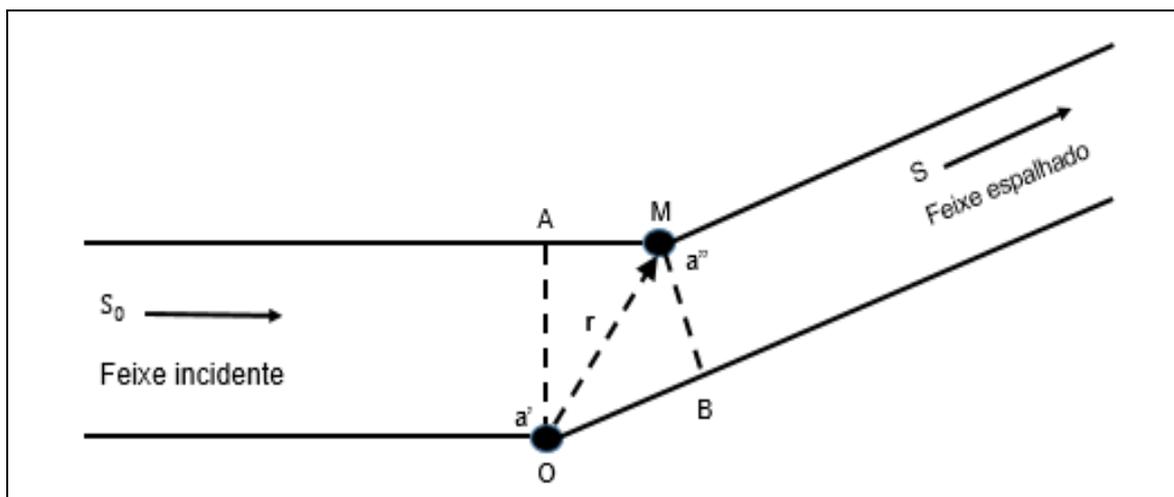
A radiação X é uma radiação eletromagnética, situada na região entre os raios gama e ultravioleta, com intervalo de comprimento de onda para a ocorrência do fenômeno da difração variando de 0,4 Å a 2,0 Å. Quando um feixe de raios X atinge um dado material, seus elétrons tendem a oscilar devido ao campo elétrico da radiação incidente, gerando dessa forma uma nova fonte espalhadora em todas as direções. Assim, o fenômeno da difração pode ser definido como a interferência provocada por um corpo quando colocado na trajetória das ondas, onde a distribuição espacial da intensidade relativa resultante desta interferência é denominada difração (CULLITY, 2001).

Da interação da radiação eletromagnética com a matéria, no estado sólido cristalino surgem três fenômenos importantes, a absorção, emissão e o espalhamento. Na absorção, ocorre a transição de um estado eletrônico fundamental para um nível de maior energia a partir da absorção de energia da radiação incidente, o fenômeno da emissão representa a radiação emitida quando há o retorno de estados eletrônicos de maior energia para o estado fundamental, enquanto que no espalhamento tem-se a radiação emitida por cargas aceleradas sobre ação de um campo elétrico de onda incidente que juntamente com o fenômeno da interferência caracterizam a difração (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Assim, tendo em vista que o comprimento de onda dos raios X é da mesma ordem de grandeza das distâncias inter-atômicas, a incidência de radiação gera a difração das ondas espalhadas pelos diferentes centros espalhadores discretos da matéria. Tratando-se da matéria cristalina com alta periodicidade e organização, o efeito combinado entre essas ondas obedece a um padrão recíproco e regular de acordo com a distribuição atômica no cristal (AUTHIER, 2003). Objetivando portanto, a localização geométrica das direções de interferência construtiva, tem-se a representação de um cristal formado a partir de uma distribuição discreta de densidade eletrônica. Onde um dado átomo a' posicionado na origem O, encontra-se a uma distância r do átomo a'' posicionado em M. Os centros espalhadores são representados pelos átomos a' e a'' , e as direções dos feixes de raios X incidentes e espalhadas são representados pelos vetores unitários s_0 e s . A diferença de

caminho óptico entre as duas ondas espalhadas a partir do conteúdo eletrônico dos átomos a' e a'' é:

$$\delta = \overline{OB} - \overline{AM} = \mathbf{r} \cdot (\mathbf{s} - \mathbf{s}_0) \quad (2.2)$$

Figura 3. Espalhamento resultante de uma distribuição discreta de cargas.



A diferença de fase entre as duas ondas espalhadas, levando em consideração que a radiação incidente é monocromática e tem comprimento de onda λ , pode ser escrita pela Equação (2.3).

$$\Phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi \mathbf{r} \cdot \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda} \quad (2.3)$$

A interferência entre as ondas espalhadas depende portanto, do comprimento de onda da radiação incidente e da direção dos feixes de raios X incidentes e espalhadas, que rearranjando na Equação (2.3) fornece a diferença de fases entre as ondas espalhadas no experimento da difração de raios X. Para estarem em fase, o produto escalar $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ deve ser um número inteiro do comprimento de onda, ou zero e portanto a fase depende do vetor \mathbf{S} e da posição do espalhador \mathbf{r} .

A fase depende da mudança de direção \mathbf{S} , do espaço recíproco, em relação ao feixe incidente e da posição \mathbf{r} do espaço direto, sendo o módulo de $|\mathbf{S}|$ definido pela Equação (2.6) e igual ao inverso da distância interplanar d_{hkl} , que ao serem substituídas e rearranjadas fornece a famosa Equação (2.7), conhecida como Lei de

Bragg. Sendo n um número inteiro, λ o comprimento da radiação incidente, θ o ângulo de incidência e d_{hkl} a distância interplanar

$$|\mathbf{S}| = \frac{2 \operatorname{sen} \theta}{\lambda} \quad (2.6)$$

$$n\lambda = 2d_{hkl}\operatorname{sen} \theta. \quad (2.7)$$

Na Equação (2.7) é possível observar a descrição do método matemático utilizado por William Lawrence Bragg em 1912, para se obter as condições para a ocorrência da difração (BRAGG, 1922). Ele considerou a difração como uma consequência da reflexão de um feixe de raios X por vários conjuntos de planos reticulares, que são caracterizados através de três números inteiros, denominados índices de Miller (hkl). Esta condição estabelece que se a radiação espalhada estiver em fase, a diferença de caminho óptico será um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente (CLEGG, 2009). Deste modo, esta relação matemática permite a determinação das direções de interferência construtiva em um cristal, formado por uma distribuição discreta de densidades eletrônicas (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Cabe ressaltar que a lei de Bragg não é uma lei fenomenológica, e na discussão acima considera-se somente as reflexões de dois planos e para esse caso os máximos de difração são pouco definidos e são observados com uma variação grande no valor de θ . Entretanto para o caso de cristais, centenas de planos compõem um mosaico de blocos que constituem o cristal macroscópico, e para estas condições, o máximo de difração é definido. Portanto a lei de Bragg não retrata a realidade dentro do cristal, pois a densidade de elétrons dentro da cela unitária não está contida em planos, mas sim distribuída por toda cela unitária. Para cada rede cristalina é possível construir uma rede recíproca, assim chamada por que muitas de suas propriedades são recíprocas às propriedades da rede cristalina.

2.3 FATOR DE ESTRUTURA E A DENSIDADE ELETRÔNICA

O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, no caso da cristalografia por difração de raios X, pode ser expresso pela função espalhamento, que para o caso de um único átomo tem-se o fator de espalhamento atômico denominado f , que corresponde à razão entre a amplitude da onda espalhada pelo átomo e a amplitude da onda espalhada por um único elétron.

A função do fator de espalhamento atômico depende do comprimento de onda da radiação incidente e do seu respectivo ângulo de incidência, portanto é dependente de $\sin \theta / \lambda$. Considerando que um elétron isolado espalha raios X com intensidade I , espera-se que em um átomo de Z elétrons o espalhamento apresente uma intensidade ZI . Entretanto, devido às distâncias entre os elétrons em um átomo serem da ordem do comprimento de onda dos raios X, as ondas espalhadas interferem umas com as outras de maneira a existir uma intensidade ZI apenas na direção de incidência destes raios X. Assim, para o espalhamento em outras direções, a interferência é parcialmente destrutiva e o valor da amplitude total cai com o aumento do ângulo de espalhamento (WALLWORK, 2001; STOUT & JENSEN, 1989). O valor máximo de f é Z (número atômico do átomo), e ocorre quando todos os elétrons espalham em fase na direção de incidência $2\theta = 0$, pois não há diferença de caminho óptico entre os diversos elétrons.

Considerando um átomo esférico, com o seu centro coincidente com a origem do sistema de coordenadas da cela unitária, tem-se que a onda total espalhada por um pequeno volume dv em uma posição relativa \mathbf{r}_j terá uma amplitude proporcional à $\rho(\mathbf{r}) \cdot dv$ e uma fase igual à $2\pi i \cdot \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{h}$. Portanto a amplitude total da onda espalhada será igual à f_j conforme demonstra a Equação (2.8).

$$f_j = \rho(\mathbf{r}_j) e^{2\pi i (\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{h})} \quad (2.8)$$

Tratando-se de cristais, o Fator de Estrutura representa uma medida da amplitude de reflexão para um conjunto de planos hkl , e pode ser considerado como resultado da adição das ondas espalhadas na direção hkl , refletidas por N átomos da cela unitária. É um número complexo que representa o espalhamento por todos os componentes da cela unitária, fornecendo uma descrição matemática do padrão

de difração. Pela Equação (2.9), observa-se a relação das coordenadas atômicas no espaço direto e os índices do espaço recíproco, hkl , denominados de Índices de Miller.

$$F_{hkl} = \sum_j f_j e^{2\pi i(hx+hy+lz)} \quad (2.9)$$

A função densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, contém toda a informação da estrutura cristalina, e está relacionada com o fator de estrutura através da Transformada de Fourier, de acordo com o Teorema da Convolução. É obtida a partir da Síntese de Fourier do Fator de Estrutura, conforme demonstra a Equação (2.10), sendo V o volume da cela unitária, F_{hkl} o fator de estrutura na forma complexa, e $\delta(\mathbf{h})$ a fase das amplitudes.

$$\rho(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}) = \frac{1}{V} \sum |\mathbf{F}(\mathbf{h})| e^{-2\pi i(hx+hy+lz)+i\delta(\mathbf{h})} \quad (2.10)$$

Com a equação da função densidade eletrônica, torna-se evidente o problema da fase, haja vista que o conhecimento da função de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ para cada posição, depende do conhecimento das fases. A solução deste problema em cristalografia de pequenas moléculas é obtida pelos Métodos Diretos, e para macromoléculas pelo Método de Paterson (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Os Métodos Diretos representam uma metodologia cujo objetivo é encontrar as fases dos fatores de estrutura através de relações matemáticas, a partir do conjunto de intensidades medido experimentalmente. A fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes em sua grande maioria, entretanto para o caso particular da difração de raios X as amplitudes dos fatores de estrutura e as fases estão relacionadas através do conhecimento da função de densidade eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Como a função $\rho(\mathbf{r})$ está relacionada com $F(hkl)$ através da transformada de Fourier, restrições matemáticas na função $\rho(\mathbf{r})$ impõem restrições no $F(hkl)$. Assim como a amplitude é conhecida, a maioria das restrições limita os valores das fases, facilitando dessa forma a determinação destas. A relação entre essas duas quantidades é baseada, tomando-se duas importantes propriedades da função densidade eletrônica: a positividade e atomicidade da função, ou seja, a função é descrita em termos de átomos discretos (KARLE & HAUPTMAN, 1950).

Historicamente, a primeira relação matemática capaz de fornecer informações sobre os valores das fases a partir dos fatores de estrutura normalizados foi obtida por Harker e Kasper em 1948. Em 1953, Karle e Hauptman estabeleceram os conceitos básicos que envolvem os fundamentos probabilísticos dos métodos diretos. O grande poder deste método em solucionar estruturas cristalinas complexas conferiu em 1985, o Prêmio Nobel de químicas ao matemático Hauptman e ao físico Karle. Sayre em 1953, definiu que as funções $\rho(x, y, z)$ e $\rho^2(x, y, z)$ possuem máximos nas mesmas posições, para casos de atomicidade da matéria onde a estrutura é formada por átomos definidos e similares, e assim a Transformada de Fourier da $\rho(x, y, z)$ pode ser escrita como $(1/V)F_{hkl}$ para casos de estruturas constituídas apenas por átomos iguais, onde sua respectiva densidade eletrônica pode ser definida de acordo com a Equação (2.11)

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} F_{\mathbf{h}} e^{-2\pi i(\mathbf{S} \cdot \mathbf{r})}. \quad (2.11)$$

O Fator de estrutura para o caso da $\rho^2(x, y, z)$ pode ser definido pela Equação (2.12), onde g corresponde ao fator de espalhamento do átomo ao quadrado.

$$G_{hkl} = g \sum_{j=1}^N e^{2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (2.12)$$

A Transformada de Fourier da $\rho^2(x, y, z)$ pode ser escrita como $(1/V)F_{hkl}$, e pelo Teorema da Convolução é $(1/V)F_{hkl} * (1/V)F_{hkl}$, sendo F_{hkl} uma função discreta definida apenas no espaço recíproco, a integração de convolução é uma soma com os vetores no espaço recíproco representados por \mathbf{h} e \mathbf{k} na Equação (2.13)

$$G_{\mathbf{h}} = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h}-\mathbf{k}}. \quad (2.13)$$

Pela razão entre as Equações (2.12) e (2.13), tem-se a Equação (2.14), que ao ser substituída em (2.12) fornece a famosa Equação de Sayre (2.15) e relaciona estruturas somente para casos de átomos iguais, onde $\theta_{\mathbf{h}}$ representa o fator de espalhamento do átomo elevado ao quadrado. O módulo de $|F_{\mathbf{h}}^2|$ pode ser representando assim pela Equação (2.16)

$$F_{\mathbf{h}} = \left(\frac{f}{g}\right) G_{\mathbf{h}} = \theta G_{\mathbf{h}} , \quad (2.14)$$

$$F_{\mathbf{h}} = \frac{\theta_{\mathbf{h}}}{V} \sum_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h}-\mathbf{k}} e \quad (2.15)$$

$$|F_{\mathbf{h}}|^2 = \frac{\theta_{\mathbf{h}}}{V} \sum_{\mathbf{k}} |F_{\mathbf{h}} F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h}-\mathbf{k}}| e^{i(\delta_{-\mathbf{h}} + \delta_{\mathbf{k}} + \delta_{\mathbf{h}-\mathbf{k}})} . \quad (2.16)$$

A Equação de Sayre é válida para estruturas centrossimétricas e não-centrossimétricas, e as fases obtidas são representadas por números reais e positivos. Para a reflexão \mathbf{h} tem-se $S(\mathbf{h})$ e \mathbf{k} tem-se $S(\mathbf{k})$, os quais representam os sinais dos fatores de estrutura, como se segue na Equação (2.18)

$$S(-\mathbf{h})S(\mathbf{k})S(\mathbf{h} - \mathbf{k}) \cong + . \quad (2.18)$$

A Equação (2.18) é uma expressão probabilística e indica a necessidade da utilização do Método dos Mínimos Quadrados para a qualidade e confiabilidade dos conjuntos de fases obtidos. O melhor conjunto de fases é indicado pelas Figuras de Mérito, que é obtido por meio de um processo iterativo e repetitivo, realizado até que se obtenha um conjunto de fases com valores estáveis, que serão utilizados para o cálculo do mapa de densidade eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

3.1 CRISTALIZAÇÃO

De acordo com a termodinâmica, a cristalização resulta em uma redução geral na energia livre do sistema, Energia de Gibbs, sendo tal redução tendenciosa pela cinética do sistema em cristalizar o mais rapidamente possível, de modo a aliviar a supersaturação imposta. O processo de cristalização é dividido nas fases de nucleação e crescimento dos cristais, e baseia-se na lenta formação de uma solução saturada do sólido em estudo. A nucleação envolve a formação de agregados de moléculas que excederam um tamanho crítico e são, portanto estáveis. Com a formação do núcleo cristalino, o mesmo começa a crescer pela incorporação de outras moléculas no cristal em crescimento (CUNHA, 2008). Devido a interações atrativas entre os cristais, os grandes cristais que podem ser observados durante a cristalização são normalmente formados por pequenos cristais unidos por ligações fracas, e assim o tamanho e a forma dos cristais dependem da relação entre estes dois fatores. Normalmente, o resfriamento lento resulta em cristais grandes, enquanto que o resfriamento rápido produz cristais menores (PEIXOTO, 2008).

Para crescer cristais de qualquer composto, as moléculas ou íons devem ser levados a um estado de supersaturação (estado termodinamicamente instável), alcançada pela evaporação lenta do solvente ou pela variação de alguns dos parâmetros como temperatura, pH e força iônica.

Todos os experimentos de crescimento de monocristal podem ser realizados em bancadas comuns de laboratório, desde que não submetidas a vibrações de equipamentos, fiquem longe de correntes de ar, fontes de aquecimento e sem incidência direta de luz solar (CUNHA, 2008). A solubilização da amostra do sólido ocorre a partir de um solvente polar de ponto de ebulição maior que 50 °C. São solventes típicos em ordem de preferência: clorofórmio, acetato de etila, etanol, metanol, 1,2-dicloroetano, dimetilsufóxido e dimetilformamida. Se forem observadas partículas em suspensão, a solução deve ser filtrada para um recipiente limpo, caso contrário pode haver crescimento de cristais geminados, que na maioria das vezes são inadequados para o experimento de difração de raios X.

Para que uma substância orgânica forneça monocristais com características adequadas à obtenção da estrutura cristalina via difração de raios X, algumas diretrizes empíricas devem ser tomadas, como: massa molecular com valor superior à 200 D, ponto de fusão superior a 100 °C, presença de anéis aromáticos e apresentar dois ou mais sítios com formação de ligações de hidrogênio intermoleculares. Considera-se como cristal adequado para o experimento de difração de raios X, aquele que apresentar no geral uniformidade na sua estrutura, pureza a nível atômico, molecular e iônico, preferencialmente ausência de geminação e ausência de desordem física. Entretanto, em sua grande maioria os monocristais são imperfeitos constituídos por regiões ligeiramente desalinhas (STOUT & JENSEN, 1989). Em todos os procedimentos, o aparecimento de cristais pode durar semanas, sendo que quando formados, devem ser removidos da solução com o auxílio de uma espátula metálica e depositados em papel absorvente para remoção do excesso do solvente, pois se deixados secar ao ar podem aparecer trincas no cristal. Dentre as metodologias mais utilizadas para a formação de cristais, tem-se à difusão a vapor, difusão de sólido e a evaporação lenta.

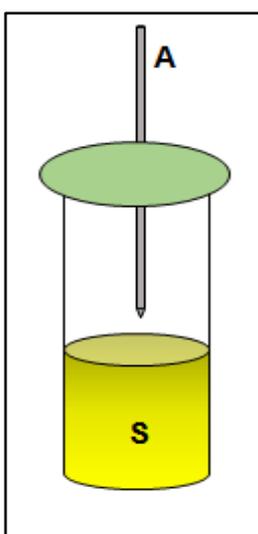
Método de difusão a vapor: baseia-se na saturação líquido-vapor de um líquido de polaridade superior pelo vapor de um segundo líquido de polaridade inferior e pressão de vapor superior ao primeiro. Assim, em função da volatilização preferencial do líquido de menor ponto de ebulição, a câmara de saturação fica enriquecida com os vapores deste líquido, que lentamente difundem na solução do sólido/líquido polar, diminuindo lenta e gradualmente a polaridade da solução, que provoca a supersaturação da amostra. No método de difusão a vapor, o solvente polar refere-se aquele pertencente à solução contendo o soluto (CUNHA, 2008).

Método de difusão do sólido: baseia-se na difusão lenta de um líquido de menor polaridade em outro de maior polaridade, em função de pequena área superficial de contato entre eles, proporcionado pelo emprego de um tubo de vidro longo (≥ 15 cm) e de diâmetro interno pequeno ($< 1,0$ cm). Apesar de solúveis, a lenta adição do líquido apolar proporciona, no início do experimento, a formação de um menisco indicativo da interface de contato entre os líquidos. Em alguns casos, dependendo do par de solventes, este menisco pode não ser perceptível no fim do experimento. No método por Difusão do sólido o que influencia é a diferença de

densidade entre os solventes, e para este caso os cristais tendem a aparecer na interface entre os mesmos à medida que os solventes tendem a se misturar por difusão. Método de evaporação lenta: é o método operacionalmente mais simples, e se baseia na evaporação lenta do solvente da solução do sólido em estudo. Também é o método mais demorado (CUNHA, 2008).

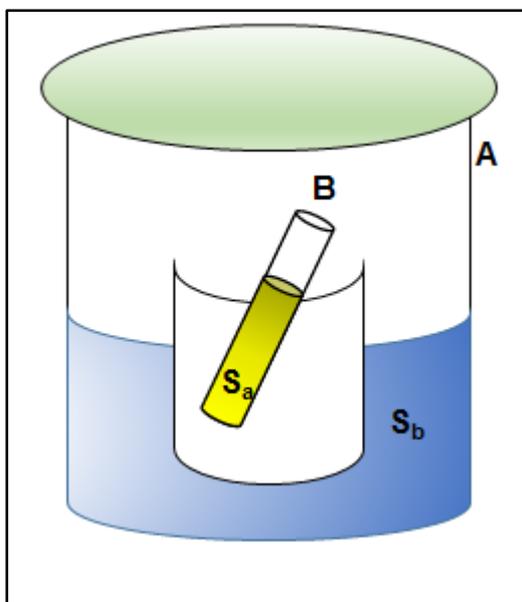
A azina assimétrica ((8E,9E)-1-(4-metóxi-benzilideno)-2-(1-(4-nitrofenil)etilideno) hidrazona ($C_{16}H_{15}N_3O_3$), cristalizou-se via método de evaporação lenta utilizando-se como solvente orgânico o metanol à $-2^{\circ}C$, o experimento foi finalizado após 10 dias com formação de cristais que atendem aos critérios de faces e forma definidos, e de polarização da luz. A azina assimétrica ((8E,9E)-1-(4-etóxi-benzilideno)-2-(1-(4-nitrofenil) etilideno) hidrazona ($C_{17}H_{17}N_3O_3$), cristalizou-se via método de evaporação lenta utilizando-se como solvente orgânico o etanol à $-2^{\circ}C$, o experimento foi finalizado após 15 dias com formação de cristais que atendem aos critérios de faces e forma definidos, e de polarização da luz. Sendo que ambos, os experimentos foram realizados no laboratório de Análise Instrumental localizado no Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Estadual de Goiás. Segue na Figura 4, a representação do experimento de cristalização realizado para as duas azinas assimétricas.

Figura 4. Experimento de cristalização por evaporação lenta.



A amostra de nimodipino utilizada neste trabalho cristalizou-se via método de difusão à vapor, utilizando como solventes orgânicos acetona e ciclohexano à 25°C, o experimento foi finalizado após 20 dias com formação de cristais que atendem aos critérios de faces e forma definidos, e de polarização da luz. Sendo que este experimento foi realizado no laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico da Indústria Farmacêutica Vitapan, localizada no DAIA (Distrito Agroindustrial de Anápolis). Segue na Figura 5, a representação do experimento de cristalização realizado para o fármaco nimodipino.

Figura 5. Experimento de cristalização por difusão à vapor.



3.2 COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS

É a etapa em que se obtém a medida das intensidades das ondas difratadas. Após um dado número convencional de reflexões um computador acoplado a um difratômetro calcula os parâmetros da melhor cela unitária e da matriz orientação, baseando-se em reflexões centradas e indexadas, seguindo a estratégia que irá fornecer um conjunto de dados completos e uma alta multiplicidade observada, que é melhor obtida utilizando a tecnologia do detector bidimensional do tipo CCD. Com

a obtenção da matriz orientação, um programa de coleta de dados é iniciado automaticamente e a partir deste, obtém-se um conjunto de imagens que após o processamento e integração fornecem um conjunto de reflexões contendo a direção hkl e a intensidade de cada feixe difratado (ALMEIDA, 2014).

Durante o procedimento de coleta de dados destaca-se como etapas importantes: escolha da radiação, que pode ser de molibdênio ou cobre sendo que esta escolha está diretamente relacionada com o tamanho do cristal, escolha da temperatura, a qual é aconselhada à baixas temperaturas, escolha do monocromador, que pode ser de grafite por exemplo, sendo importante ressaltar que o uso de monocromadores resulta em uma redução nas radiações indesejadas próximas aos picos de radiação, centragem do cristal, onde inicialmente o cristal é colocado sobre uma fibra de vidro que a seguir é montada na cabeça de um goniômetro, que realiza movimentos translacionais nos eixos X, Y e Z com o objetivo de obter a melhor centragem, indexação e determinação da cela unitária e simetria.

As dimensões da cela unitária e seus desvios padrões obtidos, são estimados a partir da matriz orientação, que fornecem indícios sobre o melhor conjunto de dados para determinação da estrutura. A matriz orientação deve assegurar que o volume do espaço recíproco, que contém os dados da coleta, contenha ao menos um volume assimétrico completo tendo em vista a simetria de Laue do cristal. A lista de conjuntos hkl, utilizada para obter a matriz orientação contém vetores da rede recíproca, os quais são distribuídos de forma uniforme ao longo do espaço recíproco e que correspondem as fortes intensidades difratadas. As reflexões são medidas repetidas vezes durante a coleta de dados, sendo que de tempos em tempos a matriz orientação é atualizada após uma re-centralização de todas as reflexões listadas (STOUT & JENSEN, 1989). As coletas dos compostos em estudo neste trabalho foram realizadas em colaboração com o Grupo de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP).

Em sua maioria, a intensidade dos dados coletados representa toda a informação quanto à estrutura, obtida a partir de medições físicas do cristal. A quantidade mais importante derivada a partir das intensidades coletadas é o fator de estrutura, utilizado para calcular o mapa de densidade eletrônica e por consequência as posições atômicas. Por esta razão, comumente converte-se as intensidades

observadas em amplitudes dos fatores de estrutura utilizando o programa de redução de dados, corrigido pelos fatores que os afetam como, extinção primária e secundária, absorção, Lorentz e polarização.

3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO

Dentre os mais sofisticados códigos de resolução de estruturas utilizados pelos cristalógrafos, destaca-se o ShelXS desenvolvido por George Sheldrick e SIR, desenvolvido por Altomare e colaboradores. A etapa da solução está baseada na construção dos mapas de densidade eletrônica, a partir do melhor conjunto de fases, o qual é indicado pelas figuras de mérito. Os mapas são resultado da síntese de Fourier, utilizando como coeficientes de série os fatores de estrutura normalizados (SHELDRICK, 1997; ALTOMARE, *et al.*, 1993; FARRUGIA, 2012).

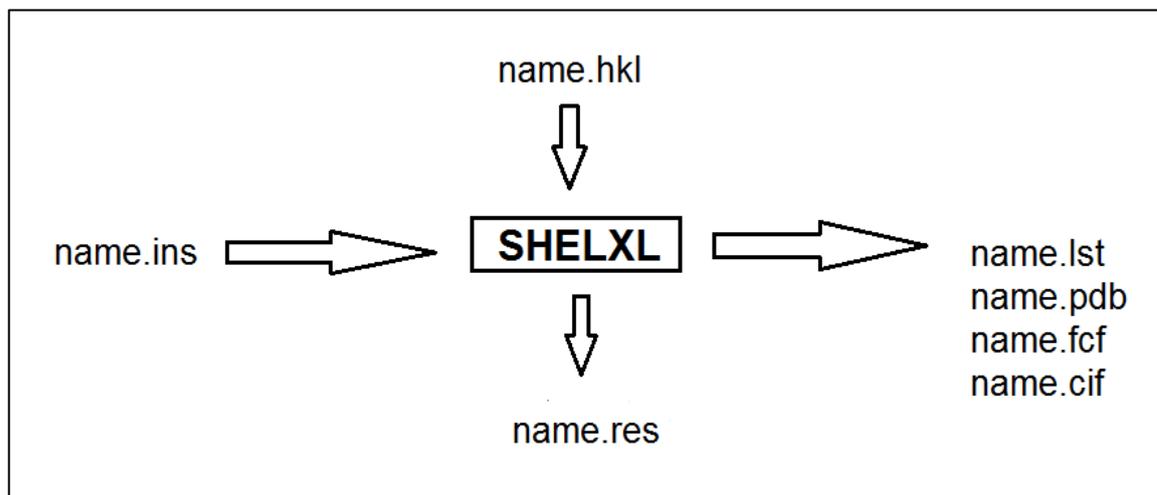
Na construção do modelo cristalográfico, o refinamento abrange desde às etapas de obtenção do modelo inicial até a obtenção do modelo confiável e preciso. É o procedimento de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observado e calculado, utilizando o princípio dos Mínimos Quadrados, em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada por meio da função M , conforme demonstra a Equação (2.20) (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010).

$$M = \sum_{\mathbf{h}} w_{\mathbf{h}} \left[|F(\mathbf{h})|_{\text{obs}}^2 - |F(\mathbf{h})|_{\text{cal}}^2 \right]^2 \quad (2.20)$$

Os índices estatísticos são utilizados para avaliar a diferença entre o conjunto dos dados teóricos $\sum |F(\mathbf{h})_{\text{cal}}|$ (fator de estrutura calculado, gerado para o modelo construído), e o conjunto de dados experimentais $\sum |F(\mathbf{h})_{\text{obs}}|$ (fator de estrutura medido experimentalmente, e que apresenta erros experimentais). Sendo $w_{\mathbf{h}}$ correspondente ao peso atribuído à cada reflexão, inversamente proporcional ao desvio padrão $S_{\mathbf{h}}$, que está associado a medida de cada reflexão \mathbf{h} . O modelo ideal é aquele que minimiza M , sendo as posições atômicas ajustadas de tal modo que se aproximem do valor experimental. O refinamento deve ser guiado pela convergência

e consistência química do modelo obtido, destacando-se neste trabalho o ShelXL, cuja rotina é evidenciada pela Figura 6.

Figura 6. Representação da rotina do SHELXL (Adaptado de FERNANDES, 2012).



O programa ShelXL necessita dos arquivos de entrada name.hkl e name.ins para o seu funcionamento. O name.ins contém os dados do cristal, as instruções de refinamento, e as coordenadas atômicas; enquanto que o arquivo name.hkl contém as coordenadas das reflexões medidas no espaço recíproco, e as intensidades com incertezas associadas ao desvio padrão (SHELDRICK, 2008). Após alguns ciclos de refinamento, são gerados dois arquivos principais: o name.res que contém as novas coordenadas fracionárias e os parâmetros de deslocamento; e o name.lst que contém informações detalhadas do modelo cristalográfico. Com o avanço no refinamento, novos parâmetros podem ser incluídos ou ajustados no arquivo name.res, o qual é salvo na extensão name.ins, que gera outro ciclo de refinamento, o qual será repetido até a obtenção de um modelo confiável e preciso (SHELDRICK, 1998).

Em alguns casos, o refinamento da estrutura não converge de uma forma natural, e algumas possíveis ações devem ser tomadas. Problemas no refinamento são evidenciados quando parâmetros de deslocamento atômico assumem valores absurdos, ou ainda mudanças de parâmetros tornam a estrutura sem conectividade química. Para estes casos, deve-se considerar que a exclusão de átomos válidos é no geral menos prejudicial do que a inclusão de dados falsos, e em qualquer caso os

átomos válidos aparecem novamente nos mapas de densidade eletrônica (MULLER *et al.*, 2006).

A estrutura cristalográfica é a média de todas as moléculas sobre o volume de um cristal em um determinado momento. Em muitos casos partes da molécula são encontradas em mais de uma orientação cristalográfica, isto pode ser provocado pela existência de mais de uma molécula na unidade assimétrica, pela ocorrência de geminação do cristal, ou ainda pela presença de desordem. Moléculas desordenadas possuem fragmentos com duas ou mais orientações, apresentando assim dois ou mais conjuntos de coordenadas para cada átomo. Indícios de desordem podem estar relacionados à valores altos nos parâmetros de deslocamento anisotrópico, sendo que destaca-se como principais tipos de desordem, a posicional e substitucional. Desordem substitucional: um mesmo sítio em duas celas unitárias é ocupado por dois diferentes átomos. Desordem posicional: um mesmo átomo ocupa dois ou mais sítios, podendo ser na mesma cela unitária (caracterizando uma desordem do tipo dinâmica), ou em duas ou mais celas unitárias diferentes (caracterizando desordem do tipo estática). Na desordem estática, a média do conteúdo da cela unitária é obtida medindo todo o espaço para diferentes celas unitárias. Outro tipo de desordem conhecido, é a do tipo MESS que ocorre quando grandes espaços vazios ou cavidades no interstício molecular são preenchidos por moléculas do solvente, orientadas de maneira randômica, sendo que não contribuem no experimento de difração pois seu espalhamento é difuso (SHELDRICK, 2008).

A introdução de desordem no modelo, aumenta consideravelmente o número de parâmetros a serem refinados, e assim a fim de melhorar o refinamento utilizam-se as *constraints* e *restraints*. *Constraints* são equações que relacionam ou atribuem valores numéricos fixos a dois ou mais parâmetros, reduzindo o número de parâmetros independentes a serem refinados. Enquanto que *restraints* são ferramentas que permitem ao cristalógrafo introduzir informações químicas e físicas provenientes de outras fontes, que não o experimento de difração de raios X. São utilizadas com o objetivo de assegurar que certos parâmetros geométricos e de deslocamento térmico estejam dentro da normalidade, restringindo distâncias, ângulos de ligação e ângulos de torção a certos valores. Estruturas desordenadas

são frequentemente tratadas e modeladas utilizando os softwares SHELXL e PLATON, ambos integrantes do pacote WINGX (FARRUGIA, 2012).

Com a finalização do trabalho de construção do modelo cristalográfico, as informações no geral, são armazenadas em um arquivo texto comum respeitando o padrão CIF. Este formato de arquivo armazena as informações cristalográficas individualmente, com um código para cada item no formato ASCII. Facilitando e viabilizando assim, o intercâmbio das informações cristalográficas.

3.4 ANÁLISE, VALIDAÇÃO E DÉPOSITO EM BANCO DE DADOS

Os dados obtidos durante a etapa de refinamento são analisados, a fim de discutir a arquitetura e geometria molecular, bem como as distâncias entre átomos, ângulos diedrais, ângulos de ligação e planaridade. Além dos estudos supramoleculares, que analisam como as moléculas se organizam no cristal, levando em conta as interações intermoleculares e maneira como elas influenciam o empacotamento do retículo cristalino. Dentre as interações intermoleculares, destaca-se as interações eletrostáticas fortes, Forças de Van der Waals, ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e outras interações envolvendo sistemas π deslocalizados.

A etapa de validação consiste na avaliação dos possíveis erros presentes no modelo construído, os randômicos (corresponde à erros inerentes ao procedimento experimental, cujas variáveis são incontrolláveis) e os sistemáticos (corresponde a erros passíveis de correção, e encontram-se relacionados com o equipamento, analista e outros). Portanto, a avaliação estatística do conjunto de dados calculado e observado, pode ser feita baseando-se nas figuras de mérito, representada pelo GOOF (*Goodness-of-Fit*) e R (*Residual Factors*), os quais representam índices estatísticos que indicam a qualidade de uma estrutura cristalográfica. O GOOF é dado pela Equação (2.21).

$$\text{GOOF} = \left[\sum_{\mathbf{h}} w \frac{(|\mathbf{F}(\mathbf{h})|_{\text{obs}}^2 - |\mathbf{F}(\mathbf{h})|_{\text{cal}}^2)^2}{\mathbf{m} - \mathbf{n}} \right] \quad (2.21)$$

Onde m representa o número de observações, n o número de parâmetros independentes refinados, e w o fator peso. GOOF maior que cinco, indica problemas no modelo cristalográfico e no conjunto de dados, sendo o modelo ideal representado pela sua unidade. O grau de precisão do modelo cristalográfico construído é avaliado pelo índice de discordância R , calculado a partir da quantidade total desviada entre os conjuntos experimentais e teóricos. Estruturas confiáveis apresentam-se no intervalo entre 0,02 e 0,06 após o refinamento. Entretanto, cabe ressaltar que o intervalo descrito acima, pode ser maior dependendo do cristal, da estrutura, da resolução (presença de desordem e/ou solventes), sem que isto necessariamente afete a confiabilidade do refinamento. Fazendo-se necessário sempre a interpretação química e física do cristalógrafo caso à caso. Sabe-se que os fatores de estrutura elevados ao quadrado correspondem às reflexões mais intensas, e conseqüentemente à um maior peso em relação às reflexões fracas, assim, a precisão do refinamento é avaliada pelas Equações (2.22) e (2.23).

$$R = \frac{\sum |F(\mathbf{h})|_{\text{obs}} - |F(\mathbf{h})|_{\text{cal}}|}{\sum |F(\mathbf{h})|_{\text{obs}}} \quad (2.22)$$

$$R_w = \left[\frac{\sum w(|F(\mathbf{h})|_{\text{obs}}^2 - |F(\mathbf{h})|_{\text{cal}}^2)^2}{\sum w(|F(\mathbf{h})|_{\text{obs}}^2)^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2.23)$$

A determinação da estrutura cristalina não é finalizada após o refinamento com a convergência do modelo cristalográfico e os parâmetros de deslocamento atômico, modelos incorretos podem ter resultados satisfatórios na etapa de refinamento, fazendo-se necessário uma análise detalhada da estrutura cristalográfica. Na etapa de validação deve se avaliar a completeza das informações (bem como, análise das dimensões da cela unitária e o seu volume, densidade calculada a partir do conteúdo da cela derivado da lista de coordenadas atômicos e outros), a qualidade da análise (é a questão mais difícil e depende de diversos fatores como a qualidade do cristal, programa de coleta de dados utilizado, experiência do cristalógrafo e softwares utilizados), e o grau de convergência da estrutura cristalográfica (é a questão mais importante, sendo que os programas

computacionais podem oferecer apenas uma resposta parcial a cerca, fazendo-se necessário a interpretação própria do cristalógrafo). No geral, utiliza-se nos testes de validação o programa PLATON, que contém vários procedimentos computacionais e gráficos para a análise dos resultados. Corresponde a um programa de acesso livre, que disponibiliza o código fonte e executável, e avalia a sintaxe, construção e finalização do arquivo CIF. Outra opção é a utilização do checkCIF, serviço gratuito da IUCr que implementa os testes de validação por meio do PLATON, entretanto com a utilização da internet. O arquivo de saída do PLATON apresenta uma lista de alertas que indica a existência de possíveis problemas, e são classificados quanto ao nível de gravidade em A, B e C, e quanto à natureza do problema em 1, 2, 3 e 4. Como alertas usualmente relatados tem-se, problemas na conectividade química, em ligações de hidrogênio, em contatos intermoleculares existentes, em comprimentos e ângulos de ligação, presença de vóides, problemas nos elipsoides de deslocamento, simetria incorreta e desordem (SPEK, 2006). Com a conclusão na etapa de validação e análise dos dados, o modelo cristalográfico no formato CIF é depositado em um dos bancos disponíveis, sendo que para pequenas moléculas utiliza-se o CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*) e para macromoléculas biológicas utiliza-se o PDB (*Protein Data Bank*) (CSD, 2000).

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

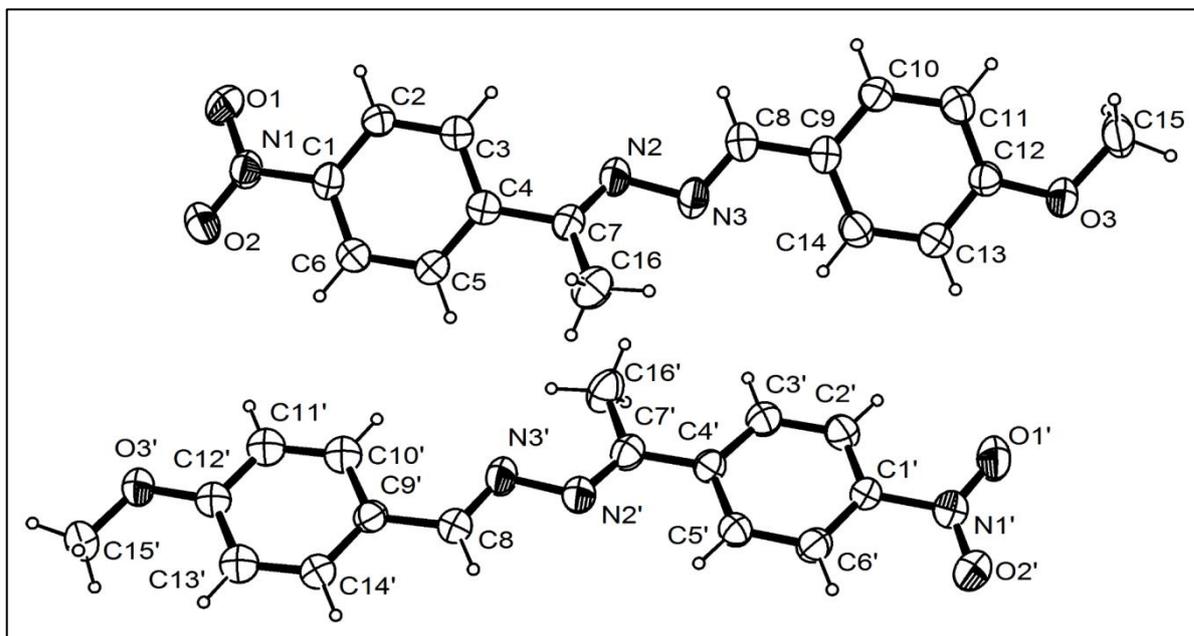
4.1 AZINA ASSIMÉTRICA $C_{16}H_{15}N_3O_3$

A estrutura foi determinada por cristalografia de difração de raios X, e confirmada por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de massas (EM) e infravermelho (IV), conforme Apêndice A. A coleta de dados foi realizada com um difratômetro KappaCCD com radiação monocromática de molibdênio, e monocromador de grafite. A estrutura foi resolvida a partir do programa SHELXS-97, e refinada utilizando o SHELXL-97, os quais se encontram na plataforma WINGX. A cristalização ocorreu no sistema cristalino monoclinico, apresentando grupo espacial com rede do tipo centrada. A representação ORTEP do composto mostrando a unidade assimétrica com elipsoides a um nível de 30% de probabilidade e os hidrogênios representados por esferas de raio arbitrário é demonstrado na Figura 7. O ORTEP é uma interface utilizada para se obter a representação gráfica de elipsoides térmicos para quaisquer elementos ou para conjunto selecionado de átomos, a partir de arquivos no formato ASCII. Os dados cristalográficos encontram-se demonstrados na Tabela 4, os quais foram extraídos do arquivo CIF correspondente (Apêndice A).

Tabela 4. Dados cristalográficos do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$.

Fórmula Molecular	$C_{16}H_{15}N_3O_3$
Massa Molecular	318,40
Comprimento de onda	0,71073 Å
Tipo Radiação	Molibdênio
Temperatura	293 K
Volume Cella Unitária	2941,0 Å ³
Parâmetros de Cella	$a = 7,362(3)$ Å
	$b = 19,131(4)$ Å
	$c = 20,885(4)$ Å
	$\alpha = 90,0^\circ$
	$\beta = 91,0(3)^\circ$
	$\gamma = 90,0^\circ$
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	Cc
$\theta_{\text{MÍN}}$	2,97
$\theta_{\text{MÁX}}$	25,32
F(000)	1190
Coefficiente de absorção	0,079 mm ⁻¹
Reflexões coletadas	5060
Índices limites	$-8 \leq h \leq 8$
Índices limites	$-22 \leq k \leq 22$
Índices limites	$-24 \leq l \leq 24$
Goodness-of-Fit	1,104
R factor all	0,0829
R factor obs	0,0665

Figura 7. Representação ORTEP com elipsoides a 30% de probabilidade para o par de confômeros do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$, na unidade assimétrica.

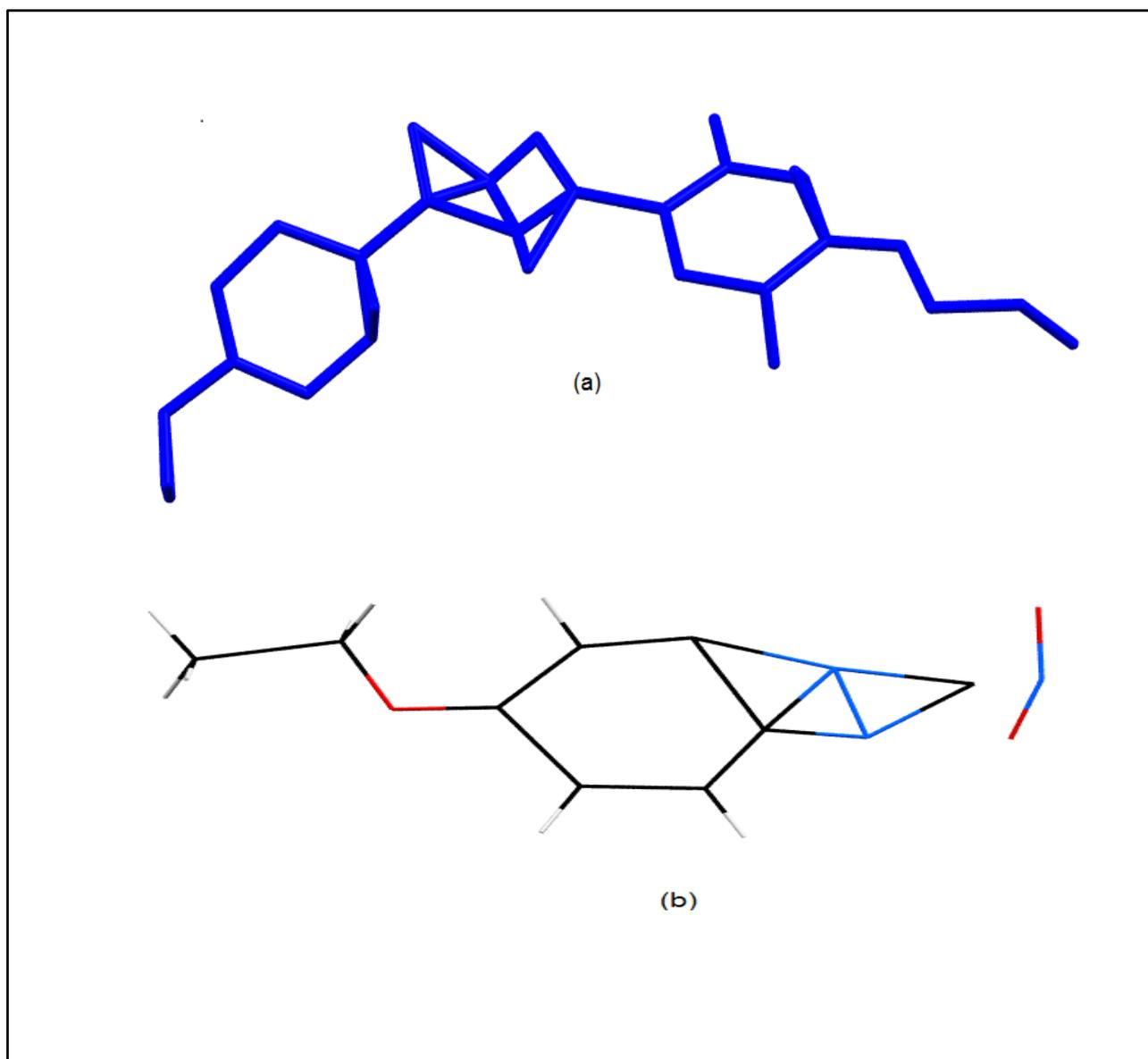


A determinação do grupo espacial é extremamente importante, pois relaciona a simetria existente na estrutura. É determinado a partir de uma interpretação das intensidades coletadas, baseando-se no padrão de difração. Inicialmente o grupo espacial selecionado foi $C2/c$, entretanto a partir deste observa-se desordem na estrutura que para este caso implicou na não convergência e coerência química, além da existência clara de um segundo conjunto de picos que aparece no mapa de Fourier (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010).

Os cristais são potencialmente descontínuos nas três dimensões, sendo que sua periodicidade é construída por átomos, íons ou moléculas. Devido à periodicidade cristalina a cela é regularmente repetida no espaço tridimensional, ou seja, as celas unitárias apresentam exatamente a mesma orientação com todas as moléculas na mesma conformação. Entretanto, não existe cristal ideal e no geral os cristais apresentam diversos defeitos e impurezas, distinguindo-se para este caso duas situações: a desordem e a germinação. Para o caso específico de desordem, tem-se que alguns átomos diferem aleatoriamente nas celas unitárias ou ainda tem-se a presença de solvente no retículo cristalino.

O composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$ apresenta desordem do tipo posicional estática, onde um mesmo átomo ocupa dois ou mais sítios, podendo ser na mesma cela unitária. Para a desordem sobre posições atômicas, a molécula encontra-se em uma posição de simetria maior que a que deve possuir, e para este caso existem no geral duas possíveis soluções para eliminar este problema geométrico: modifica-se o grupo espacial por um de menor simetria, ou assume-se uma desordem da molécula sobre a posição problemática em particular formulando duas posições diferentes para cada átomo desordenado (MULLER, 2014 & MULLER, 2006). A desordem neste caso, foi trabalhada optando-se pela escolha de um grupo espacial de simetria menor, o Cc. Segue na Figura 8, a azina em questão no grupo espacial C2/c, evidenciando a desordem em questão.

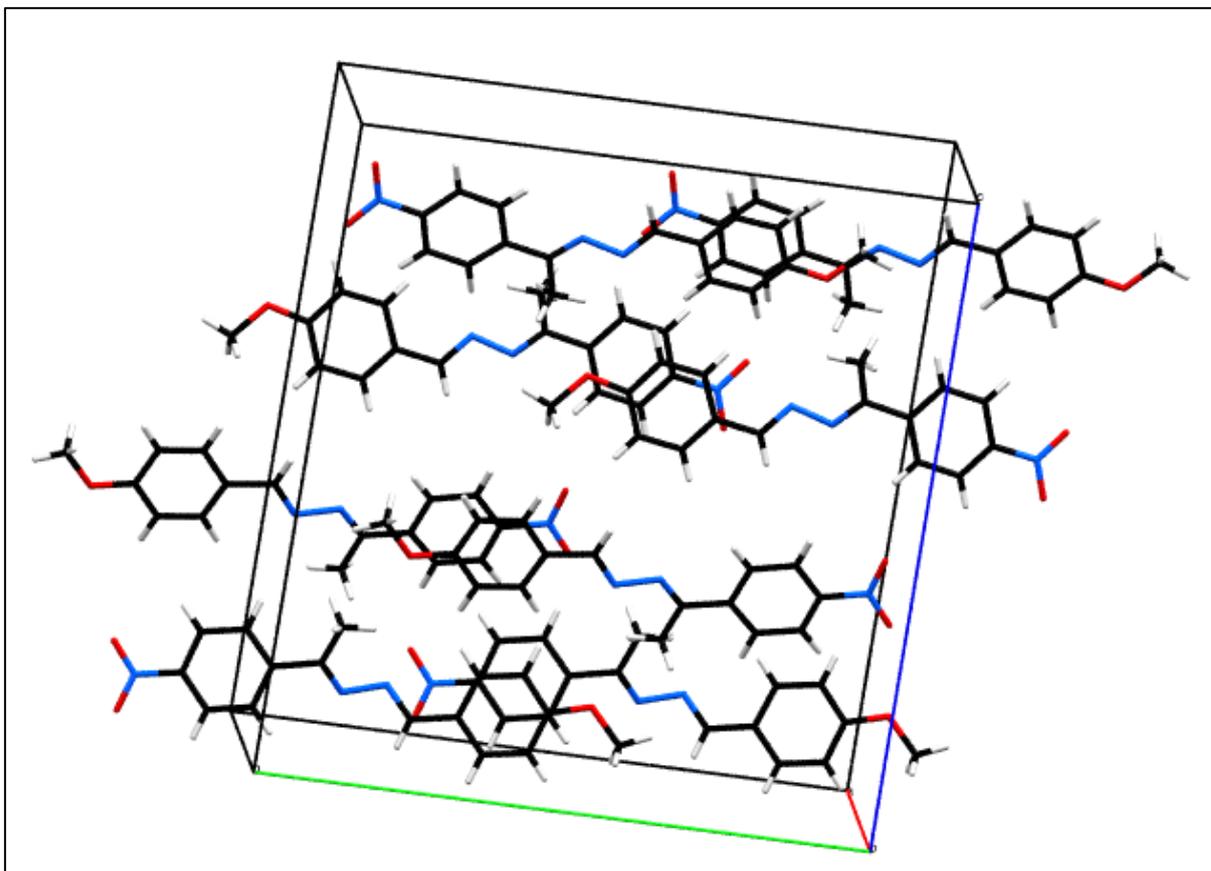
Figura 8. Azina Assimétrica no grupo espacial C2/c, evidenciando a desordem relatada.



É importante ressaltar ainda que, os parâmetros posicionais e deslocamentos anisotrópicos foram refinados para todos os átomos, exceto hidrogênios. Os átomos de hidrogênio foram posicionados geometricamente considerando o grupo ao qual se apresentava ligado ou localizado através do mapa de Fourier. A estrutura apresenta um grupamento azometino $C(8)=N(3)-N(2)=C(7)$, que conecta os dois anéis aromáticos, sendo as extremidades da cadeia diferenciadas pela presença de um grupamento metoxila em uma extremidade e um grupamento NO_2 na outra (DUARTE *et al.*, 2015).

O grupo espacial ao qual a estrutura pertence, indica a presença de pares de faces centradas no eixo c com a presença do espelho como operação de simetria com deslizamento ao longo do eixo. Assim a estrutura apresenta quatro unidades assimétricas por cela unitária, sendo um par de confômeros por unidade assimétrica e oito moléculas (ou quatro pares de azinas independentes) na cela unitária conforme demonstra a Figura 9. Os confômeros são isômeros que apresentam a mesma conectividade e diferenciam-se apenas pelo arranjo de seus átomos no espaço. São caracterizados pela possibilidade de interconversão (modificação na sua orientação espacial, ocorrendo a conversão em um isômero da mesma molécula) a partir da rotação em torno de uma ligação. Em sua grande maioria não podem ser separados fisicamente, devido à facilidade de interconversão em umas das outras formas.

Figura 9. Empacotamento do par de confômeros do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$ na cela unitária ao longo da direção 100.



Os comprimentos de ligação encontram-se próximos aos valores teóricos conforme demonstra a Tabela 5, sendo possível verificar que as duas moléculas A e B que formam o par de confômeros na unidade assimétrica apresentam-se independentes com ligeiras diferenças quanto aos comprimentos e ângulos de ligação e torção. As ligações C(7)-N(2) e C(7')-N(2') para as moléculas A e B respectivamente, apresentam valor médio de 1,282(7) Å, o qual apresenta-se menor que o comprimento teórico de 1,322(2) Å. Enquanto que o comprimento de ligação N(2)-N(3) indica a existência de uma ligação simples com valor médio de 1,403(4) Å, sendo comparável ao comprimento Nsp^3 de 1,411(6) Å. Os comprimentos de ligação para os carbonos envolvidos no anel aromático, C(2)-C(3), C(5)-C(6), C(10)-C(11) e C(13)-C(14) apresentam valor médio de 1,391(6) Å, podendo ser comparável com o

comprimento teórico de anéis aromáticos mono-substituídos que apresentam 1,381(2) Å.

Para o caso do grupamento nitro –NO₂, o orbital ‘p’ do nitrogênio se sobrepõe a cada orbital p dos átomos de oxigênio envolvidos ocasionando assim o compartilhamento dos dois elétrons pelos três átomos podendo inferir neste caso a existência de um sistema ressonante entre estes átomos. É importante ressaltar que na solução inicial os átomos de hidrogênio não são localizados, devido ao baixo poder de espalhamento dos mesmos (dificultando sua localização), e assim esses átomos foram colocados à *riding model* de acordo com a coerência química, tendo para átomos de hidrogênio aromático a distância de 0,93 Å, e para o caso de grupos metilas a distância de 0,96 Å.

Tabela 5. Comprimentos de ligação do composto C₁₆H₁₅N₃O₃ para átomos não hidrogenóides.

Ligação	Confômero A (Å)	Confômero B (Å)	Diferença (%)
C1-C6	1,382(9)	1,386(6)	0,267(2)
C1-C2	1,377(2)	1,343(3)	2,492(0)
C2-C3	1,386(6)	1,396(4)	0,704(2)
C6-C5	1,391(5)	1,386(3)	0,374(4)
N2-N3	1,403(2)	1,403(6)	0,028(5)
C7-N2	1,275(7)	1,302(2)	2,056(1)
C8-N3	1,291(2)	1,262(4)	2,255(6)
N1-O1	1,229(1)	1,230(6)	0,121(9)
N1-O2	1,213(2)	1,204(1)	0,752(9)
N1-C1	1,452(1)	1,483(2)	2,119(1)
O3-C12	1,361(9)	1,353(4)	0,626(1)
O3-C15	1,457(3)	1,441(5)	1,089(7)
C9-C10	1,374(2)	1,382(4)	0,594(9)
C9-C14	1,414(6)	1,389(3)	1,804(7)
C10-C11	1,410(8)	1,410(8)	0,000(0)
C14-C13	1,373(5)	1,374(9)	0,101(9)

Os ângulos de torção do fragmento azometino para o confômero A e B são respectivamente $-149,7(6)^\circ$ e $169,6(7)^\circ$, demonstrando prováveis desvios de planaridade entre os confômeros. Os ângulos de ligação para átomos não hidrogenóides dos anéis aromáticos apresentam um valor médio $119,5(2)^\circ$, sendo praticamente livres de efeitos de torção, que auxilia na estabilização destes, conforme descreve a Tabela 6. O par de confômeros da estrutura cristalográfica, apresenta-se com os anéis aromáticos pertencentes a um plano comum para cada molécula independente, com desvio médio do plano para os grupamentos metilas C(15) e C(16) de $65,32^\circ$ e $69,47^\circ$ para a molécula A e para a molécula B de $51,68^\circ$ e $85,90^\circ$ respectivamente.

Tabela 6. Ângulos de ligação para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$.

Ângulo de ligação	Confômero A (Å)	Confômero B (Å)	Diferença (%)
N1-C1-C2	121,2(5)	119,0(6)	1,8(2)
N1-C1-C6	117,4(2)	118,4(4)	0,8(4)
C2-C1-C6	121,3(2)	122,4(8)	0,9(5)
C1-N1-O1	117,9(5)	116,5(4)	1,2(2)
C1-N1-O2	119,0(8)	118,7(2)	0,3(2)
O2-N1-O1	122,9(7)	124,7(5)	1,4(3)
C1-C2-C3	119,9(1)	118,7(9)	0,9(4)
C2-C3-C4	119,7(4)	121,4(6)	1,4(2)
C7-N2-N3	113,2(9)	113,8(3)	0,4(7)
N2-C7-C4	115,8(9)	117,2(2)	1,1(4)
N2-N3-C8	115,0(9)	112,1(1)	2,6(3)
C11-C10-C9	121,7(1)	120,2(2)	1,2(3)
C13-C14-C9	120,3(1)	121,0(6)	0,6(2)
N2-C7-C16	125,5(1)	124,3(1)	0,9(6)
C12-O3-C15	117,7(4)	114,1(7)	3,0(8)
C13-C12-O3	114,7(3)	113,7(6)	0,8(5)

As interações intermoleculares apresentam papel importante no empacotamento molecular, sendo as ligações de hidrogênio importantes para o

entendimento da conformação molecular e agregação molecular (GLASER *et al*, 2011). A ligação de hidrogênio pode ser classificada em clássica ou não clássica. A clássica é realizada sob a presença de forte eletronegatividade entre doadores e aceptores fortes e é caracterizada pelas seguintes interações: O-H...N, O-H...O e N-H...O com distância entre o próton e o aceptor pertencentes ao intervalo de 2,0 a 2,3 Å e ângulo de ligação variando de 160° a 180°. Enquanto que a não clássica envolve doadores fracos e aceptores fortes, como C-H...O com distância entre o próton e o aceptor de 2,4 Å a 3,0 Å e ângulo variando de 120° a 180° (STEINER, 2002).

Entretanto os valores citados foram utilizados apenas como diretrizes para a avaliação das ligações de hidrogênio presentes no trabalho, pois a distância característica entre as interações clássicas ou não clássicas não possuem um valor unânime, e devem ser avaliadas individualmente levando em consideração o retículo cristalino em questão (DESIRAJU, 1996). Em qualquer ligação de hidrogênio X-H...O, a distância entre o átomo doador do próton e o aceptor do próton depende da acidez do grupamento doador e da basicidade do átomo aceptor (LEE *et al*, 2011). Entretanto, é importante ressaltar que a acidez também está relacionada com fatores de impedimento estérico e natureza eletrostática (MOJZYCH *et al.*, 2009). Por se tratar de uma metodologia cristalográfica, baseada no experimento de difração de raios X, as análises de ligações de hidrogênio foram precedidas por uma correção nas posições dos átomos de hidrogênio para valores normalizados, isto se deve a limitação do experimento na localização das posições atômicas do hidrogênio.

O composto apresenta ao longo do seu arranjo molecular interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio não clássica. Na ausência de ligações de hidrogênio fortes, as interações do tipo C-H...O podem auxiliar no empacotamento da molécula no retículo cristalino e afetar a conformação intramolecular. Assim a construção de um modelo supramolecular pode ser alcançada não somente a partir de ligações de hidrogênio fortes, mas também por ligações do tipo C-H...O, desde que exista algumas ressalvas: interação do tipo cooperativa e geometria molecular rígida (são importantes para o estabelecimento de *synthons* a partir de C-H...O) e interações direcionais que são preferíveis para a construção supramolecular do modelo. Pelas Figuras 10,11,12,13 e Tabela 7, as interações do tipo C(15')-H(15'E)...O(1') e C(15)-H(15B)...O(2) compõem a camada

de empacotamento, enquanto que interações com C(15)-H(15)...O(2'), C(3)-H(3)...O(2') C(15')-H(15'D)...O(1) e C(5)-H(5)...O(1), auxiliam no empacotamento entre as camadas. As interações entre camadas são do tipo bifurcadas, sendo os átomos aceptores O(2') e O(1) de dois prótons.

Tabela 7. Ligação de hidrogênio não clássica para o composto C₁₆H₁₅N₃O₃.

D-H...A (Å)	H-A (Å)	D-A (Å)	D-H...A	Operação de Simetria
C15-H15A...O2'	2,715(1)	3,698(1)	153,22(1)°	-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z
C15-H15B...O2	2,571(1)	3,523(1)	171,82(1)°	x, 1-y, -1/2+z
C15'-H15'D...O1	2,694(1)	3,622(1)	162,69(1)°	-1/2+x, -1/2-y, -1/2+z
C15'-H15'E...O1'	2,576(1)	3,524(1)	169,71(1)°	x, -1+y, z
C3-H3...O2'	2,656(1)	3,407(1)	138,36(1)°	x, -y, 1/2 z
C5'-H5'...O1	2,689(1)	3,432(1)	137,22(1)°	x, 1+y, z

Figura 10. Vista das Ligações de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O para o composto C₁₆H₁₅N₃O₃.

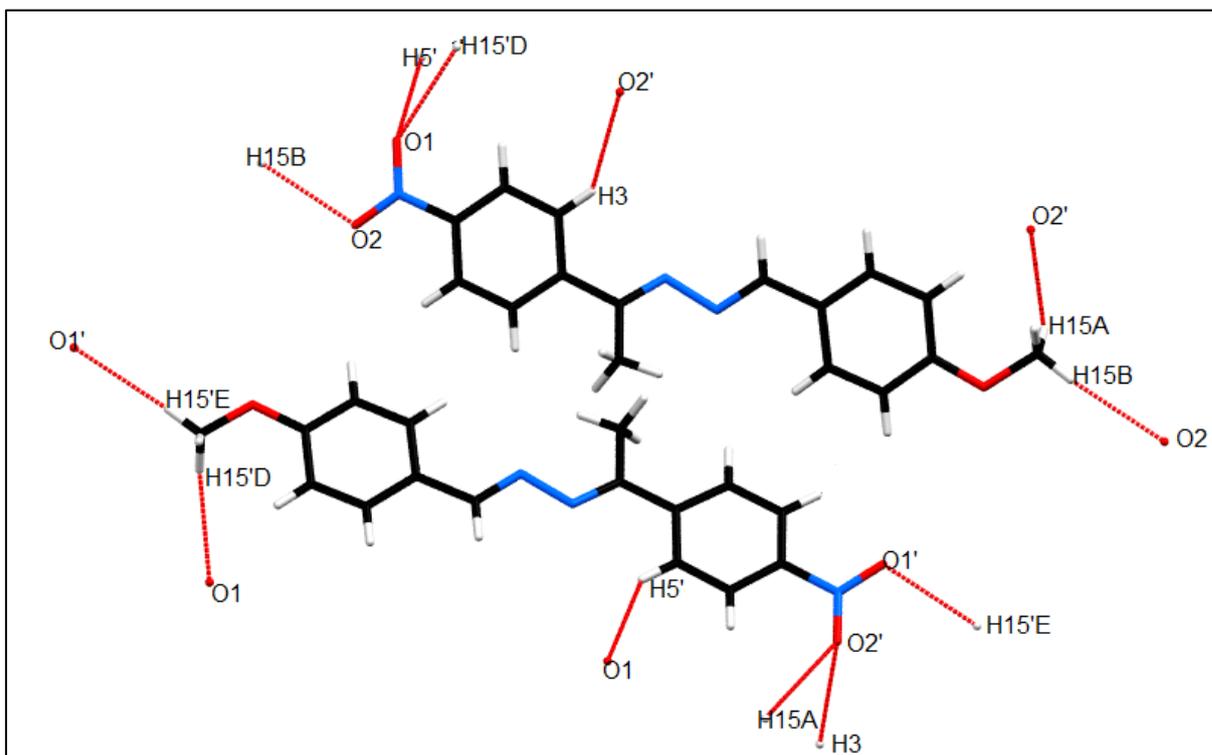


Figura 11. (a) Ligação de hidrogênio não clássica C(3)-H(3)...O(2') e C(15)-H(15A)...O(2') e (b) Ligação de hidrogênio não clássica C(5')-H(5')...O(1) e C(15')-H(15D')...O(1) para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$.

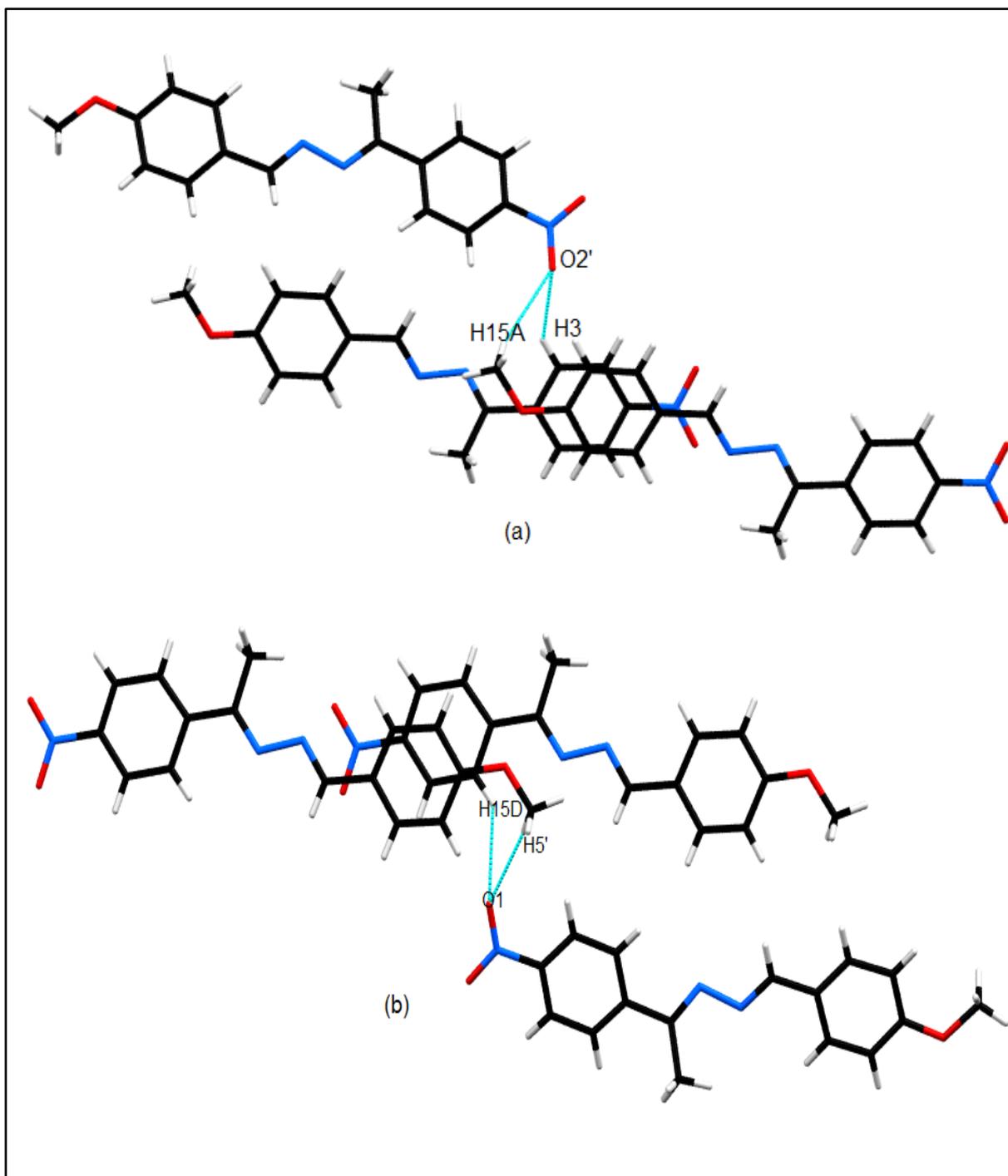


Figura 12. (a) Ligação de hidrogênio não clássica C(15)-H(15B)...O(2) e (b) Ligação de hidrogênio não clássica C(15')-H(15E')...O(1') para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$.

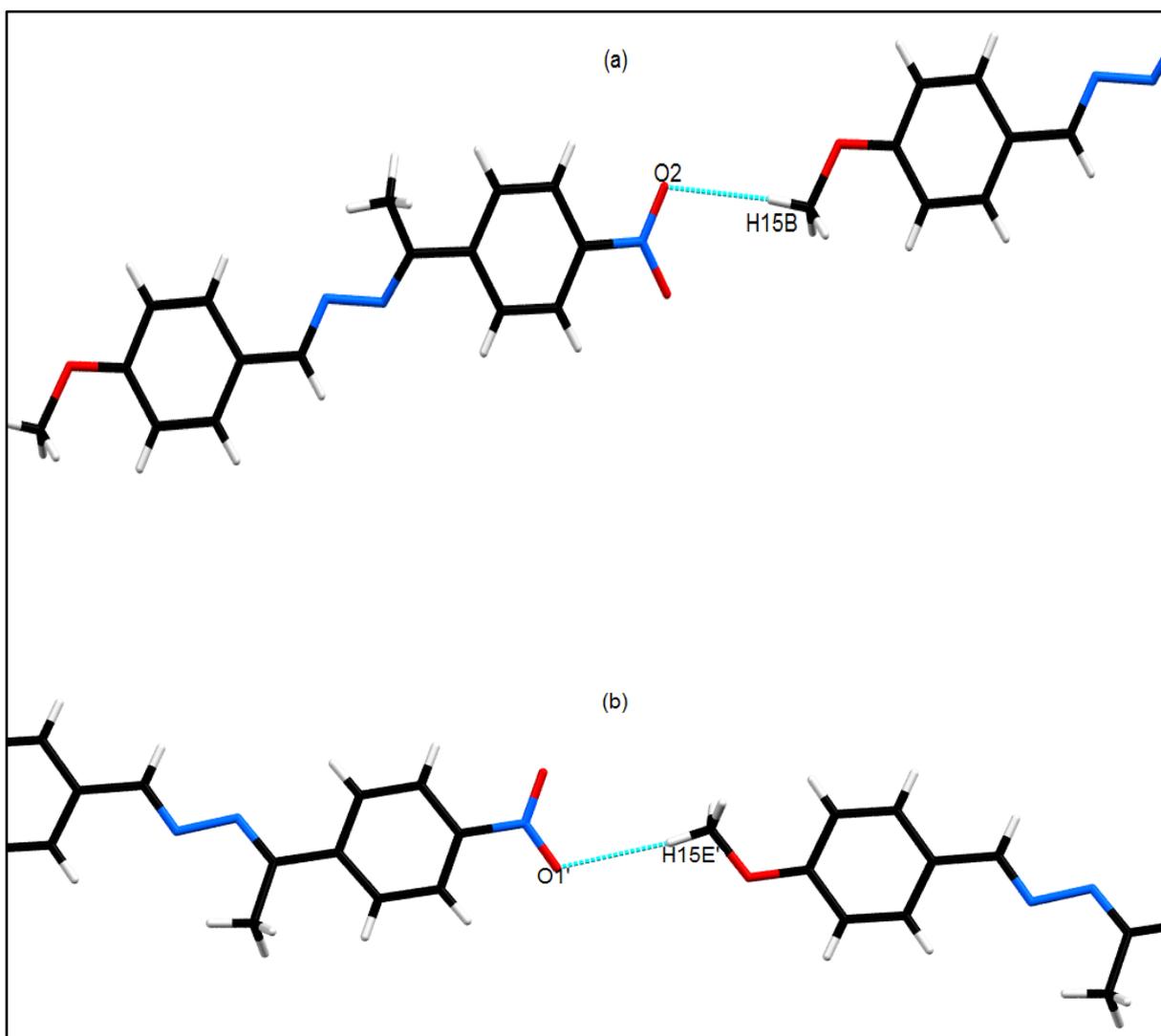
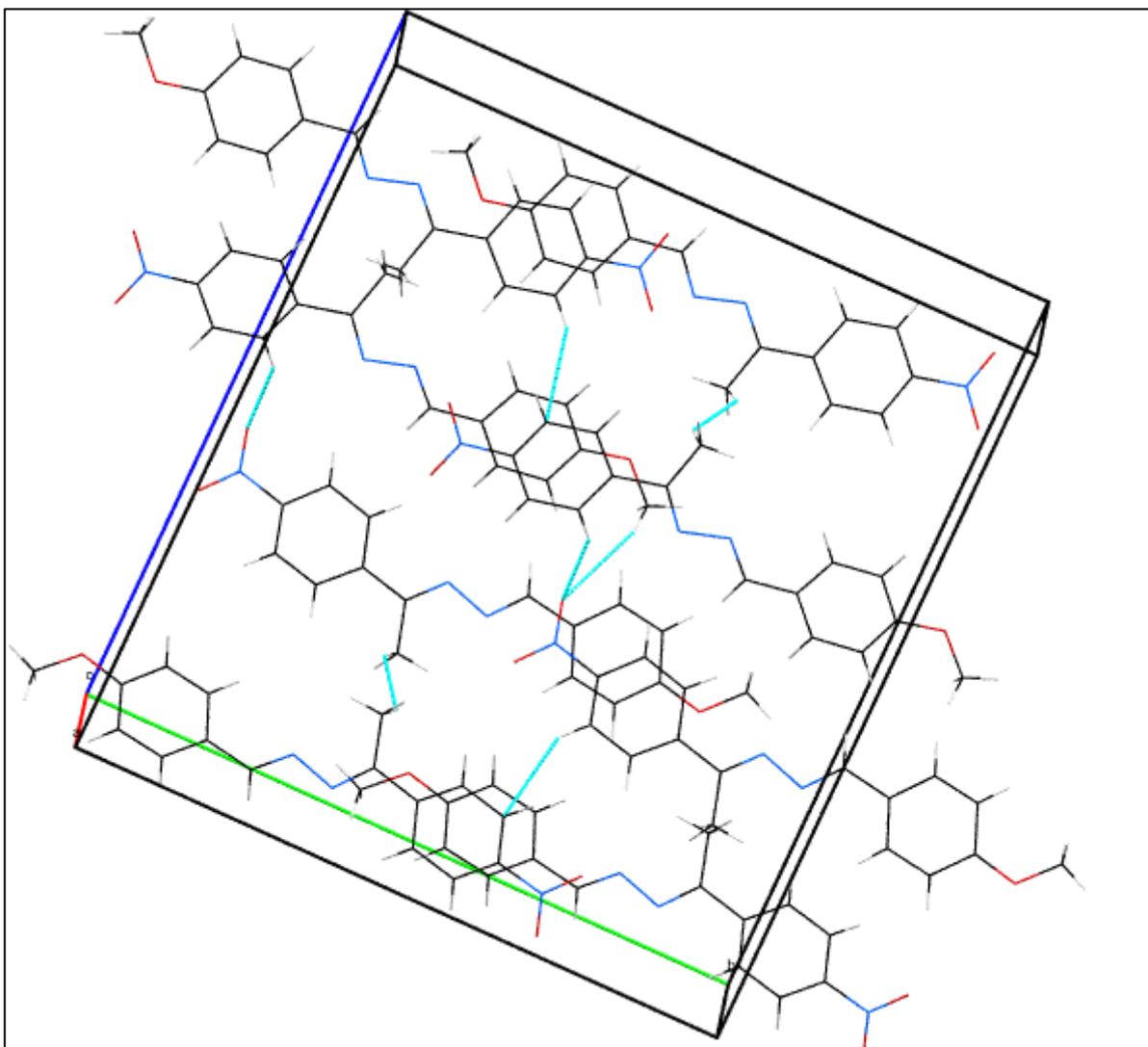
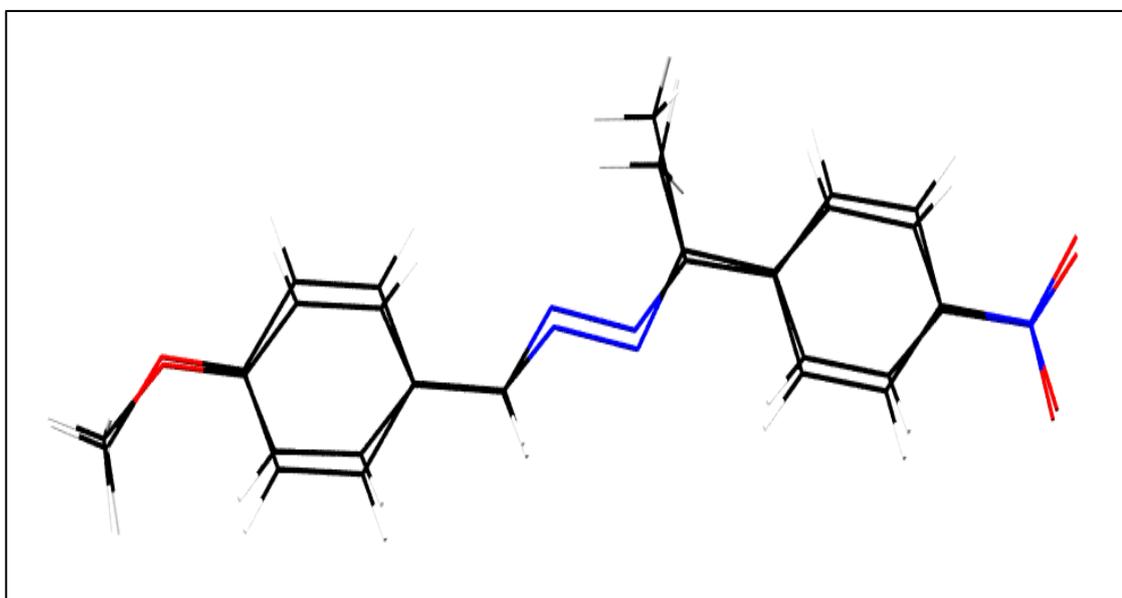


Figura 13. Vista do empacotamento cristalino envolvendo as ligações de hidrogênio não clássica C-H...O ao longo de c para o composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$.



Com relação à conformação, os anéis aromáticos do par de confômeros apresentam-se com deslocamento de $20,1(1)^\circ$. Os átomos O2 e O2' localizam-se em posições próximas e com baixo ângulo de torção com desvio de $9,3(1)^\circ$. A sobreposição do par de confômeros revela que a principal discrepância encontrada é para os grupamentos metila C15 e C15', as quais encontram-se completamente fora do plano comum à molécula, conforme demonstra a Figura 14.

Figura 14. Sobreposição entre o par de confômeros do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$.



4.2 AZINA ASSIMÉTRICA C₁₇H₁₇N₃O₃

A estrutura foi determinada por cristalografia de difração de raios X, e confirmada por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN¹H/¹³C), espectroscopia de massas (EM) e infravermelho (IV), conforme Apêndice B. A coleta de dados foi realizada com um difratômetro KappaCCD, com radiação monocromática de molibdênio. A estrutura foi resolvida utilizando-se os métodos diretos do programa SHELXS-97, e refinadas pelo método de mínimos quadrados utilizando o SHELXL-97, os quais encontram-se na plataforma WINGX.

O composto cristalizou-se no sistema cristalino triclinico e grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$, o qual apresenta como posições equivalentes: (1) x, y e z e (2) \bar{x}, \bar{y} e \bar{z} . A representação ORTEP do composto mostrando a unidade assimétrica, com elipsoides a um nível de 30% de probabilidade, e os hidrogênios representados por esferas de raio arbitrário é demonstrado na Figura 16. Os dados cristalográficos referentes encontram-se na Tabela 8, os quais foram extraídos do arquivo CIF correspondente (Apêndice B). O grupo espacial $P\bar{1}$, ao qual a estrutura pertence apresenta rede do tipo primitiva com duas moléculas na cela unitária no seu empacotamento, e uma molécula por unidade assimétrica, conforme demonstra a Figura 15.

Tabela 8. Dados cristalográficos para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$.

Fórmula Molecular	$C_{17}H_{17}N_3O_3$
Massa Molecular	246,29
Comprimento de onda	0,71073 Å
Tipo Radiação	Molibdênio
Temperatura	293 K
Volume Cella Unitária	806,8 Å ³
Parâmetros de Cella	$a = 9,347(3)$ Å
	$b = 10,949(4)$ Å
	$c = 10,194(4)$ Å
	$\alpha = 106,2(3)^\circ$
	$\beta = 101,7(4)^\circ$
	$\gamma = 110,1(3)^\circ$
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$
$\theta_{\text{MÍN}}$	3,45
$\theta_{\text{MÁX}}$	25,36
F(000)	264
Coeficiente de absorção	0,070 mm ⁻¹
Reflexões coletadas	2872
Índices limites	$0 \leq h \leq 11$
Índices limites	$-11 \leq k \leq 11$
Índices limites	$-12 \leq l \leq 11$
Goodness-of-Fit	1,0220
R factor all	0,0797
R factor obs	0,0642

Figura 15. Representação ORTEP com elipsoides a 30% de probabilidade para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$.

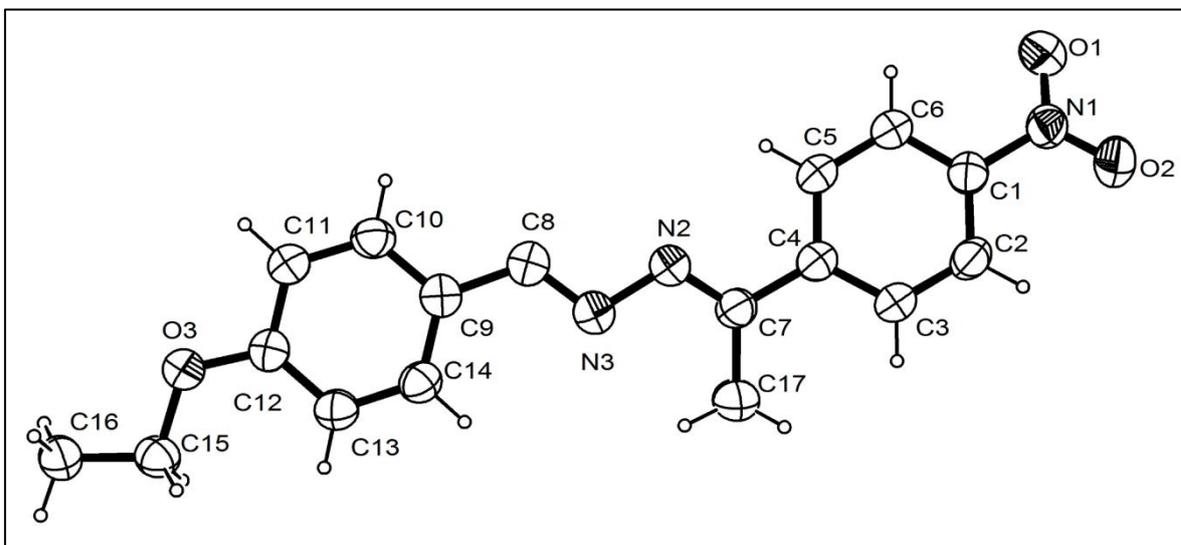
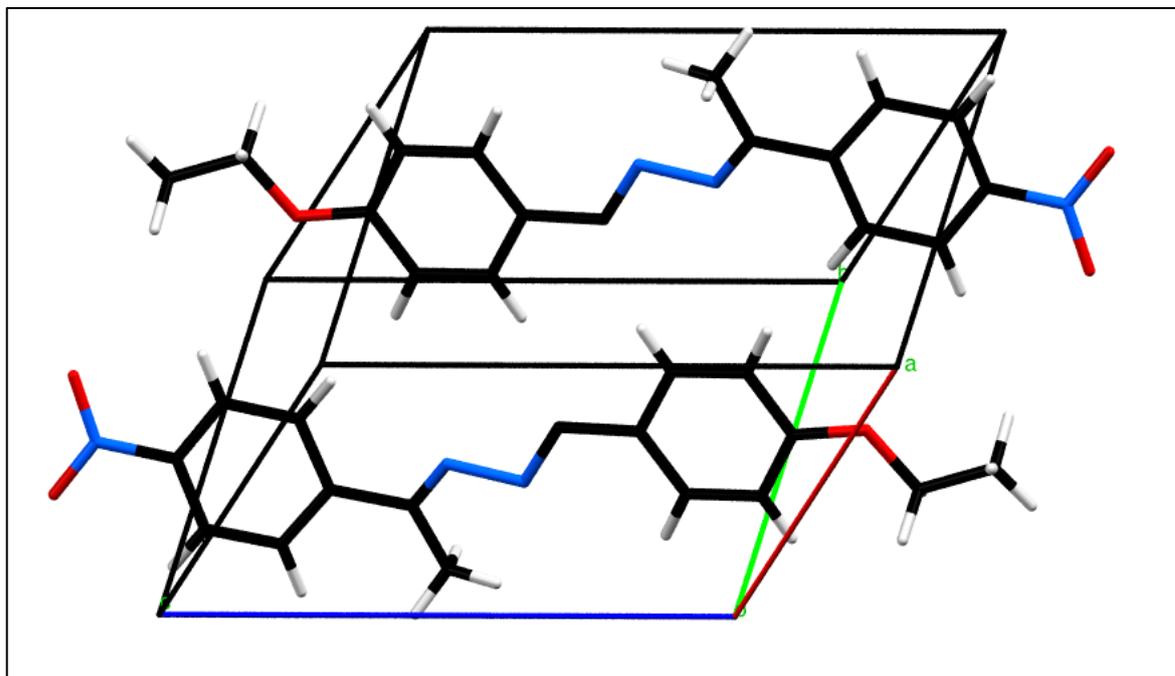


Figura 16. Empacotamento do composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$ na cela unitária.



Quanto ao grupamento azometino a torção existente medida é de $-165,0(4)^\circ$ para C(7)-N(2)-N(3)-C(8), $-178,0(1)^\circ$ para C(4)-C(7)-N(2)-N(3), $-178,8(3)^\circ$ para C(9)-C(8)-N(3)-N(2) e $1,55^\circ$ para N(3)-N(2)-C(7)-C(17). O grupamento metila C(17) e o hidrogênio H(6) apresentam conformação do tipo z trans com os átomos de

hidrogênio orientados em posições opostas, tal fato pode estar relacionado com as torções encontradas nesta região.

A Tabela 9 mostra as distâncias interatômicas para todos os átomos não hidrogenóides e seus respectivos ângulos de ligação, os quais se encontram próximas aos valores teóricos. O comprimento de ligação de 1,466(5) Å para N(1)-C(1) pressupõe a não doação de elétrons do grupamento nitro para o anel fenila adjacente, que é maior quando comparado com 1,380(3) Å e 1,370(2) Å para as ligações C(1)-C(6) e C(1)-C(2), que fazem parte de um sistema conjugado. Comprovando assim o caráter desativador deste grupamento (ALLEN *et al.*, 1987). Enquanto que as ligações pertencentes ao anel apresentam-se similares com valor médio de 1,381(1) Å, indicando um valor entre uma ligação simples e dupla.

Tabela 9. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para os átomos não hidrogenóides do composto C₁₇H₁₇N₃O₃.

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Ângulo de Ligação (°)
C1-C6	1,380(3)	N1-C1-C2	119,3(8)
C1-C2	1,370(2)	N1-C1-C6	118,6(5)
C2-C3	1,376(4)	C2-C1-C6	121,9(7)
C6-C5	1,375(1)	C1-N1-O1	118,7(7)
N2-N3	1,406(8)	C1-N1-O2	116,1(2)
C7-N2	1,279(1)	O2-N1-O1	123,0(2)
C8-N3	1,272(5)	C1-C2-C3	118,7(4)
N1-O1	1,215(2)	C2-C3-C4	121,4(3)
N1-O2	1,215(4)	C11-C10-C9	121,3(5)
N1-C1	1,466(5)	C7-N2-N3	114,9(1)
C9-C10	1,394(3)	C13-C14-C9	121,7(9)
C9-C14	1,393(5)	N2-C7-C4	115,8(8)
O3-C12	1,358(9)	N2-C7-C17	124,6(4)
O3-C16	1,427(3)	N2-N3-C8	111,6(1)
C16-C17	1,495(3)	C12-O3-C16	119,2(6)
C10-C11	1,368(1)	C13-C12-O3	124,0(6)

Para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$ é possível observar ligações de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O com distância relativamente longa entre o átomo doador e aceptor. As interações encontram-se representadas na Figura 17 e descritas na Tabela 10, onde cada unidade assimétrica encontra-se envolvida em quatro ligações de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O. Os átomos doadores de prótons neste caso correspondem à carbonos aromáticos, que devido ao sistema ressonante e grupamentos desativantes presentes apresentam hidrogênios com um caráter moderadamente ácido, favorecendo assim interações com os átomos de oxigênio pertencente aos grupamentos nitro, conforme demonstra as Figuras 18, 19 e 20.

Tabela 10. Ligações de hidrogênio não clássica para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$.

D-H...A (Å)	H-A (Å)	D-A (Å)	D-H...A	Operação de Simetria
C10-H10...O3	2,582(1)	3,432(1)	151,912(1)°	1-x, 1-y, 2-z
C11-H11...O2	2,525(1)	3,402(1)	158,923(1)°	-1+x, y, 1+z

Figura 17. Vista das Ligações de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$.

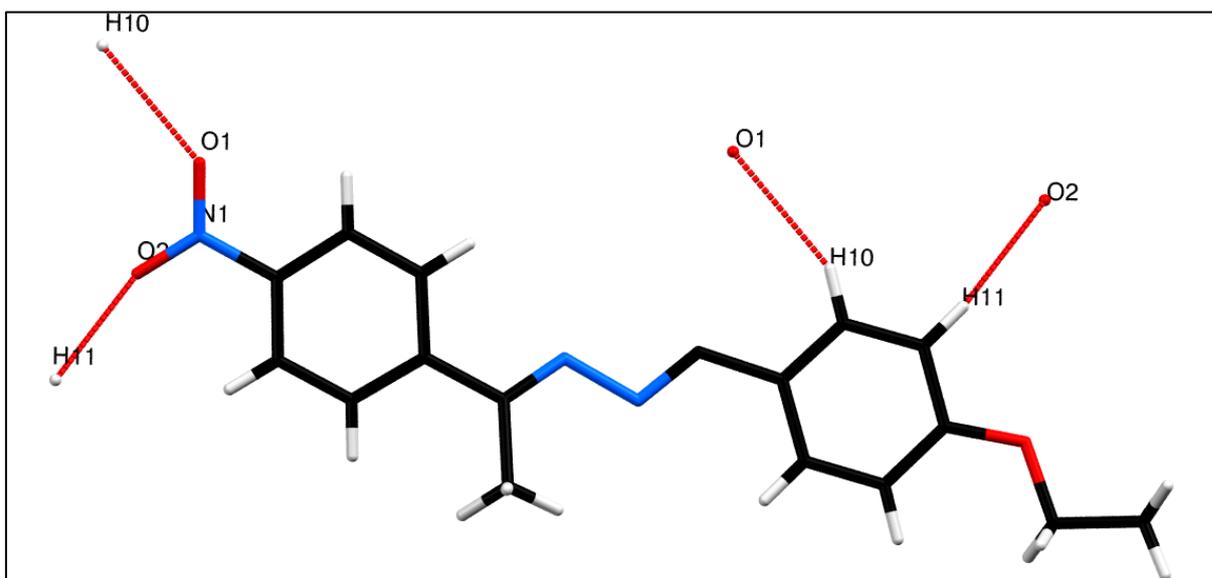


Figura 18. Ligação de hidrogênio não clássica para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$, (a) C(10)-H(10)-O(1) e (b) C(11)-H(11)...O2.

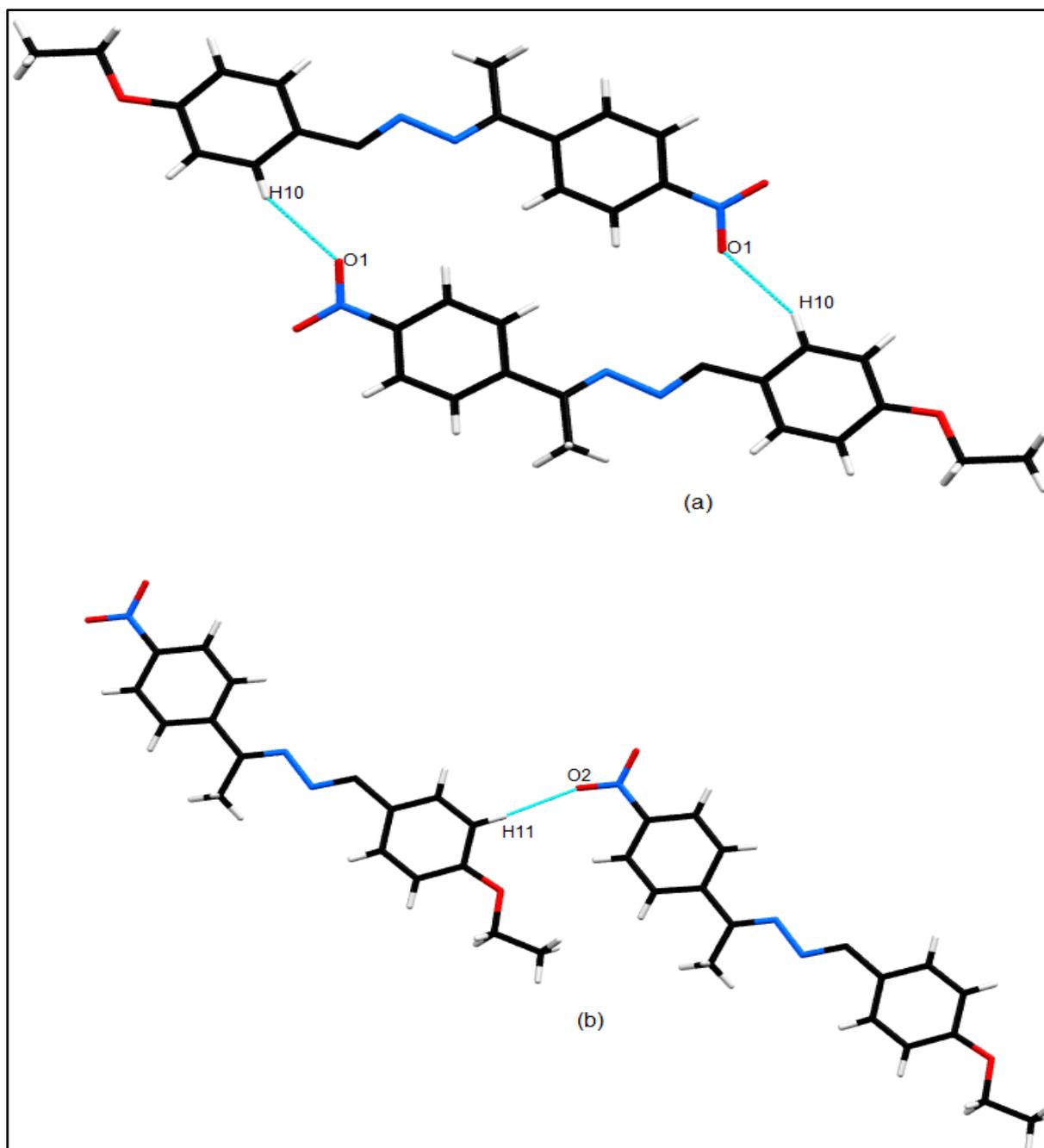
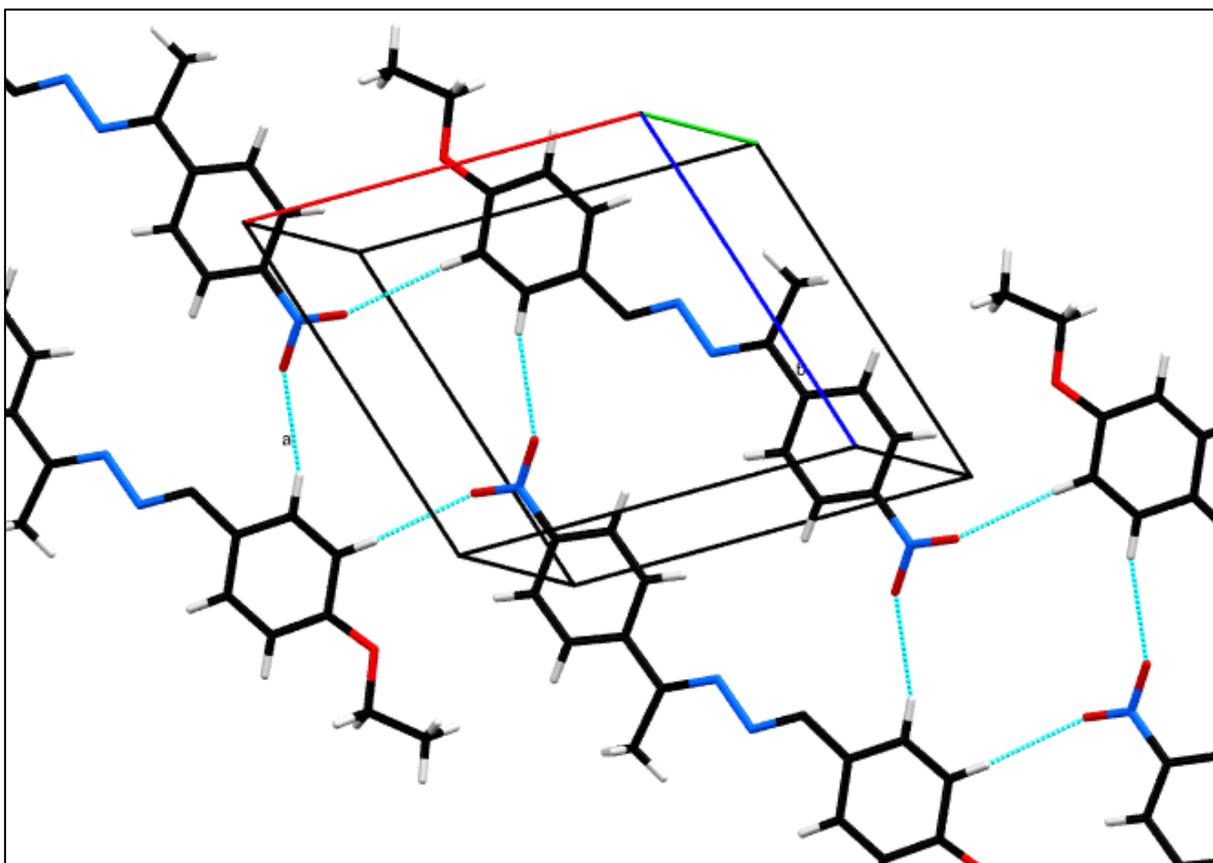
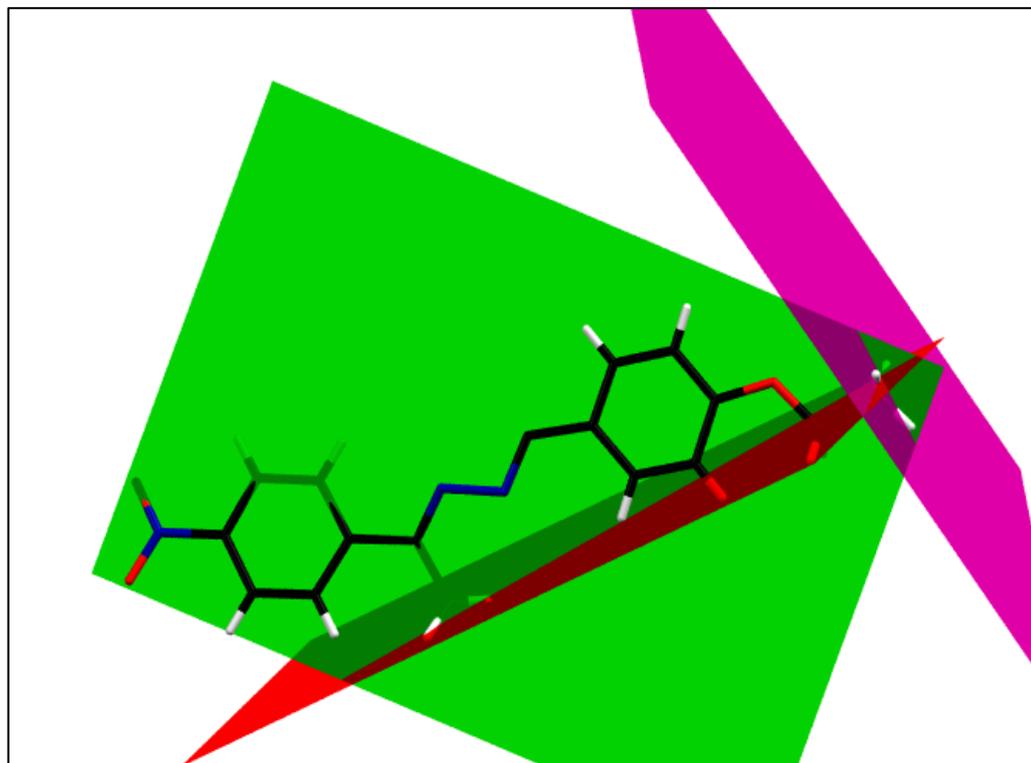


Figura 19. Vista do empacotamento cristalino envolvendo as ligações de hidrogênio não clássica C-H...O ao longo de b para o composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$.



Os anéis aromáticos são co-planares entre si, não existindo distância significativa entre os dois planos, como se segue na Figura 20. Entretanto os grupamentos metila C(17) e C(16) apresentam-se fora do plano formado pelos anéis aromáticos com deslocamento de $72,02^\circ$ e $88,16^\circ$ respectivamente. Isto se deve provavelmente aos efeitos de repulsão entre nuvens eletrônicas provocadas pelo impedimento estérico existente entre o grupamento azometino e a metila C(17) e o oxigênio O(3) e a metila C(16). Outra possível explicação é a conformação *trans* existente nestas metilas, que as impossibilita de estarem no mesmo plano da molécula. Sendo o plano em verde a representação do plano comum aos dois anéis aromáticos, em roxo ao grupamento metila C(16) e em vermelho ao grupamento metila C(17).

Figura 20. Representação do plano comum entre os dois anéis aromáticos do composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$ e os planos formados para os grupamentos metilas dos carbonos C(17) e C(15).



4.3 ANÁLISE ESTRUTURAL COMPARATIVA

Os compostos em estudo neste tópico são estruturalmente semelhantes, sendo 1 ($C_{16}H_{15}N_3O_3$) e 2 ($C_{17}H_{17}N_3O_3$) correspondente às duas azinas assimétricas caracterizadas neste trabalho, enquanto que os compostos 3 ($C_{17}H_{18}N_4O_2$) e 4 ($C_{17}H_{19}N_3O_1$) correspondem a compostos depositados no banco de dados CCDC, conforme demonstram as Figuras 21 e 22. As semelhanças estruturais entre os compostos fornecem uma análise significativa quanto às estruturas e arquitetura molecular.

Tabela 11. Dados complementares da estrutura 3

Identificação	ZOYDOG
Autor(es)	R.Centore, B.Panunzi, A.Tuzi
Fórmula	$C_{17}H_{19}N_3O_2$
Sistema Cristalino	Ortorrômico
Grupo Espacial	Pbca
Comprimentos da Cella	$a = 7,780(9) \text{ \AA}$, $b = 14,782(5) \text{ \AA}$, $c = 6,219(6) \text{ \AA}$
Ângulos da Cella	$\beta = 90^\circ$
Volume da Cella	$3181(2) \text{ \AA}^3$
Publicação DOI	101524/zkri.1996.211.1.31

Figura 21. Fórmula estrutural do composto 3 $C_{17}H_{18}N_4O_2$.

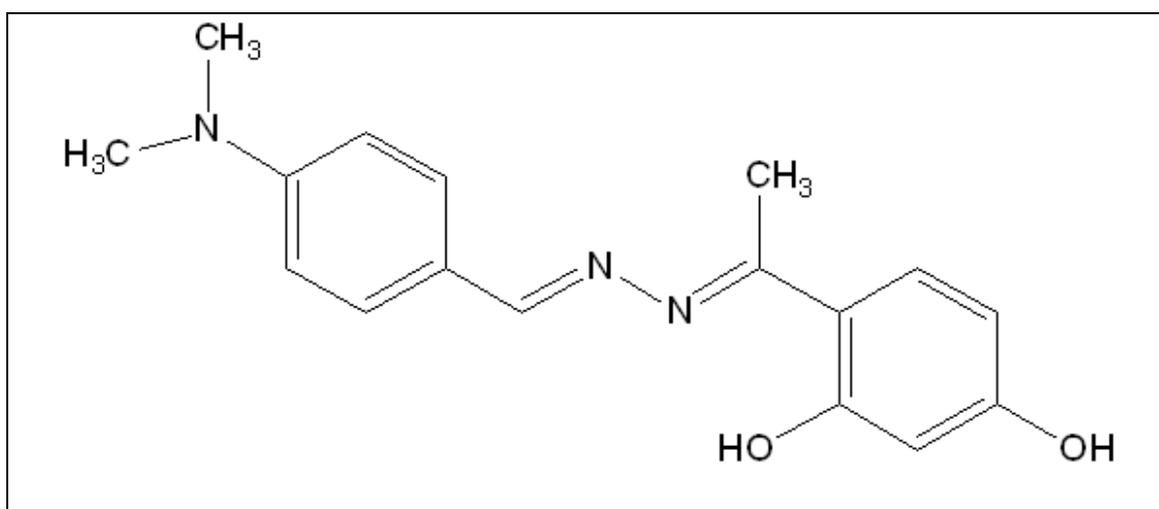
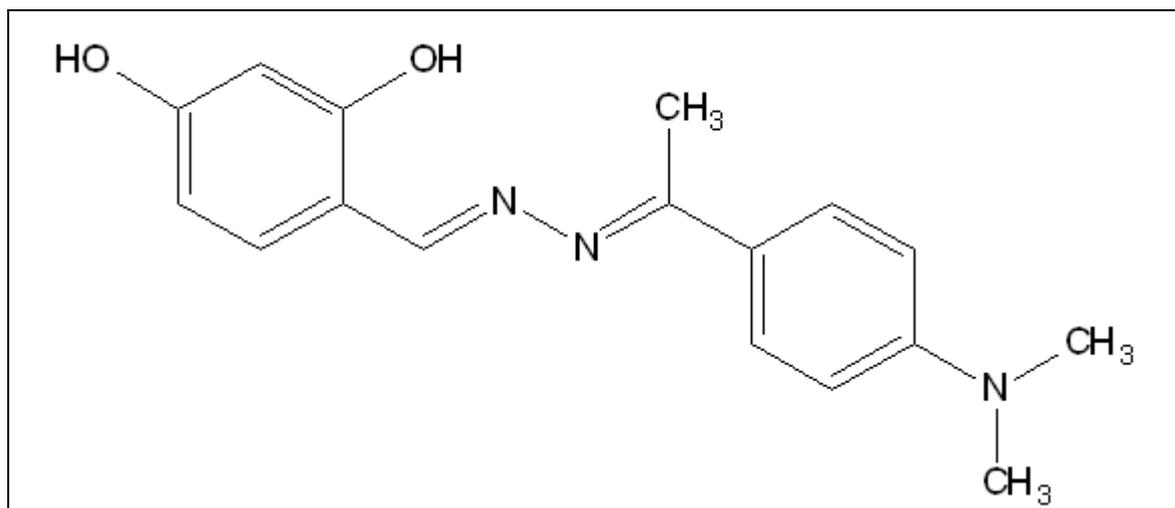


Tabela 12. Dados complementares da estrutura 4

Identificação	SFEDJA
Autor(es)	T.Kurian, P.Sadaphale, L.Paliwal, P.Pandey, M.Bagade
Fórmula	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂
Sistema Cristalino	Monocliníco
Grupo Espacial	P21/n
Comprimentos da Cella	a = 11,873(4) Å, b = 9,619(4) Å, c = 27,241(6) Å
Ângulos da Cella	β = 96,435(3)°
Volume da Cella	3091,7(3) Å ³
Publicação DOI	10.1007/s10870-013-0441-y

Figura 22. Fórmula estrutural do composto 4 C₁₇H₁₉N₃O₁.

A variabilidade conformacional é facilmente encontrada nesta classe de compostos principalmente em torno da ligação simples entre os dois átomos de nitrogênio, sendo relacionada em muitos casos com a baixa barreira de torção em torno desta ligação. As azinas relacionadas neste tópico podem ser denominadas como mesogênicas devido à baixa energia de torção, presente em torno da ligação química N-N. Os valores de torção em torno desta ligação apresentaram-se semelhantes quando comparado para as quatro azinas em análise, sendo: azina 1: -149,7(6)° e 169,6(7)° para o confômero A e B respectivamente, azina 2: -165,0(4),

azina 3: $-162,9(1)^\circ$ e azina 4: $-140,9(7)^\circ$ (CENTORE & GARZELLO, 1997; KURIAN et al., 2013).

O composto 3 adota uma conformação substancialmente planar com ângulo diedral entre os anéis de $3,2^\circ$. A geometria trigonal planar é observada em torno da ligação do átomo de nitrogênio do grupamento amino, onde a hibridização sp^2 favorece a possível doação de elétrons para o anel fenila adjacente. Isto é consistente ao avaliar o comprimento de ligação encurtado de $1,367(2)$ Å para a ligação N-C, quando comparado com a ligação C-C de $1,377(1)$ Å do grupamento fenila. O composto 4 apresenta desvios de planaridade e elevados ângulos de torção. Os comprimentos de ligação para o grupo funcional da extremidade N-C apresenta valores intermediários entre uma ligação simples e uma dupla variando de $1,377(3)$ Å e $1,365(2)$ Å.

Os efeitos eletrônicos trabalham a interação entre átomos ou grupos de átomos em uma cadeia, justificando estabilidade, acidez e basicidade. Destacando-se neste caso, os efeitos indutivo positivo, negativo e mesomérico. O efeito indutivo positivo é frequentemente observado em grupamentos ativadores que tendem a fornecer elétrons para a ligação simples, enquanto que o efeito indutivo negativo é observado em grupamentos desativadores. O efeito mesomérico positivo e negativo apresentam as mesmas características citadas anteriormente, entretanto ocorrem com ligações π . Assim sendo, tendo em vista que o grupamento $-\text{NO}_2$ atua como desativador, as ligação envolvendo os átomos de nitrogênio e carbono apresentam efeito mesomérico negativo para os compostos 1 e 2, e comprimentos de ligação de $1,452(1)$ Å e $1,466(5)$ Å. Contudo semelhantemente para o composto 3 e 4, o grupamento $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ apresenta efeito mesomérico negativo menos pronunciado, fato que pode ser comprovado pelo valor médio no comprimento de ligação de $1,377(1)$ Å. Este encurtamento sugere que em 1 e 2 as distâncias entre o núcleo do átomo e os elétrons são maiores, o que caracteriza a ligação como mais fraca e portanto o grupamento desativador tende a desestabilizar esta região, visto que em 3 a distância é significativamente menor, mais forte e com uma região menos instável.

4.4 FORMA POLIMÓRFICA I DO NIMODIPINO

Os resultados cristalográficos obtidos indicam a existência da forma polimórfica Mod I para o composto em estudo conforme demonstra a Tabela 13, que apresenta os dados cristalográficos obtidos a partir do arquivo CIF correspondente (ARISTIDES *et al.*, 2007). O composto é constituído por dois anéis de seis membros interligados entre si, sendo um destes caracterizado pela presença de uma dihidropiridina, as extremidades da cadeia são formas por estéres e grupos cetônicos, conforme demonstra o ORTEP da Figura 23. A forma polimórfica Mod I apresenta quatro moléculas no empacotamento da cela unitária e uma molécula por unidade assimétrica, conforme demonstra a Figura 24.

Figura 23. Representação ORTEP com elipsoides a 15% de probabilidade para o Mod I do fármaco Nimodipino.

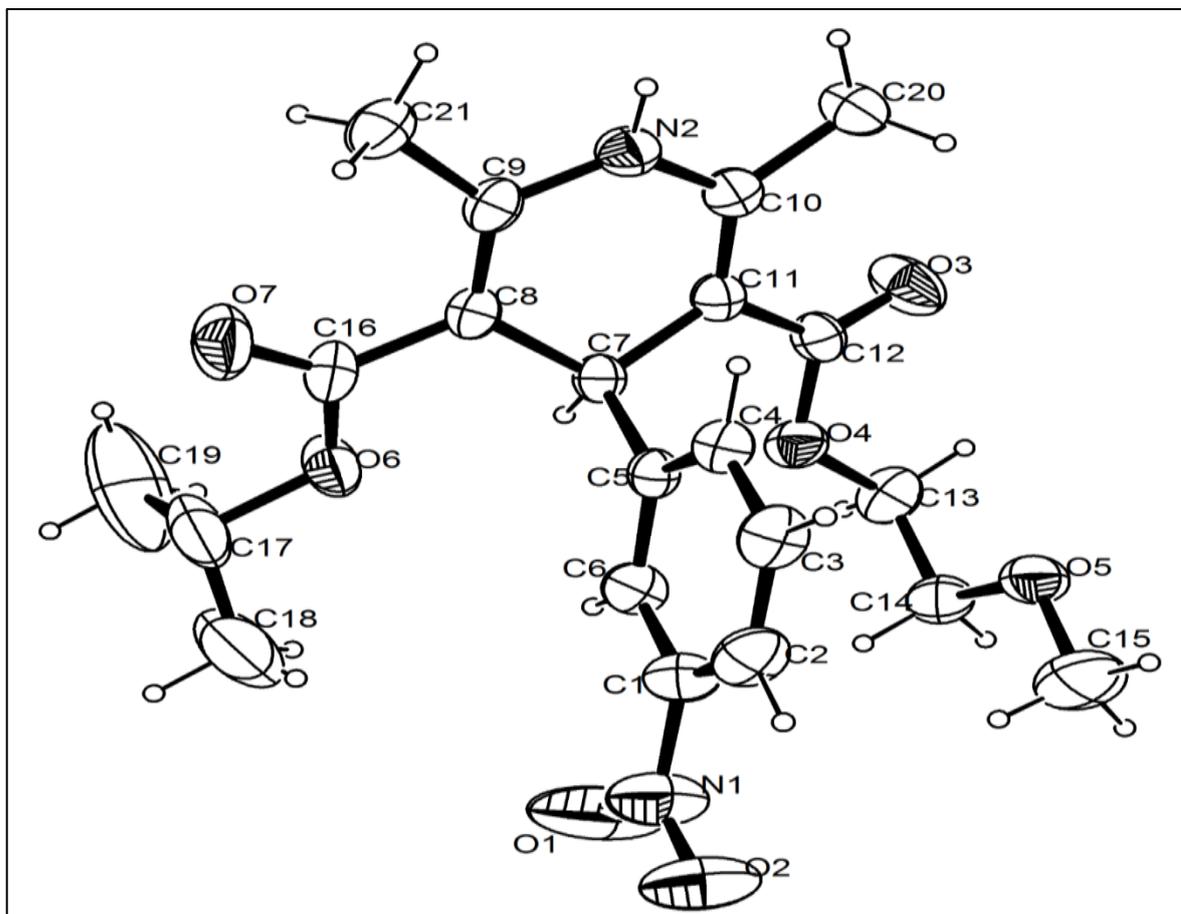


Tabela 13. Dados cristalográficos do fármaco nimodipino.

Fórmula Molecular	$C_{21}H_{26}N_2O_3$
Massa Molecular	418,44
Comprimento de onda	0,71073 Å
Tipo Radiação	Molibdênio
Temperatura	293 K
Volume Cella Unitária	2201,45 Å ³
Parâmetros de Cella	$a = 13,946(7)$ Å
	$b = 11,010(1)$ Å
	$c = 14,837(3)$ Å
	$\alpha = 90,0^\circ$
	$\beta = 91,0(3)^\circ$
	$\gamma = 90,0^\circ$
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
$\theta_{MÍN}$	1,51
$\theta_{MÁX}$	22,14
F(000)	883,9
Reflexões coletadas	18312
Índices limites	$-14 \leq h \leq 14$
Índices limites	$-11 \leq k \leq 11$
Índices limites	$-15 \leq l \leq 15$
Goodness-of-Fit	1,036
R factor all	0,0829
R factor obs	0,0665

Os valores de comprimento de ligação para Mod I obtidos experimentalmente, apresentam-se semelhantes com os valores reportados na literatura para esta forma polimórfica, e encontram-se descritos na Tabela 14. As maiores diferenças encontradas para estes valores são para as ligações C(17)-O(6), C(15)-O(5), C(8)-C(9) e C(17)-C(19), os quais podem estar relacionados à erros randômicos, inerentes ao processo de medida das intensidades coletadas experimentalmente durante o experimento de difração.

A região hidropirimídica apresenta elevados valores de torção, provavelmente pela presença do heteroátomo de nitrogênio no anel de seis membros, com valores de $180,0(0)^\circ$ para C(10)-C(9)-N(2)-H(1) e $168,5(4)^\circ$ para C(11)-C(10)-N(2)-H(1). Os anéis de seis átomos são diretamente interligados entre si pelos átomos C(7) e C(5), apresentando valores significativos de ângulos de torção, com valores de $-124,7(3)^\circ$ para C(11)-C(7)-C(6)-C(5), $112,1(1)^\circ$ para C(8)-C(7)-C(5)-C(6) e $177,7(7)^\circ$ para C(3)-C(4)-C(5)-C(7). Esses valores podem ser um indicativo para a existência da não coplanaridade entre os anéis e da não planaridade para o anel pirimídico.

Figura 24. Representação do empacotamento da forma polimórfica Mod I do Nimodipino na cela unitária.

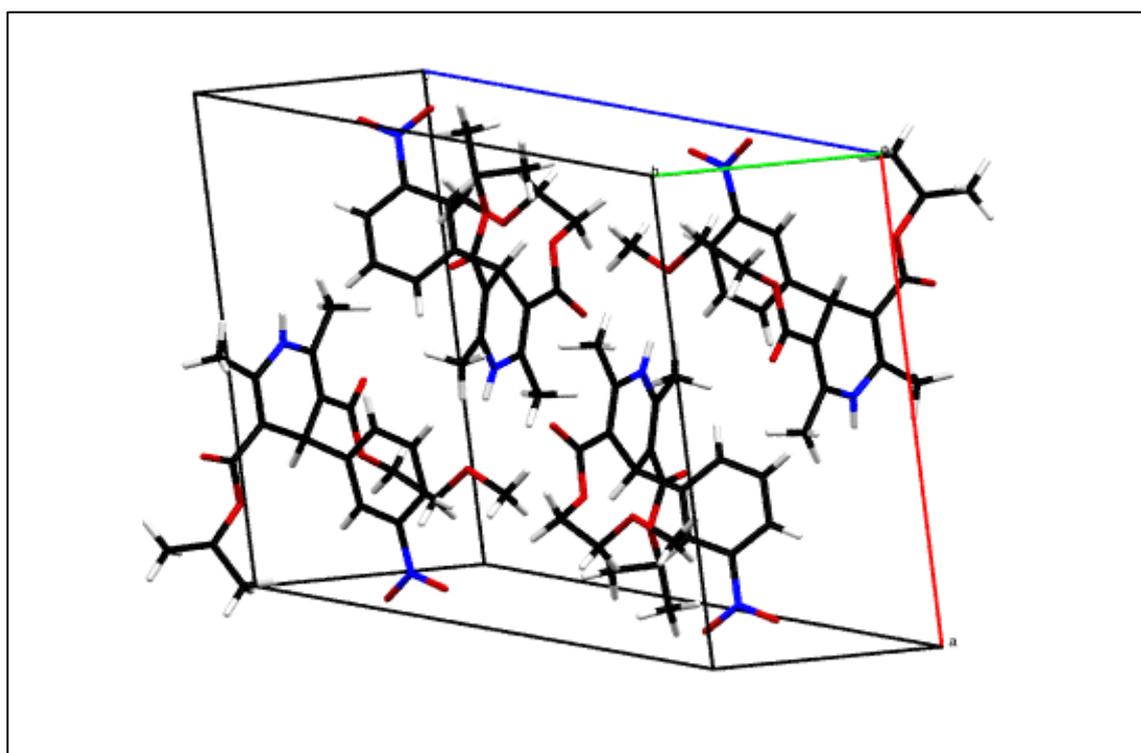


Tabela 14. Comprimentos de ligação para o fármaco Nimodipino.

Ligação	Comprimento		Diferença (%)
	Literatura (Å)	Experimental (Å)	
N1-O1	1,207(5)	1,204(9)	0,215(5)
N1-O2	1,210(4)	1,210(2)	0,016(5)
C12-O3	1,208(4)	1,202(1)	0,522(7)
C12-O4	1,346(4)	1,349(7)	0,244(8)
C16-O6	1,347(5)	1,338(1)	0,700(2)
C17-O6	1,473(5)	1,453(8)	1,345(9)
C14-O5	1,412(5)	1,402(6)	0,703(4)
C15-O5	1,437(6)	1,413(2)	1,712(3)
C9-N2	1,381(5)	1,375(0)	0,471(6)
C10-N2	1,380(5)	1,376(3)	0,304(7)
C1-N1	1,458(5)	1,458(1)	0,027(4)
C5-C6	1,375(5)	1,378(8)	0,239(6)
C1-C6	1,381(5)	1,382(8)	0,095(1)
C5-C7	1,529(5)	1,525(1)	0,288(1)
C1-C2	1,365(6)	1,376(7)	0,809(5)
C3-C4	1,379(5)	1,378(8)	0,050(7)
C7-C8	1,524(5)	1,525(4)	0,059(0)
C7-C11	1,519(5)	1,524(0)	0,295(7)
C8-C9	1,338(5)	1,352(1)	1,010(9)
C8-C16	1,457(5)	1,467(5)	0,683(8)
C11-C10	1,340(5)	1,349(9)	0,698(8)
C11-C12	1,452(5)	1,462(1)	0,658(8)
C17-C19	1,572(1)	1,535(6)	2,348(2)
C13-C14	1,493(6)	1,487(6)	0,402(5)

O composto apresenta no seu arranjo molecular ligações de hidrogênio do tipo clássica N-H...O e não clássica do tipo C-H...O, que encontram-se na Tabela 15 e representadas pelas Figuras 27, 28, 29 30 e 31. Os átomos de hidrogênios das ligações do tipo clássicas apresentam-se com um caráter ácido elevado, haja vista

que constituem os hidrogênios pertencentes ao grupo dihidropirimídico, enquanto que para as ligações não clássicas os hidrogênios envolvidos apresentam caráter moderadamente ácido, visto que correspondem à hidrogênios aromáticos e hidrogênios de metilas vizinhas aos grupos estéres e cetônicos. Para as ligações de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O, os átomos de oxigênio O(1) e O(5) apresentam ligações de hidrogênio do tipo bifurcada, sendo que para o átomo O(5) os prótons pertencem a uma mesma molécula, enquanto que para o átomo O(1) os prótons pertencem a moléculas diferentes.

Tabela 15. Ligações de hidrogênio clássica e não clássica para o fármaco Nimodipino.

D-H...A (Å)	H-A (Å)	D-A (Å)	D-H...A	Operação de Simetria
C21-H21A...O5	2,654(1)	3,515(1)	149,6(2)	1-x, 1/2+y, 3/2-z
C19-H19B...O1	2,665(1)	3,327(1)	126,4(8)	-x, 1-y, 1-z
C14-H14B...O1	2,698(1)	3,512(1)	141,7(4)	-x, -1/2+y, 3/2-z
C22-H22...O7	2,643(1)	3,271(1)	125,3(2)	x, 3/2-y, -3/2+z
C4-H4...O3	2,566(1)	3,293(1)	135,3(8)	1-x, -1/2+y, 3/2-z
N2-H1...O5	2,096(1)	2,954(1)	175,6(2)	1-x, -1/2+y, 3/2-z

Figura 25. Vista geral de todas as ligações de hidrogênio da forma polimórfica Mod I do fármaco Nimodipino.

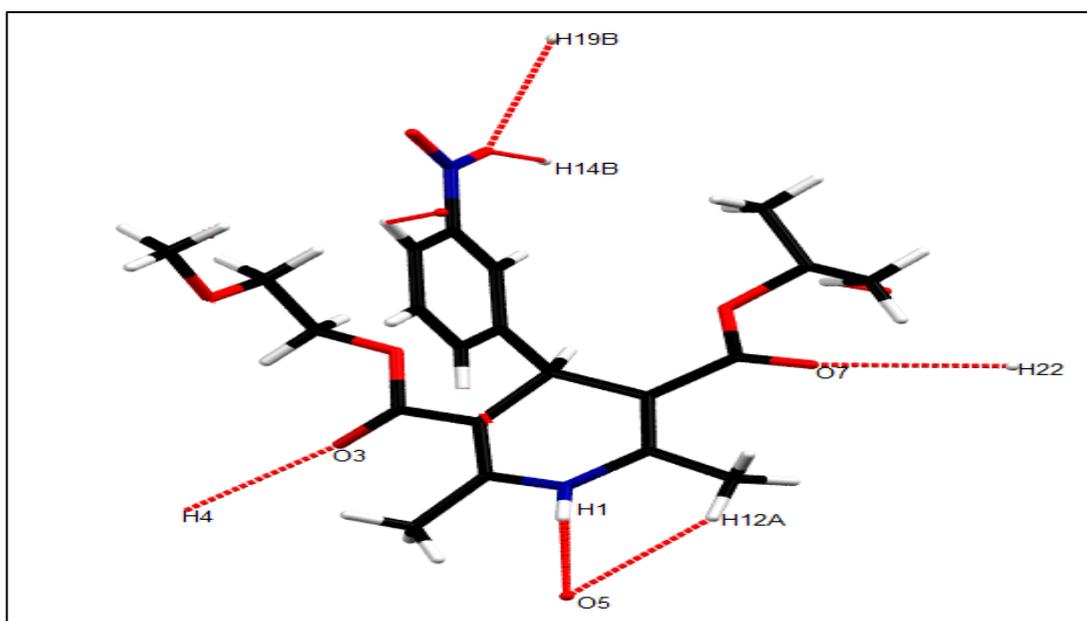


Figura 26. (a) Ligações de hidrogênio clássica N(2)-H(1)...O(5) e não clássica C(21)-H(21a)...O(5), (b) Ligações de hidrogênio não clássica C14-H4...O3 da forma polimórfica Mod I do fármaco Nimodipino.

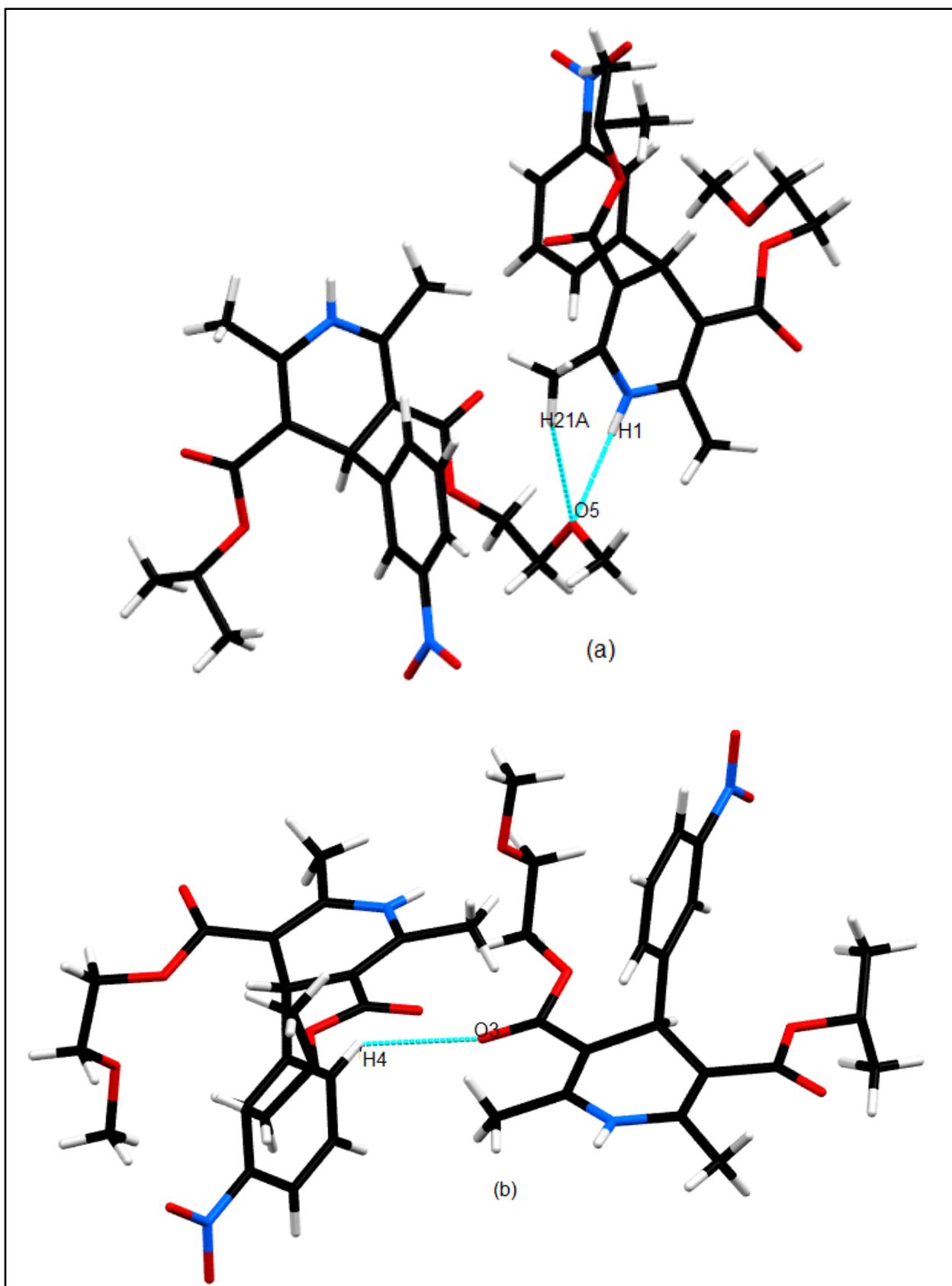
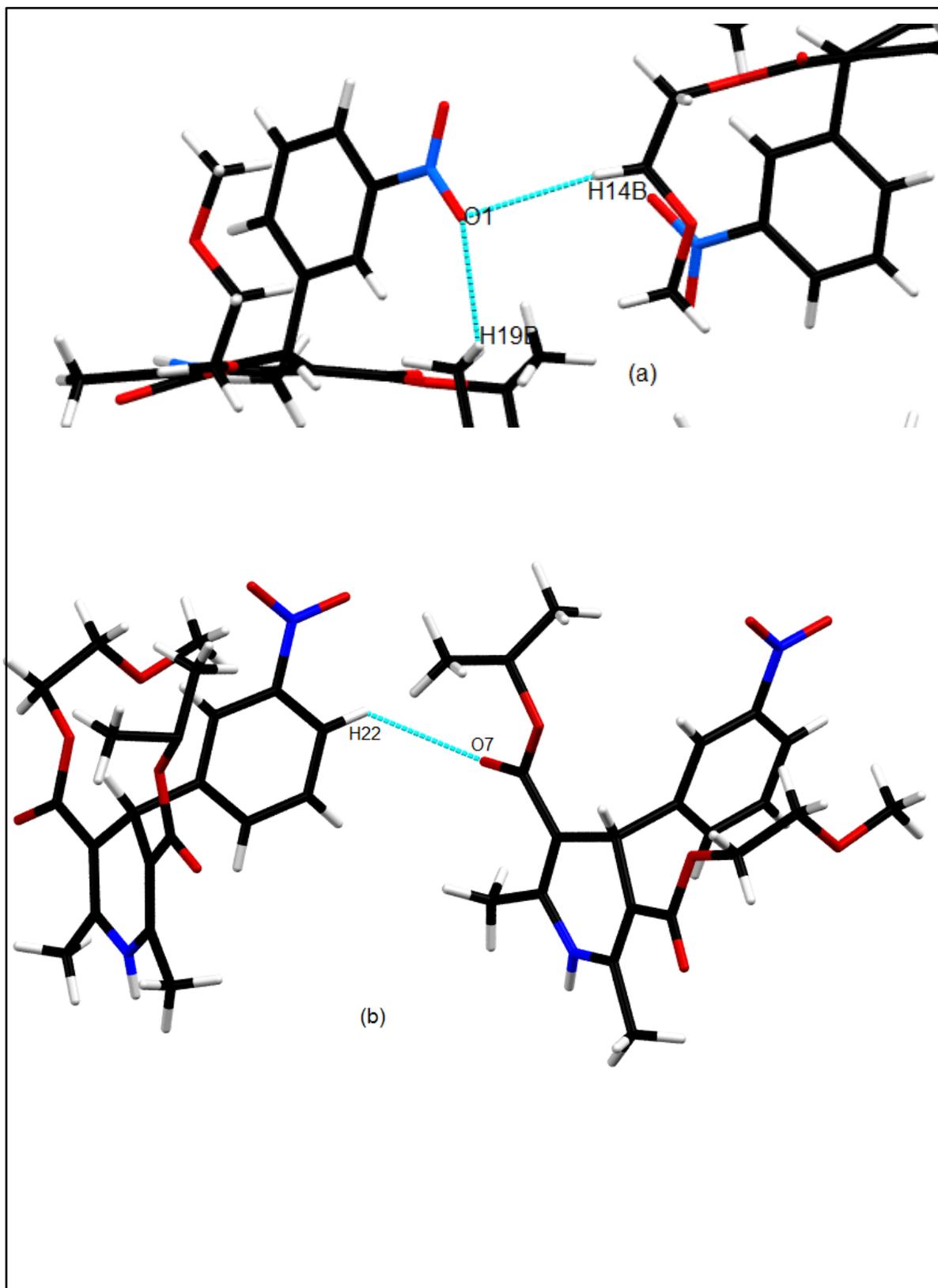


Figura 27. (a) Ligação de hidrogênio não clássica do tipo bifurcada entre C19-H19b...O1 e C14-H14b...O1 e (b) Ligação de hidrogênio não clássica C22-H22...O7 da forma polimórfica Mod I do fármaco Nimodipino.



CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A metodologia cristalográfica apresenta-se como uma vertente de alta aplicabilidade no trabalho de elucidação de compostos no estado sólido cristalino, e permite o estudo da relação entre as propriedades físico-químicas e a arquitetura estrutural. Neste trabalho foram propostas a caracterização e análise estrutural de dois compostos orgânicos, até então inéditos no banco de dados CCDC e do fármaco nimodipino.

Com a conclusão do trabalho cristalográfico os parâmetros moleculares e contatos intermoleculares foram avaliados, podendo enfatizar para as duas azinas assimétricas a existência de contatos intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio não clássica C-H...O, com distância relativamente longa entre o átomo doador e aceptor. Tais contatos intermoleculares servem para futuros trabalhos com novas azinas assimétricas estruturalmente semelhantes que podem apresentar atividade inibitória para a enzima acetilcolinesterase, utilizada no tratamento da doença de Alzheimer.

Para a forma polimórfica Mod I do fármaco nimodipino sua caracterização é extremamente importante e útil na indústria farmacêutica, influenciando desde as etapas iniciais de desenvolvimento da formulação até as etapas de produção e comercialização do medicamento, e aprovação do registro do medicamento frente aos órgãos regulatórios. Estas informações são pertinentes ainda para a garantia da qualidade dos medicamentos fabricados, e para segurança dos pacientes consumidores destes medicamentos. Cabe salientar ainda que, os resultados cristalográficos obtidos para Mod I são pertinentes e semelhantes aos resultados reportados na literatura, apresentando no seu empacotamento molecular ligações de hidrogênio não clássicas do tipo C-H...O e clássicas do tipo N-H...O, as quais exercem grande influência na estrutura e reatividade deste composto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2011. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Republicada no Diário Oficial da União, 2011.

ALI, Md.; MARELLA, A.; ALAM, M.; NAZ, R.; AKHTER, M.; SHAQUIQUIZAMANN, M.; SAHA, S.; TANWAR, O.; HOODA, J.; *Review of Biological Activities of Hydrazones*. Journal Pharmaceutical Indonesian., v.23, p.194-202, 2012.

ALLEN, F.; KENNARD, O.; WATSON, D.; *Tables of Bond Lengths Determined by X-Ray and Neutron Diffraction: Bond lengths in Organic Compounds*. Journal Chemical Society., v.8, n.15, p.1578-1589, 1987.

ALMEIDA, L, R.; SILVA, J, J.; DUARTE, V,S.; SANTOS, T, N, S.; NAPOLITANO, H, B.; *Cristalografia: 100 Anos no Caminho da Inovação*. Revista Processos Químicos., v.8, n.16, p.75-86, 2014.

ALTOMARE A. A.; CASCARANO, G.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; *SIR92: A Program For Crystal Structure Solution*. Journal Applied Crystallography., v.26, p.343-350, 1993.

ANDRICORPULO, A.; GARRATT, R.; OLIVA, G.; *A Importância da Inovação no Desenvolvimento da Indústria Farmacêutica*. Revista Estudos., v.32, p.1877-1898, 2005.

ARISTIDES, D.; HUSZARIK, K.; PAPAGEORGIOU, G.; BIKIARIS, D.; STERGIU, A.; GEORGARAKIS, E.; *Characterization of the Distribution Polymorphism and Stability of Nimodipine in its Solid Sispersions in Polyethylene Glycol by Micro-Raman, Spectroscopy and Powder X-ray Diffraction*. Journal Pharmaceutical American., v.43, p361-370, 2007.

AUTHIER, A.; *Dynamical Theory of X-Ray Diffraction*. IUCr-Monographs., p.852-865, 2003.

BERGMANN, L. S.; MARTINS, J. B. L.; Modelagem Molecular de novas estruturas com potencial atividade farmacológica. *Revista Processos Químicos.*, v.6, n.11, p.67-72, 2012.

BRAGG, W. L.; *The diffraction of X rays by crystals*. Nobel Lectures. London: Elsiner Publishing Company, 1922.

CAREY, F. A.; SUNDENBERG, R. J.; *Advanced Organic Chemistry : Structure and Mechanisms*. 5.ed. New York, 2007.

CÁRDENAS, A.; GOMEZ, C.; ESTRADA, A.; AGUIRRE, L.; *Efecto del Nimodipino sobre la Integración de Injertos Nerviosos en Ratas*. *Cirugía Plástica.*, v. 20, n.1, p. 6-16 -16, 2010.

CARVALHO, S. A.; FEITOSA, L. O.; SOARES, M.; COSTA, T. E. E. M.; HENRIQUES, M. G.; SALOMÃO, K.; CASTRO, S. L.; KAISER, M.; BRUN, R.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V.; TROSSINI, G. H. G.; ANDRICOPULO, A. D.; SILVA, E. F.; FRAGA, C. A. M. *Design and Synthesis of New (E)-cinnamic N-Acylhydrazones as Potente Antitrypanosomal Agents*. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, v.54, p.512-521, 2012.

CENTORE, R.; GARZILLO, C.; *Structural and Theoretical Analysis of Some Mesogenic Azines Containing Strong Electron Donor-Acceptor Groups*. *Journal Chemical Society.*, v.2, p.79-84, 1997.

CHATTERJEE, S. K.; *Crystallography and the World of the Symmetry*. *Acta Crystallographic.*, v.65, p.164-166, 2008.

CUNHA, S.; Métodos Simples de Formação de Monocristal de Substância Orgânica para Estudo Estrutural por Difração de Raios X. *Química Nova.*, v. 31, n. 4, p.906-909, 2008.

CULLITY, B.D.; *Elements of X Ray diffraction*. 4.ed. USA: Addison-Wesley Publishing Company Inc, 2001.

CLEGG, W.; *Crystal Structure Analysis: Principle and practices*. 3.ed. New York: IUCr-Oxford University Press, 2009.

CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE. Cambridge Crystallographic Data Centre. 12 Union Road, England, 2000.

DAYAGI, S.; DEGANI, Y.; *Formation of the Carbon-Nitrogen Double Bond*. 1.ed. Saul Patai, p. 61-147, 1970.

DESIRAJU, G.; *The C-H...O Bond: Structural Implications and Supramolecular Design*. University of Hyderabad: School of Chemistry, 1996.

DESPAIGNE, R, A.; VIEIRA, F, L.; MENDES, C, I.; COSTA, B , F.; SPEZIALI, L, N.; *Organotin(IV) Complexes with 2-Acetylpyridine Benzoyl Hydrazones: Antimicrobial Activity*. Journal Brazilian Chemistry., v.1756, p.1247-1257 , 2010.

DUARTE, V, S.; SANTOS, T, N, S.; FIGUEREDO, S, A.; AQUINO, G, L, B.; NAPOLITANO, H, B.; *Structural Characterization of the N-acilidrazone C₁₆H₁₆N₃O₃*. In: XXXVIII Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada., Foz do Iguaçu, 2015.

DUCHAMP, D.; PAPOULAR, R.; *Tutorial International Tables of crystallography*. University of the Notre Dame: ACA Summer Course in Chemical Crystallography, 2014.

FARRUGIA, L, J.; *Wingx and Ortep for Windows*. Journal. Applied Crystallography., v.45, p.849-859, 2012.

FERNANDES, W, B.; NAPOLITANO, H, B.; NODA, P, C.; MARTINS, F, T.; L, C.; *Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica*. Revista Processos Químicos., v. 7, p. 19-32, 2012.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA. *Guidance for Industry: ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism- Chemistry, Manufacturing and Controls Information*. Rockville, 2007.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; GATTI, M.; *Fundamentals of Crystallography*. 2.ed. Oxford University Press, 2002.

GLASER, R.; MURPHY, R.; SUI, Y.; BARNES, C.; KIM, S.; Multifurcated Halogen Bonding Involving Ph-Cl...H-CPh=N-R Interactions and its Relation to Idioteloamphiphile Layer Architecture. *Journal Chemical Biology*., v.8 , p.372-376 , 2011.

GLUSKER, J.P.; TRUEBLOOD, K. N.; *Crystal Structure Analysis a Primer*. 3.ed. Oxford University Press, 2010.

GRUNENBERG, A.; KEIL, B.; HENCK, J.; *Polymorphism in Binary Mixtures, as Exemplified by Nimodipine*. *International Journal of Pharmaceutics*., v.118, p.11-22, 1995.

HAMMOND, C.; *The Basics of Crystallography and Diffraction*. 3.ed. New York: IUCr-Oxford University Press, 2009.

HAHN, T.; *International Tables for Crystallography: Space Group Symmetry*. USA: Springer, 5 ed., v. A, 2005.

JANNUZZI, A, H, L.; VASCONCELOS, A, G.; SOUZA, C, G.; Especificidades do Patenteamento no Setor Farmacêutico: Modalidades e Aspecto da Proteção Intelectual. *Cadernos de Saúde Pública*., v.24, n.6, p.1205-1218, 2008.

KOVALCHUCK, M, V.; *Crystallography as a Methodology for Scientific Development in the 21st Century: a Review*. *Crystallography Reports*., v.56, n.4, p.539-552, 2011.

KURIAN, T.; SADAPHALE, P.; PALIVAL, L.; PANDEY, P.; BAGADE, M.; *Synthesis, Characterization and Crystallographic Studies of 4-((1E)-1-[(2E)-[4-*

(Dimethylamino)phenyl] methylidene}hydrazono}ethyl}benzene-1,3-diol. *Journal Chemistry Crystallography.*, v.43, p.455-462, 2013.

KARLE, J.; HAUPTMAN, H.; *The Phase and Magnitudes of Structure Factors.* *Acta Crystallography.*, v.3, p.182-187, 1950.

LEE, B.; LEE, K.; CHO, J.; NAM, W.; HUR, N.; *Synthesis of Azines in Solid State: Reactivity of Solid Hydrazine with Aldehydes and Ketones.* *Journal American Chemical Society.*, v.13, p.6384-6389, 2011.

MARTINS, R. A.; A Descoberta dos Raios X: O Primeiro Comunicado de Rontgen. *Revista Brasileira de ensino de física.*, v.20, p 373-391, 1998.

MCCRONE, C.; *Physics and Chemistry of the Organic State Solid*, 1.ed. New York, 1965.

MOJZYCH, M.; KARCZMARZYK, Z.; LIPKOWSKA, Z.; KALICKI, P.; *1,2-Bis[1-(3-methylsulfanyl-1,2,4-triazin-5-yl)ethylidene]diazane.* *Acta Crystallography E.*, v.1772, p.65, 2009.

MOREIRA, C. A.; SANTOS, T. N. S.; FIGUEREDO, A. S.; AQUINO, G. L. B.; NAPOLITANO, H. B.; *Structural Analysis of the Hydrazone C₁₇H₁₇N₃O₃.* In: XXXVIII Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada., Foz do Iguaçu, 2015.

MULLER, P.; IRMER, R. H.; SPEK, A. L.; SCHNEIDER, T. R.; SAWAYA, M. R.; *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL.* 1.ed. New York: IUCr-Oxford University Press, 2006.

PEIXOTO, G.; Comportamento de cristalização de lipídios estruturados por inter-esterificação química de banha e óleo de soja. *Química Nova.*, v. 31, p.330-335, 2008.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O.; A Evolução da Atenção Farmacêutica e a Perspectiva para o Futuro. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.*, v.44, n.4, p. 601-612, 2008.

RIBEIRO, W.; MUSCARÁ, M.; Características Farmacocinéticas de Antagonistas de Cálcio, Inibidores da ECA e Antagonistas de Angiotensina II em Humanos. *Revista Brasileira de Hipertensão.*, v.8, p-114-124, 2001.

RIGAULT, G.; *Metric Tensor and Symmetry Operations in Crystallography*. IUCr-Panphlets., p.5-18, 2001.

ROLLAS,S.; KUCUKGUZEL, G.; *Biological Activities of Hydrazine Derivatives*. *Journal Molecules.*, v.12, p.1910-1939, 2007.

SABRY, N.; FLEFEL, E.; OMAR, M.; AMR,A.; *Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Synthesized Imide and Schiff's Base Derivatives*. *Journal of Chemistry.*, v.2013, p.1-7, 2012.

SACHIN, L.; *Thermodynamics of Polymorphs: Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim: Wiley-VCH., p.21-42, 2006.

SAYRE, D.; *The Squaring Method: a New Method for Phase Determination*. *Acta Crystallography.*, v.5, p.60-64, 1952.

SHELDRICK, G. M.; *SHELX-97: Wich Includes SHELXS-97, SHELXL-97, CIFTAB: Programs for Crystal Structure Analysis*. Germany: University of Gottingen, 1998.

SHELDRICK, G. M.; *A Short History of SHELX*. *Acta Crystallography.*, v.64, p. 112-121, 2008.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W.; *Drug Polymorphism and Dosage from Desing: a Pratical Perspective*. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, v. 56, p. 335-347, 2003.

SIQUEIRA, T, H.; Tese de mestrado. UEG, Anápolis, Goiás, 2014.

SPEK, A.; *PLATON: A Multipurpose Crystallographic Tool*. Utrecht University, 2006.

STEINER, T.; *The Hydrogen Bond in the Solid State*. *Angewandte Chemie.*, ed.int., v.41, p.48-76, 2002.

STOUT, G.H.; JENSEN, L. H.; *X-Ray Structure Determination*. 2.ed. New York: Wiley Interscience, 1989.

WANG, S.; HERBETTE, L.; RHODES, D.; *Structure of the Calcium Channel Antagonist Nimodipine*. *Acta Crystallography A.*, v.45, p-1748-1751,1989.

WALLWORK, S, C.; *Introduction to the Calculation of Structure Factors*. IUCr-Panphlets., p.1-18, 2001.

APÊNDICE A-DADOS COMPLEMENTARES DO COMPOSTO



CIF (*Crystallography Information File*)

#-----#
CHEMICAL INFORMATION

#-----#
 _chemical_name_systematic
 _chemical_formula_moiety 'C16 H15 N3 O3'
 _chemical_formula_sum 'C16 H15 N3 O3'
 _chemical_formula_weight 318.40
 #-----#

UNIT CELL INFORMATION

#-----#
 loop_
 _symmetry_equiv_pos_as_xyz
 'x, y, z'
 'x, -y, z+1/2'
 'x+1/2, y+1/2, z'
 'x+1/2, -y+1/2, z+1/2'

 _cell_length_a 7.3620(3)
 _cell_length_b 19.1310(7)
 _cell_length_c 20.8850(10)
 _cell_angle_alpha 90.00
 _cell_angle_beta 91.0300(10)
 _cell_angle_gamma 90.00
 _cell_volume 2941.0(2)
 _cell_formula_units_Z 7
 _cell_measurement_temperature 293(2)
 _diffrn_measured_fraction_theta_max 0.973
 _diffrn_reflns_theta_full 25.32
 _diffrn_measured_fraction_theta_full 0.973
 _refine_diff_density_max 0.179
 _refine_diff_density_min -0.169
 _refine_diff_density_rms 0.040
 #-----#

CRYSTAL INFORMATION

#-----#
 _exptl_crystal_description prism
 _exptl_crystal_colour yellow
 _exptl_crystal_size_max 0
 _exptl_crystal_size_mid 0
 _exptl_crystal_size_min 0
 _exptl_crystal_density_meas 0
 _exptl_crystal_density_diffn 1.258
 _exptl_crystal_density_method 'not measured'
 _exptl_crystal_F_000 1190
 #-----#

#-----#

ABSORPTION CORRECTION AND DATA COLLECTION

#-----#

```

_exptl_absorpt_coefficient_mu  0.079
_diffn_ambient_temperature     293(2)
_diffn_radiation_wavelength    0.71073
_diffn_radiation_type          MoK $\alpha$ 
_diffn_radiation_source        'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator  graphite
_diffn_reflns_number           5060
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0151
_diffn_reflns_av_sigmal/netl   0.0449
_diffn_reflns_limit_h_min      -8
_diffn_reflns_limit_h_max      8
_diffn_reflns_limit_k_min      -22
_diffn_reflns_limit_k_max      22
_diffn_reflns_limit_l_min      -24
_diffn_reflns_limit_l_max      24
_diffn_reflns_theta_min        2.97
_diffn_reflns_theta_max        25.32
_reflns_number_total           5051
_reflns_number_gt              4076
_reflns_threshold_expression    >2\sigma(I)

```

#-----#

COMPUTER PROGRAMS USED AND STRUCTURE SOLUTION

#-----#

```

_computing_structure_solution  'SHELXS-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics  'ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 1997)'
_computing_publication_material 'WinGX publication routines (Farrugia, 1999)'
_atom_sites_solution_primary   direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom

```

#-----#

REFINEMENT INFORMATION

#-----#

_refine_special_details

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

```

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type          full
_refine_ls_weighting_scheme     calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[\sigma^2(Fo^2)+(0.1285P)^2+1.0653P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary   direct

```

```

_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment mixed
_refine_ls_extinction_method SHELXL
_refine_ls_extinction_coef 0.071(11)
_refine_ls_extinction_expression
'Fc^*^=kFc[1+0.001xFc^2^/s^3^/sin(2\q)]^-1/4^'
_refine_ls_abs_structure_details
'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack -0.9(18)
_refine_ls_number_reflns 5051
_refine_ls_number_parameters 400
_refine_ls_number_restraints 2
_refine_ls_R_factor_all 0.0823
_refine_ls_R_factor_gt 0.0659
_refine_ls_wR_factor_ref 0.2111
_refine_ls_wR_factor_gt 0.1978
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.105
_refine_ls_restrained_S_all 1.105
_refine_ls_shift/su_max 0.013
_refine_ls_shift/su_mean 0.002
#-----#

```

ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS

```

#-----#
loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_symmetry_multiplicity
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
C14' C 0.5077(5) -0.1135(2) 0.5922(2) 0.0586(10) Uani 1 1 d . . .
N1 N 0.5162(5) -0.18801(18) 0.57938(19) 0.0693(10) Uani 1 1 d . . .
C2 C 0.7096(6) -0.1988(2) 0.9057(2) 0.0649(10) Uani 1 1 d . . .
H2 H 0.6857 -0.2292 0.9393 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
N51 N 0.7555(6) 0.03680(19) 0.83109(19) 0.0745(10) Uani 1 1 d . . .
C15' C 0.4586(6) -0.0666(2) 0.54487(19) 0.0614(10) Uani 1 1 d . . .
H15' H 0.4322 -0.0824 0.5036 0.074 Uiso 1 1 calc R . .
C12' C 0.5342(6) -0.0205(2) 0.6675(2) 0.0653(10) Uani 1 1 d . . .
H12' H 0.5589 -0.0050 0.7090 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
C16' C 0.4486(5) 0.0041(2) 0.5588(2) 0.0611(9) Uani 1 1 d . . .
H16' H 0.4179 0.0360 0.5268 0.073 Uiso 1 1 calc R . .
C1' C 0.4474(6) 0.3819(2) 0.5320(2) 0.0656(10) Uani 1 1 d . . .
H1' H 0.4121 0.3652 0.4919 0.079 Uiso 1 1 calc R . .
N53 N 0.5171(5) 0.14546(19) 0.59258(19) 0.0693(9) Uani 1 1 d . . .
C5' C 0.5409(6) 0.3616(2) 0.6407(2) 0.0647(10) Uani 1 1 d . . .
H5' H 0.5706 0.3310 0.6739 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
O6 O 0.7714(5) -0.29431(16) 0.83308(16) 0.0785(9) Uani 1 1 d . . .
C13' C 0.5482(5) -0.0915(2) 0.6539(2) 0.0627(10) Uani 1 1 d . . .

```

H13' H 0.5837 -0.1233 0.6854 0.075 Uiso 1 1 calc R . .
C14 C 0.7432(5) 0.36600(19) 0.85319(19) 0.0560(9) Uani 1 1 d . . .
C10' C 0.4723(5) 0.1032(2) 0.63686(19) 0.0592(10) Uani 1 1 d . . .
C13 C 0.8003(6) 0.3478(2) 0.7948(2) 0.0689(11) Uani 1 1 d . . .
H13 H 0.8279 0.3817 0.7646 0.083 Uiso 1 1 calc R . .
C5 C 0.7872(5) -0.1084(2) 0.8069(2) 0.0619(10) Uani 1 1 d . . .
H5 H 0.8155 -0.0784 0.7736 0.074 Uiso 1 1 calc R . .
C1 C 0.6973(6) -0.1278(2) 0.9145(2) 0.0674(10) Uani 1 1 d . . .
H1 H 0.6630 -0.1104 0.9541 0.081 Uiso 1 1 calc R . .
C11 C 0.7769(5) 0.2260(2) 0.82400(18) 0.0555(9) Uani 1 1 d . . .
C2' C 0.4571(6) 0.4547(2) 0.5422(2) 0.0676(11) Uani 1 1 d . . .
H2' H 0.4297 0.4859 0.5093 0.081 Uiso 1 1 calc R . .
C12 C 0.8175(6) 0.2769(2) 0.7802(2) 0.0680(10) Uani 1 1 d . . .
H12 H 0.8572 0.2638 0.7399 0.082 Uiso 1 1 calc R . .
N52 N 0.5198(6) 0.21559(19) 0.6123(2) 0.0771(11) Uani 1 1 d . . .
C11' C 0.4845(5) 0.0273(2) 0.62091(19) 0.0563(9) Uani 1 1 d . . .
C4' C 0.5475(6) 0.4325(2) 0.6510(2) 0.0648(10) Uani 1 1 d . . .
H4' H 0.5791 0.4495 0.6914 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
C3 C 0.7580(5) -0.2253(2) 0.8462(2) 0.0632(10) Uani 1 1 d . . .
C6' C 0.4889(5) 0.3350(2) 0.5799(2) 0.0602(10) Uani 1 1 d . . .
C4 C 0.7971(6) -0.1793(2) 0.79806(19) 0.0636(10) Uani 1 1 d . . .
H4 H 0.8311 -0.1966 0.7584 0.076 Uiso 1 1 calc R . .
C16 C 0.7174(5) 0.2469(2) 0.88412(19) 0.0606(10) Uani 1 1 d . . .
H16 H 0.6873 0.2132 0.9142 0.073 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.7353(5) -0.0815(2) 0.86522(18) 0.0581(10) Uani 1 1 d . . .
O2 O 0.5391(6) -0.22812(19) 0.62383(19) 0.1013(12) Uani 1 1 d . . .
C15 C 0.7022(6) 0.3171(2) 0.8997(2) 0.0655(10) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.6656 0.3309 0.9402 0.079 Uiso 1 1 calc R . .
C10 C 0.7973(5) 0.1516(2) 0.8088(2) 0.0650(10) Uani 1 1 d . . .
C7 C 0.7213(6) -0.0052(2) 0.8759(2) 0.0654(10) Uani 1 1 d . . .
H7 H 0.6874 0.0118 0.9156 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
C3' C 0.5078(5) 0.4786(2) 0.60204(19) 0.0580(10) Uani 1 1 d . . .
O8 O 0.5244(4) 0.54729(15) 0.61808(15) 0.0738(9) Uani 1 1 d . . .
O3 O 0.7434(7) 0.48282(18) 0.8249(2) 0.1119(14) Uani 1 1 d . . .
N50 N 0.7359(5) 0.1068(2) 0.84997(18) 0.0700(9) Uani 1 1 d . . .
O1 O 0.5002(7) -0.20750(19) 0.52347(17) 0.1016(12) Uani 1 1 d . . .
N2 N 0.7276(5) 0.4412(2) 0.8694(2) 0.0732(10) Uani 1 1 d . . .
C7' C 0.4818(6) 0.2605(2) 0.5679(2) 0.0653(10) Uani 1 1 d . . .
H7' H 0.4491 0.2446 0.5272 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
C50 C 0.8864(7) 0.1316(3) 0.7464(2) 0.0874(14) Uani 1 1 d . . .
H50A H 0.8902 0.0816 0.7427 0.131 Uiso 1 1 calc R . .
H50B H 1.0078 0.1499 0.7460 0.131 Uiso 1 1 calc R . .
H50C H 0.8175 0.1507 0.7111 0.131 Uiso 1 1 calc R . .
O4 O 0.7005(6) 0.45741(19) 0.92408(19) 0.1022(12) Uani 1 1 d . . .
C17' C 0.4854(8) 0.5990(2) 0.5685(3) 0.0861(14) Uani 1 1 d . . .
H17A H 0.5736 0.5952 0.5354 0.129 Uiso 1 1 calc R . .
H17B H 0.4907 0.6450 0.5868 0.129 Uiso 1 1 calc R . .
H17C H 0.3662 0.5909 0.5507 0.129 Uiso 1 1 calc R . .
C51 C 0.4045(7) 0.1236(3) 0.7008(3) 0.0870(14) Uani 1 1 d . . .
H51A H 0.4051 0.1736 0.7046 0.130 Uiso 1 1 calc R . .
H51B H 0.4817 0.1038 0.7336 0.130 Uiso 1 1 calc R . .
H51C H 0.2828 0.1066 0.7056 0.130 Uiso 1 1 calc R . .
C17 C 0.7466(8) -0.3433(3) 0.8807(3) 0.0887(15) Uani 1 1 d . . .
H17D H 0.8349 -0.3360 0.9144 0.133 Uiso 1 1 calc R . .
H17E H 0.7611 -0.3894 0.8633 0.133 Uiso 1 1 calc R . .
H17F H 0.6267 -0.3386 0.8975 0.133 Uiso 1 1 calc R . .

loop_

_atom_site_aniso_label
 _atom_site_aniso_U_11
 _atom_site_aniso_U_22
 _atom_site_aniso_U_33
 _atom_site_aniso_U_23
 _atom_site_aniso_U_13
 _atom_site_aniso_U_12
 C14' 0.062(2) 0.047(2) 0.067(2) -0.0050(19) 0.0109(17) -0.0049(16)
 N1 0.087(2) 0.051(2) 0.071(3) -0.0062(19) 0.0086(17) -0.0008(17)
 C2 0.075(2) 0.059(2) 0.061(2) 0.0062(19) 0.0034(19) -0.0017(19)
 N51 0.099(3) 0.049(2) 0.076(2) -0.0075(19) 0.008(2) 0.0039(18)
 C15' 0.081(2) 0.055(2) 0.048(2) -0.0025(17) 0.0032(17) -0.0052(18)
 C12' 0.078(3) 0.059(2) 0.059(2) -0.0079(18) -0.0040(18) -0.0007(18)
 C16' 0.067(2) 0.055(2) 0.062(2) -0.0003(18) -0.0017(17) 0.0007(17)
 C1' 0.077(2) 0.060(2) 0.060(2) -0.0005(18) -0.0004(18) -0.0058(19)
 N53 0.087(2) 0.0457(18) 0.075(2) -0.0073(17) 0.0037(18) 0.0033(16)
 C5' 0.071(2) 0.059(2) 0.064(2) 0.0086(19) 0.0055(19) 0.0021(18)
 O6 0.109(2) 0.0512(17) 0.0751(19) -0.0019(14) 0.0025(17) 0.0006(14)
 C13' 0.072(2) 0.058(2) 0.058(2) 0.0018(18) -0.0006(18) 0.0025(17)
 C14 0.064(2) 0.049(2) 0.055(2) -0.0033(18) -0.0026(15) -0.0011(16)
 C10' 0.059(2) 0.051(2) 0.067(2) -0.0083(19) -0.0010(17) -0.0013(16)
 C13 0.077(3) 0.061(2) 0.069(3) 0.007(2) -0.002(2) -0.0032(19)
 C5 0.072(2) 0.055(2) 0.059(2) 0.0011(18) -0.0019(18) -0.0016(18)
 C1 0.079(3) 0.063(2) 0.061(2) -0.0013(19) 0.0003(19) 0.0009(19)
 C11 0.055(2) 0.053(2) 0.058(2) -0.0024(18) -0.0001(16) -0.0044(16)
 C2' 0.069(2) 0.057(2) 0.077(3) 0.008(2) 0.0001(19) -0.0027(18)
 C12 0.079(3) 0.065(2) 0.060(2) -0.004(2) 0.0066(19) 0.002(2)
 N52 0.094(3) 0.046(2) 0.092(3) -0.0084(19) -0.006(2) 0.0005(17)
 C11' 0.0528(18) 0.059(2) 0.057(2) -0.0001(18) 0.0055(15) -0.0004(16)
 C4' 0.072(2) 0.059(2) 0.063(2) -0.0020(19) -0.0033(19) -0.0033(18)
 C3 0.064(2) 0.056(2) 0.069(3) 0.002(2) -0.0044(18) -0.0014(18)
 C6' 0.060(2) 0.050(2) 0.072(3) -0.002(2) 0.0044(17) -0.0013(17)
 C4 0.075(2) 0.068(3) 0.047(2) -0.0028(18) 0.0046(17) 0.0014(19)
 C16 0.067(2) 0.056(2) 0.058(2) 0.0018(18) 0.0045(17) -0.0011(17)
 C6 0.061(2) 0.058(2) 0.055(2) -0.0050(19) -0.0038(18) 0.0004(17)
 O2 0.162(4) 0.060(2) 0.082(2) 0.0119(19) 0.003(2) 0.006(2)
 C15 0.073(2) 0.064(3) 0.060(2) -0.008(2) 0.0026(19) -0.0029(19)
 C10 0.063(2) 0.061(2) 0.071(3) -0.010(2) -0.0013(18) 0.0048(18)
 C7 0.074(2) 0.059(2) 0.062(2) -0.002(2) 0.0000(19) 0.0008(19)
 C3' 0.060(2) 0.054(2) 0.060(2) -0.0011(18) 0.0026(16) 0.0027(17)
 O8 0.096(2) 0.0474(16) 0.078(2) -0.0043(14) 0.0019(16) -0.0009(13)
 O3 0.184(4) 0.054(2) 0.098(3) 0.001(2) 0.014(3) -0.001(2)
 N50 0.087(2) 0.056(2) 0.067(2) -0.0019(17) 0.0043(17) 0.0009(17)
 O1 0.162(4) 0.072(2) 0.071(2) -0.0240(18) 0.004(2) -0.002(2)
 N2 0.085(2) 0.060(2) 0.074(3) -0.004(2) -0.0027(19) -0.0040(17)
 C7' 0.067(2) 0.051(2) 0.078(3) 0.001(2) 0.0033(19) 0.0039(18)
 C50 0.102(3) 0.075(3) 0.087(3) -0.025(3) 0.030(3) -0.006(2)
 O4 0.155(4) 0.072(2) 0.080(2) -0.0154(19) 0.003(2) 0.000(2)
 C17' 0.111(3) 0.051(2) 0.097(4) 0.007(2) 0.010(3) 0.012(2)
 C51 0.094(3) 0.082(3) 0.085(3) -0.019(3) 0.008(3) 0.006(2)
 C17 0.121(4) 0.058(3) 0.086(3) 0.012(2) -0.010(3) -0.008(3)

#-----#

MOLECULAR GEOMETRY

#-----#

geom_special_details

All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

loop_

_geom_bond_atom_site_label_1

_geom_bond_atom_site_label_2

_geom_bond_distance

_geom_bond_site_symmetry_2

_geom_bond_publ_flag

C14' C15' 1.377(6)

C14' C13' 1.383(6)

C14' N1 1.452(5)

N1 O2 1.214(5)

N1 O1 1.229(5)

C2 C1 1.375(6)

C2 C3 1.393(6)

C2 H2 0.9300

N51 C7 1.262(6)

N51 N50 1.404(5)

C15' C16' 1.387(6)

C15' H15' 0.9300

C12' C11' 1.380(6)

C12' C13' 1.392(6)

C12' H12' 0.9300

C16' C11' 1.391(6)

C16' H16' 0.9300

C1' C6' 1.374(6)

C1' C2' 1.411(6)

C1' H1' 0.9300

N53 C10' 1.276(5)

N53 N52 1.403(5)

C5' C4' 1.374(6)

C5' C6' 1.415(6)

C5' H5' 0.9300

O6 C3 1.353(5)

O6 C17 1.381(6)

C13' H13' 0.9300

C14 C13 1.343(6)

C14 C15 1.387(6)

C14 N2 1.483(5)

C10' C51 1.487(6)

C10' C11' 1.494(6)

C13 C12 1.396(6)

C13 H13 0.9300

C5 C4 1.369(6)

C5 C6 1.382(6)

C5 H5 0.9300

C1 C6 1.389(6)

C1 H1 0.9300

C11 C12 1.373(6)

C11 C16 1.396(5)

C11 C10 1.466(6)

C2' C3' 1.375(6)

C2' H2' 0.9300

C12 H12 0.9300
N52 C7' 1.290(6)
C4' C3' 1.377(6)
C4' H4' 0.9300
C3 C4 1.371(6)
C6' C7' 1.448(6)
C4 H4 0.9300
C16 C15 1.386(6)
C16 H16 0.9300
C6 C7 1.481(6)
C15 H15 0.9300
C10 N50 1.302(6)
C10 C50 1.518(6)
C7 H7 0.9300
C3' O8 1.362(5)
O8 C17' 1.457(6)
O3 N2 1.231(5)
N2 O4 1.204(5)
C7' H7' 0.9300
C50 H50A 0.9600
C50 H50B 0.9600
C50 H50C 0.9600
C17' H17A 0.9600
C17' H17B 0.9600
C17' H17C 0.9600
C51 H51A 0.9600
C51 H51B 0.9600
C51 H51C 0.9600
C17 H17D 0.9600
C17 H17E 0.9600
C17 H17F 0.9600

loop_

_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C15' C14' C13' 121.3(4)
C15' C14' N1 121.3(4)
C13' C14' N1 117.4(4)
O2 N1 O1 123.0(4)
O2 N1 C14' 119.1(4)
O1 N1 C14' 117.9(4)
C1 C2 C3 119.8(4)
C1 C2 H2 120.1
C3 C2 H2 120.1 .
C7 N51 N50 112.1(4)
C14' C15' C16' 119.9(4)
C14' C15' H15' 120.0 .
C16' C15' H15' 120.0
C11' C12' C13' 121.4(4)
C11' C12' H12' 119.3
C13' C12' H12' 119.3
C15' C16' C11' 119.8(4)
C15' C16' H16' 120.1

C11' C16' H16' 120.1
C6' C1' C2' 121.7(4)
C6' C1' H1' 119.1
C2' C1' H1' 119.1
C10' N53 N52 113.3(4)
C4' C5' C6' 120.3(4)
C4' C5' H5' 119.9
C6' C5' H5' 119.9
C3 O6 C17 120.4(4)
C14' C13' C12' 118.2(4)
C14' C13' H13' 120.9
C12' C13' H13' 120.9
C13 C14 C15 122.5(4)
C13 C14 N2 119.1(4)
C15 C14 N2 118.4(4)
N53 C10' C51 125.5(4)
N53 C10' C11' 115.9(3)
C51 C10' C11' 118.6(4)
C14 C13 C12 118.8(4)
C14 C13 H13 120.6
C12 C13 H13 120.6
C4 C5 C6 120.2(4)
C4 C5 H5 119.9
C6 C5 H5 119.9
C2 C1 C6 121.1(4)
C2 C1 H1 119.5
C6 C1 H1 119.5
C12 C11 C16 118.1(4)
C12 C11 C10 121.3(4)
C16 C11 C10 120.6(4)
C3' C2' C1' 118.5(4)
C3' C2' H2' 120.8
C1' C2' H2' 120.8
C11 C12 C13 121.5(4)
C11 C12 H12 119.3
C13 C12 H12 119.3
C7' N52 N53 115.1(4)
C12' C11' C16' 119.3(4)
C12' C11' C10' 120.2(3)
C16' C11' C10' 120.4(4)
C5' C4' C3' 120.6(4)
C5' C4' H4' 119.7
C3' C4' H4' 119.7
O6 C3 C4 117.4(4)
O6 C3 C2 123.8(4)
C4 C3 C2 118.8(4)
C1' C6' C5' 118.1(4)
C1' C6' C7' 120.7(4)
C5' C6' C7' 121.2(4)
C5 C4 C3 121.6(4)
C5 C4 H4 119.2
C3 C4 H4 119.2
C15 C16 C11 121.2(4)
C15 C16 H16 119.4
C11 C16 H16 119.4
C5 C6 C1 118.6(4)
C5 C6 C7 121.4(4)
C1 C6 C7 120.1(4)

C14 C15 C16 117.9(4)
C14 C15 H15 121.0
C16 C15 H15 121.0
N50 C10 C11 117.2(4)
N50 C10 C50 124.2(4)
C11 C10 C50 118.6(4)
N51 C7 C6 120.1(4)
N51 C7 H7 120.0
C6 C7 H7 120.0
O8 C3' C2' 124.4(4)
O8 C3' C4' 114.7(4)
C2' C3' C4' 120.8(4)
C3' O8 C17' 117.7(4)
C10 N50 N51 113.8(4)
O4 N2 O3 124.7(4)
O4 N2 C14 118.7(4)
O3 N2 C14 116.5(4)
N52 C7' C6' 121.6(4)
N52 C7' H7' 119.2
C6' C7' H7' 119.2
C10 C50 H50A 109.5
C10 C50 H50B 109.5
H50A C50 H50B 109.5
C10 C50 H50C 109.5
H50A C50 H50C 109.5
H50B C50 H50C 109.5
O8 C17' H17A 109.5
O8 C17' H17B 109.5
H17A C17' H17B 109.5
O8 C17' H17C 109.5
H17A C17' H17C 109.5
H17B C17' H17C 109.5
C10' C51 H51A 109.5
C10' C51 H51B 109.5
H51A C51 H51B 109.5
C10' C51 H51C 109.5
H51A C51 H51C 109.5
H51B C51 H51C 109.5
O6 C17 H17D 109.5
O6 C17 H17E 109.5
H17D C17 H17E 109.5
O6 C17 H17F 109.5
H17D C17 H17F 109.5
H17E C17 H17F 109.5

Resultados Espectroscópicos

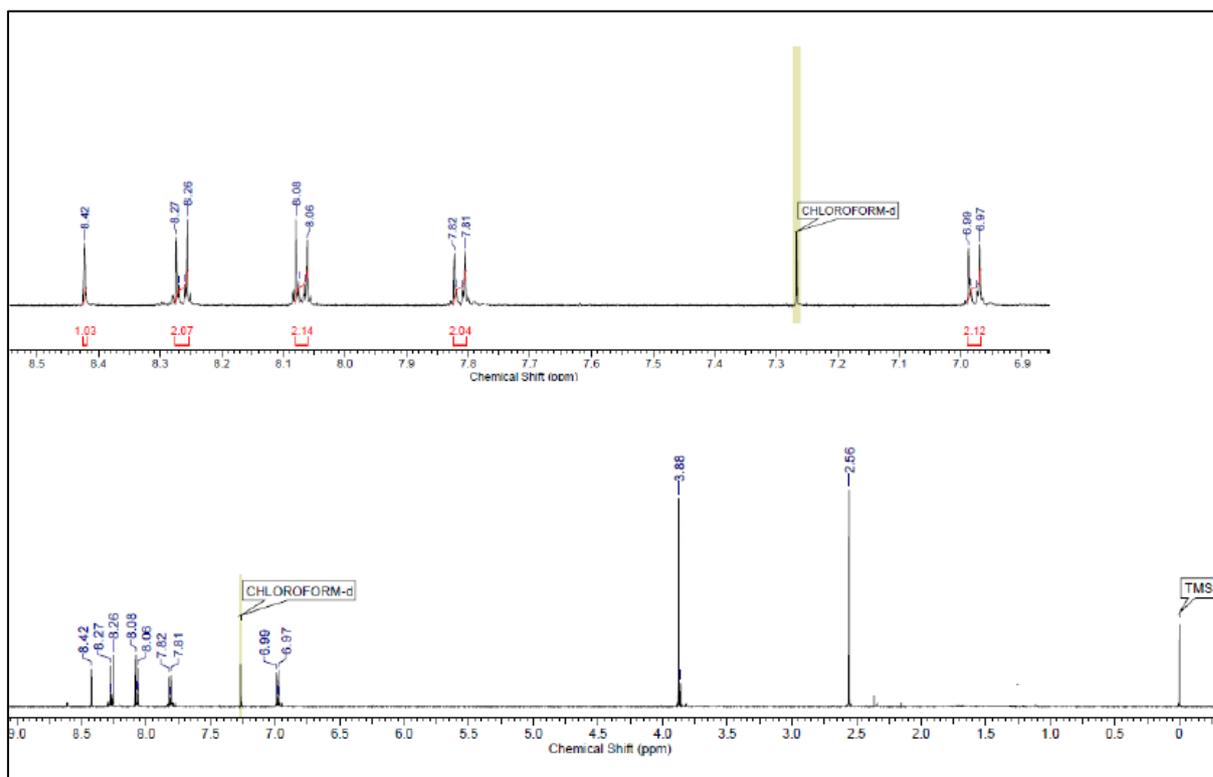
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,56 (s, 3H – 16) δ 3,88 (s, 3H – 15) δ 6,98 (d, 2H – 1 e 3) δ 7,82 (d, 2H – 4 e 6) δ 8,08 (d, 2H – 10 e 14) δ 8,28 (d, 2H – 11 e 13) δ 8,42 (s, 1H – 7).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 15,21 (C- 16) 58, 44 (C- 15) 114,34 (C- 1 e 3) 123,59 (C- 11 e 13) 127,11 (C-5) 127,66 (C-4 e 6) 130,33 (C-10 e 4) 144,36 (C-9) 148,56 (C-7) 159,21 (C-8) 160,65 (C- 2) 162,24 (C-12).

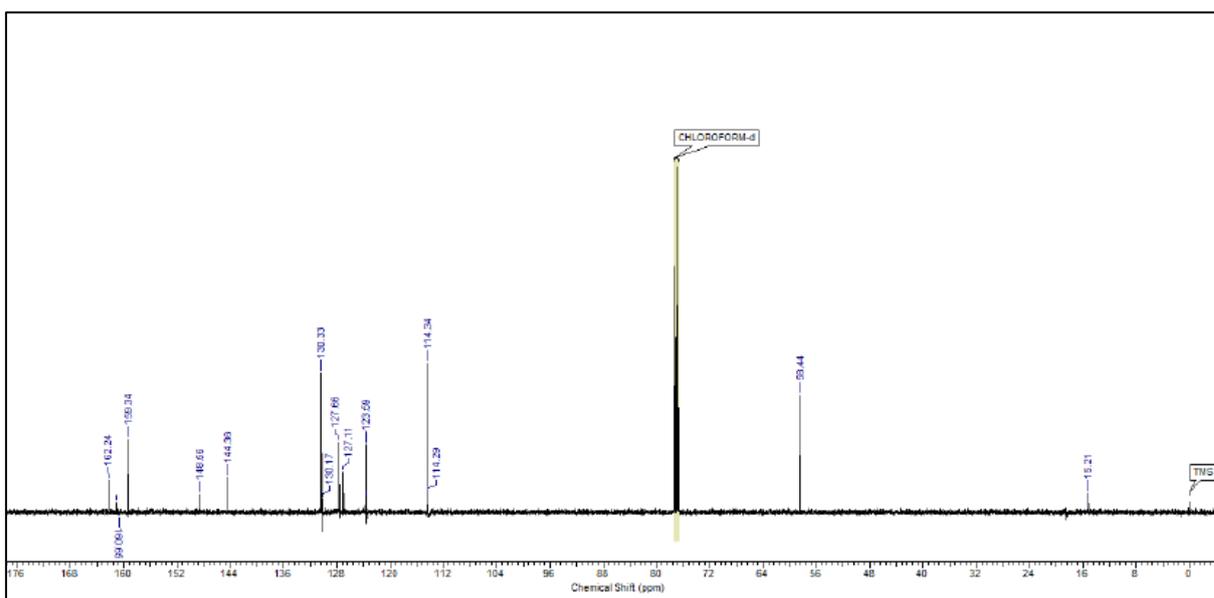
IV (4000 – 500 cm^{-1}): (NO_2) 1510 e 1340 cm^{-1} ; ($\text{O}-\text{C}$) 1250 e 1160 cm^{-1} ; ($\text{C}=\text{N}$) 1600 cm^{-1} ; ($=\text{C}-\text{CH}_3$) 2920 e 1420 cm^{-1} .

EM (m/z): $[\text{M}^+]$ 297; Fragmentos: 208; 190; 134; 104; 77.

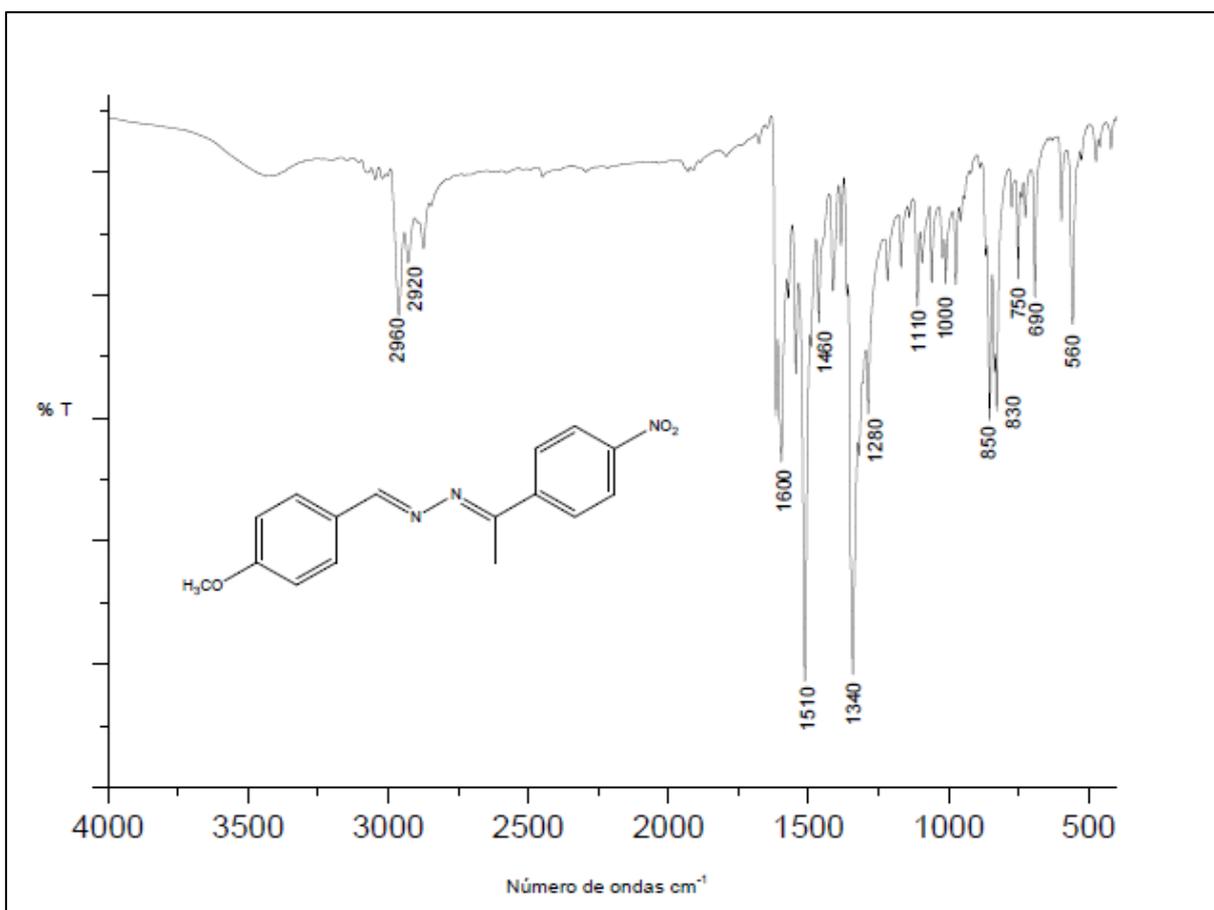
Espectro de RMN ^1H do composto $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (CDCl_3 , 500 MHz)

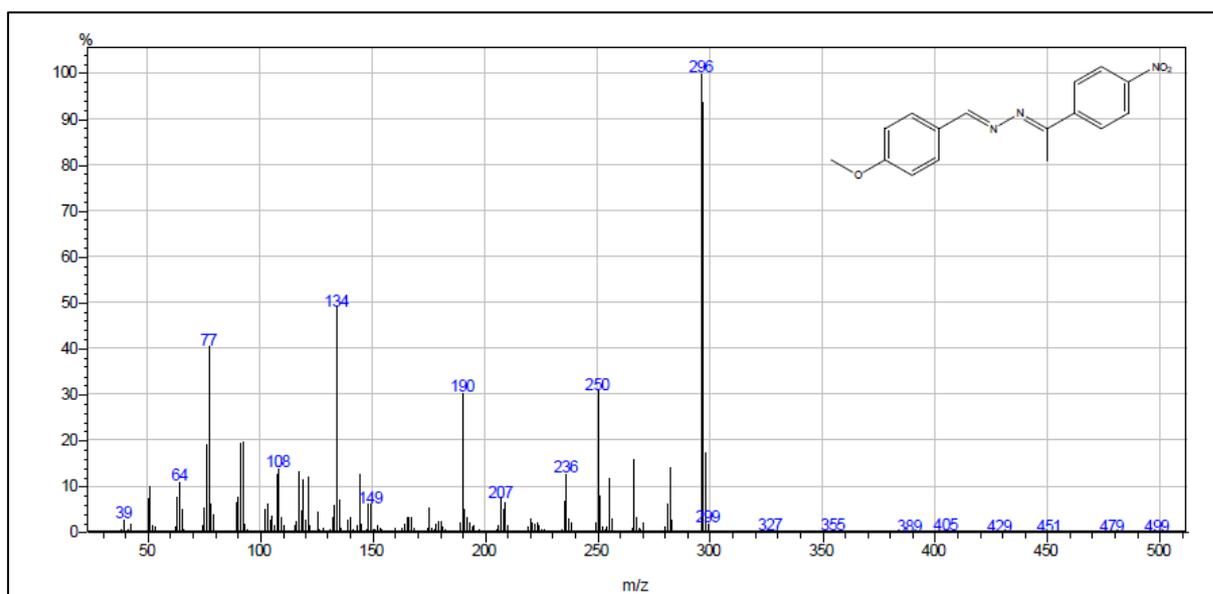


Espectro de RMN ^{13}C do composto $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro na região do IV do composto $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ ($4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$).



Espectro de massas do composto $C_{16}H_{15}N_3O_3$.

APÊNDICE B-DADOS COMPLEMENTARES DO COMPOSTO C₁₇H₁₇N₃O₃

CIF (*Crystallography Information File*)

#-----#
CHEMICAL INFORMATION

#-----#
_chemical_name_systematic
_chemical_formula_moiety 'C17 H16 N3 O3'
_chemical_formula_sum 'C17 H16 N3 O3'
_chemical_formula_weight 310.33
#-----#

UNIT CELL INFORMATION

#-----#
symmetry_cell_setting triclinic
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 1'
_symmetry_space_group_name_H-M 'P -1'
_symmetry_Int_Tables_number 2
loop_
_symmetry_equiv_pos_site_id
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
1 x,y,z
2 -x,-y,-z
_cell_length_a 9.34700
_cell_length_b 9.94900
_cell_length_c 10.19400
_cell_angle_alpha 106.1870
_cell_angle_beta 101.6900
_cell_angle_gamma 110.1000
_cell_volume 806.785
_cell_formula_units_Z 2
_cell_measurement_theta_min 3.45
_cell_measurement_theta_max 25.36
#-----#

CRYSTAL INFORMATION

#-----#
_exptl_crystal_description 0
_exptl_crystal_colour yellow

_exptl_crystal_size_max 0
_exptl_crystal_size_mid 0
_exptl_crystal_size_min 0
_exptl_crystal_size_rad 0
_exptl_crystal_density_meas 0
_exptl_crystal_density_diffn 1.277
_exptl_crystal_F_000 326

#-----#

ABSORPTION CORRECTION AND DATA COLLECTION

#-----#

```

_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.090
_diffn_ambient_temperature 293(2)
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_probe 'x-ray'
_diffn_radiation_type 'MoK\alpha'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_reflns_number
_diffn_reflns_av_R_equivalents
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI
_diffn_reflns_limit_h_min 0
_diffn_reflns_limit_h_max 11
_diffn_reflns_limit_k_min -11
_diffn_reflns_limit_k_max 11
_diffn_reflns_limit_l_min -12
_diffn_reflns_limit_l_max 11
_diffn_reflns_theta_min 3.45
_diffn_reflns_theta_max 25.36
_reflns_number_gt 2872
_reflns_threshold_expression >2\sigma(I)

```

#-----#

COMPUTER PROGRAMS USED AND STRUCTURE SOLUTION

#-----#

```

_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics 'ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 1997)'
_computing_publication_material 'WinGX publication routines (Farrugia, 1999)'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom

```

#-----#

REFINEMENT INFORMATION

#-----#

_refine_special_details

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

```

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[\sigma^2(Fo^2)+(0.1285P)^2+1.0653P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'

```

```

_atom_sites_solution_primary   direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment  mixed
_refine_ls_extinction_method    SHELXL
_refine_ls_extinction_coef      0.071(11)
_refine_ls_extinction_expression
'Fc^*^=kFc[1+0.001xFc^2^/s^3^/sin(2\q)]^-1/4^'
_refine_ls_abs_structure_details
'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack  -0.9(18)
_refine_ls_number_reflns       5051
_refine_ls_number_parameters    379
_refine_ls_number_restraints    2
_refine_ls_R_factor_all         0.0797
_refine_ls_R_factor_gt          0.0642
_refine_ls_wR_factor_ref        0.10222
_refine_ls_wR_factor_gt         0.1078
_refine_ls_goodness_of_fit_ref  1.022
#-----#

```

ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS

```

#-----#
loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_thermal_displace_type
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_occupancy
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
O1 O Uani 0.22729 0.54085 1.31342 1.000 0.1120
O2 O Uani -0.01048 0.36463 1.24768 1.000 0.1282
O3 O Uani 0.51945 0.17019 -0.05033 1.000 0.0815
N1 N Uani 0.10688 0.43419 1.22054 1.000 0.0850
N2 N Uani 0.23470 0.27742 0.61770 1.000 0.0770
N3 N Uani 0.22868 0.22848 0.47284 1.000 0.0818
C1 C Uani 0.10382 0.38636 1.07088 1.000 0.0707
C2 C Uani -0.03816 0.28339 0.96229 1.000 0.0812
C3 C Uani -0.04036 0.24126 0.82115 1.000 0.0797
C4 C Uani 0.09964 0.30002 0.78713 1.000 0.0676
C5 C Uani 0.24204 0.40374 0.90069 1.000 0.0715
C6 C Uani 0.24617 0.44805 1.04229 1.000 0.0742
C7 C Uani 0.09753 0.25444 0.63566 1.000 0.0716
C8 C Uani 0.36994 0.28722 0.46308 1.000 0.0748
C9 C Uani 0.39918 0.25316 0.32514 1.000 0.0703
C10 C Uani 0.55694 0.31410 0.32462 1.000 0.0769
C11 C Uani 0.59289 0.28403 0.19892 1.000 0.0747
C12 C Uani 0.47078 0.19147 0.06708 1.000 0.0687
C13 C Uani 0.31079 0.12813 0.06470 1.000 0.0754
C14 C Uani 0.27695 0.15921 0.19178 1.000 0.0742
C15 C Uani 0.40084 0.08279 -0.19137 1.000 0.0792

```

C16 C Uani 0.48909 0.08046 -0.29771 1.000 0.0863
 C17 C Uani -0.06016 0.18400 0.51523 1.000 0.1076
 H2 H Uiso -0.13202 0.24241 0.98369 1.000 0.0974
 H3 H Uiso -0.13693 0.17235 0.74707 1.000 0.0956
 H5 H Uiso 0.33669 0.44400 0.88017 1.000 0.0858
 H6 H Uiso 0.34194 0.51762 1.11706 1.000 0.0891
 H10 H Uiso 0.64029 0.37699 0.41200 1.000 0.0923
 H11 H Uiso 0.69966 0.32585 0.20197 1.000 0.0896
 H13 H Uiso 0.22769 0.06514 -0.02281 1.000 0.0905
 H14 H Uiso 0.17037 0.11686 0.18913 1.000 0.0891
 H15A H Uiso 0.33818 -0.02173 -0.20010 1.000 0.0950
 H15B H Uiso 0.32797 0.13055 -0.20854 1.000 0.0950
 H16A H Uiso 0.55667 0.02834 -0.28270 1.000 0.1294
 H16B H Uiso 0.41286 0.02693 -0.39418 1.000 0.1294
 H16C H Uiso 0.55463 0.18463 -0.28482 1.000 0.1294
 H17A H Uiso -0.04797 0.13295 0.42605 1.000 0.1613
 H17B H Uiso -0.14086 0.11023 0.53584 1.000 0.1613
 H17C H Uiso -0.09259 0.26371 0.50667 1.000 0.1613

loop_

_atom_site_aniso_label

_atom_site_aniso_U_11

_atom_site_aniso_U_22

_atom_site_aniso_U_33

_atom_site_aniso_U_23

_atom_site_aniso_U_13

_atom_site_aniso_U_12

O1 0.0981 0.1395 0.0773 0.0255 0.0252 0.0411
 O2 0.0933 0.1994 0.1038 0.0724 0.0500 0.0540
 O3 0.0728 0.0913 0.0702 0.0251 0.0229 0.0281
 N1 0.0755 0.1161 0.0812 0.0454 0.0327 0.0507
 N2 0.0723 0.0860 0.0684 0.0285 0.0232 0.0295
 N3 0.0797 0.0922 0.0721 0.0294 0.0271 0.0352
 C1 0.0714 0.0778 0.0750 0.0356 0.0281 0.0379
 C2 0.0600 0.0920 0.0939 0.0428 0.0300 0.0266
 C3 0.0602 0.0873 0.0789 0.0277 0.0214 0.0210
 C4 0.0635 0.0667 0.0749 0.0307 0.0220 0.0278
 C5 0.0585 0.0703 0.0799 0.0285 0.0231 0.0206
 C6 0.0608 0.0772 0.0757 0.0258 0.0201 0.0233
 C7 0.0668 0.0721 0.0729 0.0280 0.0217 0.0264
 C8 0.0787 0.0733 0.0828 0.0348 0.0309 0.0376
 C9 0.0778 0.0663 0.0756 0.0314 0.0283 0.0352
 C10 0.0718 0.0706 0.0748 0.0232 0.0177 0.0224
 C11 0.0664 0.0756 0.0752 0.0267 0.0226 0.0246
 C12 0.0714 0.0698 0.0738 0.0315 0.0277 0.0345
 C13 0.0706 0.0777 0.0749 0.0280 0.0187 0.0319
 C14 0.0677 0.0779 0.0793 0.0329 0.0230 0.0318
 C15 0.0769 0.0857 0.0731 0.0259 0.0170 0.0405
 C16 0.0852 0.0984 0.0764 0.0282 0.0287 0.0432
 C17 0.0766 0.1478 0.0817 0.0330 0.0169 0.0426

#-----#

MOLECULAR GEOMETRY

#-----#

_geom_special_details

Bond distances, angles etc. have been calculated using the rounded fractional coordinates. All su's are estimated

from the variances of the (full) variance-covariance matrix.
The cell esds are taken into account in the estimation of
distances, angles and torsion angles

```
loop_  
_geom_bond_atom_site_label_1  
_geom_bond_atom_site_label_2  
_geom_bond_distance  
_geom_bond_site_symmetry_1  
_geom_bond_site_symmetry_2  
_geom_bond_publ_flag  
O1 N1 1.2150  
O2 N1 1.2111  
O3 C12 1.3527  
O3 C15 1.4307  
N1 C1 1.4571  
N2 N3 1.4027  
N2 C7 1.2832  
N3 C8 1.2846  
C1 C2 1.3689  
C1 C6 1.3884  
C2 C3 1.3755  
C3 C4 1.3948  
C4 C5 1.3936  
C4 C7 1.4769  
C5 C6 1.3749  
C7 C17 1.4993  
C8 C9 1.4562  
C9 C10 1.3901  
C9 C14 1.3983  
C10 C11 1.3690  
C11 C12 1.3867  
C12 C13 1.4011  
C13 C14 1.3725  
C15 C16 1.4891  
C3 H3 0.9300  
C5 H5 0.9300  
C6 H6 0.9300  
C10 H10 0.9300  
C11 H11 0.9300  
C13 H13 0.9300  
C14 H14 0.9300  
C15 H15A 0.9700  
C15 H15B 0.9700  
C16 H16A 0.9600  
C16 H16B 0.9600  
C16 H16C 0.9600  
C17 H17A 0.9600  
C17 H17B 0.9600  
C17 H17C 0.9600  
loop_  
_geom_angle_atom_site_label_1  
_geom_angle_atom_site_label_2  
_geom_angle_atom_site_label_3  
_geom_angle  
_geom_angle_site_symmetry_1  
_geom_angle_site_symmetry_2  
_geom_angle_site_symmetry_3
```

_geom_angle_publ_flag

C12 O3 C15 119.21
O1 1 O2 122.52
O1 N1 C1 118.95
O2 N1 C1 18.53
N3 N2 C7 114.86
N2 N3 C8 10.85
N1 C1 C2 119.69
N1 C1 C6 118.66
C2 C1 C6 121.65
C1 C2 C3 119.22
C2 C3 C4 121.19
C3 C4 C5 117.91
C3 C4 C7 121.24
C5 C4 C7 20.86
C4 C5 C6 121.67
C1 C6 C5 118.35
N2 C7 C4 116.00
N2 C7 C17 124.65
C4 C7 C17 119.34
N3 C8 C9 122.42
C8 C9 C10 118.87
C8 C9 C14 123.57
C10 C9 C14 117.55
C9 C10 C11 121.76
C10 C11 C12 120.28
O3 C12 C11 115.44
O3 C12 C13 125.49
C11 C12 C13 119.07
C12 C13 C14 119.87
C9 C14 C13 121.45
O3 C15 C16 107.11
C1 C2 H2 120.00
C3 C2 H2 120.00
C2 C3 H3 119.00
C4 C3 H3 119.00
C4 C5 H5 119.00
C6 C5 H5 119.00
C1 C6 H6 121.00
C5 C6 H6 121.00
C9 C10 H10 119.00
C11 C10 H10 119.00
C10 C11 H11 120.00
C12 C11 H11 120.00
C12 C13 H13 120.00
C14 C13 H13 120.00
C9 C14 H14 119.00
C13 C14 H14 119.00
O3 C15 H15A 110.00
O3 C15 H15B 110.00
C16 C15 H15A 110.00
C16 C15 H15B 110.00
H15A C15 H15B 109.00
C15 C16 H16A 109.00
C15 C16 H16B 109.00
C15 C16 H16C 109.00
H16 C16 H16B 109.00
H16A C16 H16C 109.00

H16B C16 H16C 109.00
C7 C17 H17A 109.00
C7 C17 H17B 109.00
C7 C17 H17C 109.00
H17A C17 H17B 109.00
H17A C17 H17C 109.00
H17B C17 H17C 109.00
loop_
_geom_torsion_atom_site_label_1
_geom_torsion_atom_site_label_2
_geom_torsion_atom_site_label_3
_geom_torsion_atom_site_label_4
_geom_torsion
_geom_torsion_site_symmetry_1
_geom_torsion_site_symmetry_2
_geom_torsion_site_symmetry_3
_geom_torsion_site_symmetry_4
_geom_torsion_publ_flag
C15 O3 C12 C11 -176.85
C15 O3 C12 C13 3.34
C12 O3 C15 C16 179.39
O1 N1 C1 C6 9.61
O1 N1 C1 C2 -169.93
O2 N1 C1 C2 10.89
O2 N1 C1 C6 -169.58
C7 N2 N3 C8 164.65
N3 N2 C7 C17 -1.10
N3 N2 C7 C4 177.99
N2 N3 C8 C9 178.73
N1 C1 C6 C5 -179.28
C2 C1 C6 C5 0.24
N1 C1 C2 C3 178.77
C6 C1 C2 C3 -0.75
C1 C2 C3 C4 0.82
C2 C3 C4 C5 -0.39
C2 C3 C4 C7 179.78
C3 C4 C7 C17 18.44
C5 C4 C7 N2 19.48
C5 C4 C7 C17 -161.38
C3 C4 C7 N2 -160.70
C3 C4 C5 C6 -0.13
C7 C4 C5 C6 179.70
C4 C5 C6 C1 0.20
N3 C8 C9 C10 -176.22
N3 C8 C9 C14 2.46
C8 C9 C10 C11 178.72
C14 C9 C10 C11 -0.04
C8 C9 C14 C13 -178.79
C10 C9 C14 C13 -0.10
C9 C10 C11 C12 0.42
C10 C11 C12 O3 179.52
C10 C11 C12 C13 -0.66
O3 C12 C13 C14 -179.67
C11 C12 C13 C14 0.52
C12 C13 C14 C9 -0.14

loop_
_geom_hbond_atom_site_label_D

```
_geom_hbond_atom_site_label_H  
_geom_hbond_atom_site_label_A  
_geom_hbond_distance_DH  
_geom_hbond_distance_HA  
_geom_hbond_distance_DA  
_geom_hbond_angle_DHA  
_geom_hbond_site_symmetry_A  
_geom_hbond_publ_flag  
#  
#D H A D - H H...A D...A D - H...A symm(A)  
#  
C10 H10 O1 0.9300 2.5800 3.4322 152.00  
C11 H11 O2 0.9300 2.5300 3.4091 159.00 2_555  
C17 H17A N3 0.9600 2.3200 2.7257 105.00  
  
#END OF CIF
```

RESULTADOS ESPECTROSCÓPICOS

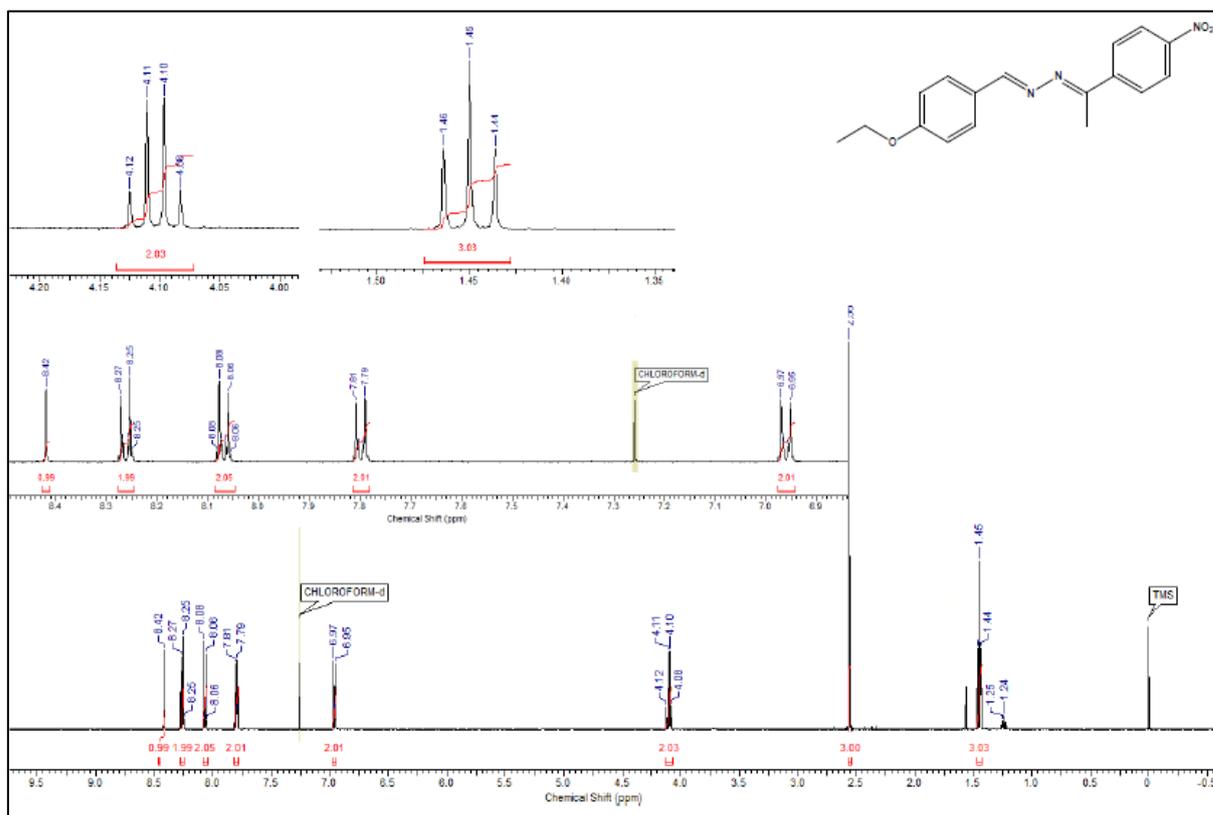
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (t, 3H – 16) δ 2,56 (s, 3H – 17) δ 4,1 (q, 2H – 15) δ 6,95 (d, 2H – 1 e 3) δ 7,8 (d, 2H – 4 e 6) δ 8,07 (d, 2H - 10 e 14) δ 8,26 (d, 2H – 11 e 13) δ 8,42 (s, 1H – 7).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 14,73 (C-16) 15,18 (C-17) 63,7 (C-15) 114,8 (C- 1 e 3) 123,57 (C-11 e 13) 127,5 (C-5) 127,63 (C-4 e 6) 130,33 (C-10 e 14) 144,1 (C-9) 148,55 (C-7) 159,44 (C-8); 161,69 (C-2) 162,18 (C-12).

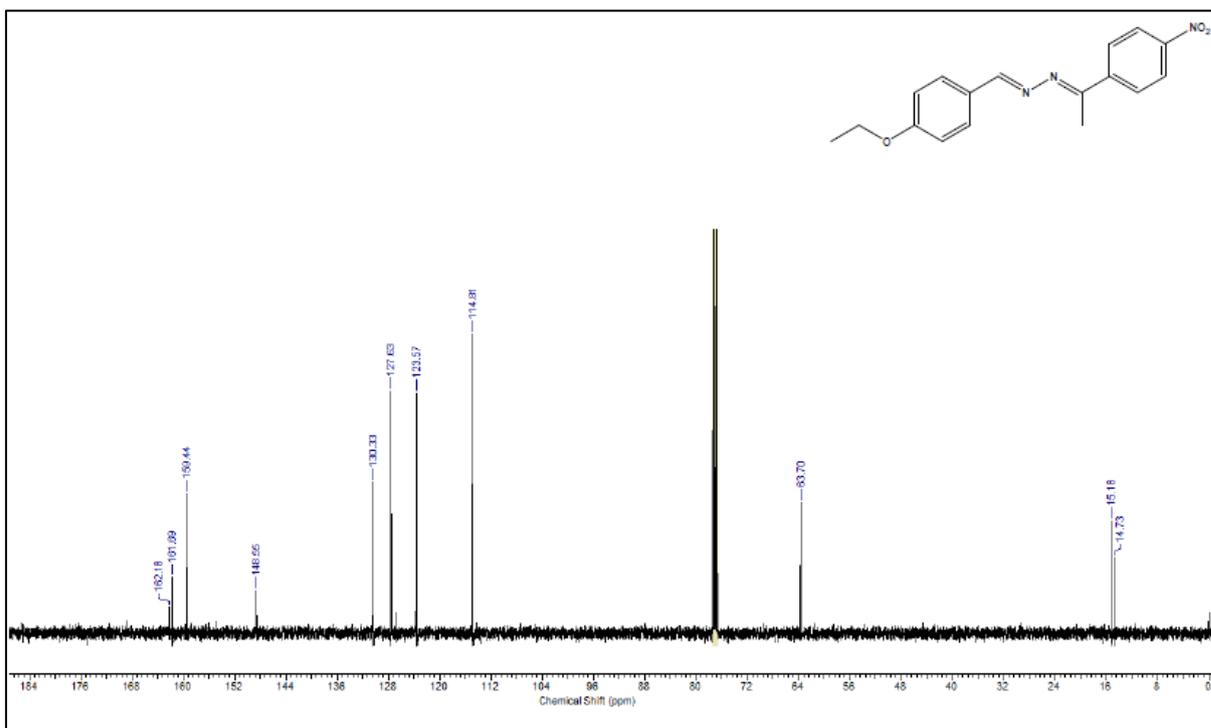
IV (4000 – 500 cm^{-1}): (NO_2) 1510 e 1340 cm^{-1} ; (O-C) 1250 e 1100 cm^{-1} ; (C=N) 1600 cm^{-1} ; (=C-CH₃) 2980 e 1450 cm^{-1} .

EM (m/z): [M⁺] 311; Fragmentos: 266; 190; 148.

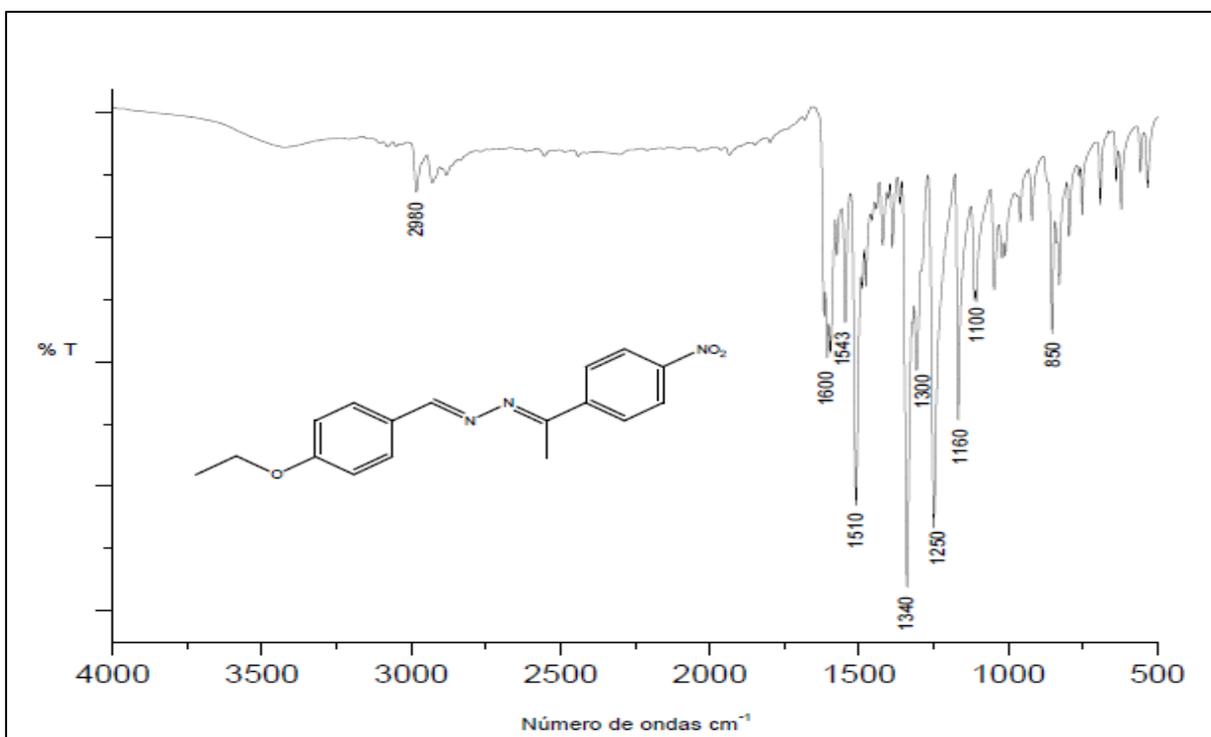
Espectro de RMN ^1H do composto $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (CDCl_3 , 500 MHz).

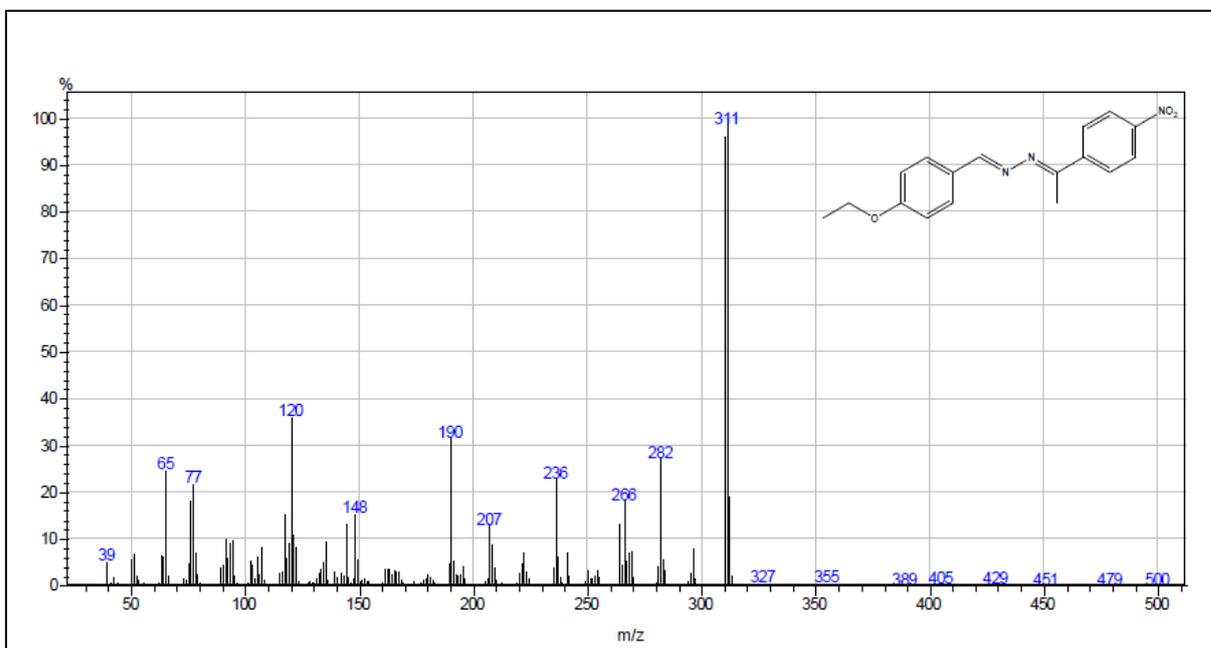


Espectro de RMN ^{13}C do composto $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro na região do IV do composto $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ($4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$).



Espectro de massas do composto $C_{17}H_{17}N_3O_3$.

APÊNDICE C-DADOS COMPLEMENTARES DO COMPOSTO C₂₁H₂₆N₂O₃

CIF (*Crystallography Information File*)

#-----#
CHEMICAL INFORMATION

#-----#
_chemical_name_systematic
_chemical_formula_moiety 'C21 H26 N2 O3'
_chemical_formula_sum 'C21 H26 N2 O3'
_chemical_formula_weight 418.44
#-----#

UNIT CELL INFORMATION

#-----#
symmetry_cell_setting monoclinic
_symmetry_space_group_name_H-M 'P 21/c'
_symmetry_Int_Tables_number 14
loop_
_symmetry_equiv_pos_site_id
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
1 x,y,z
2 -x,1/2+y,1/2-z
3 -x,-y,-z
4 x,1/2-y,1/2+z
_cell_length_a 13.9467
_cell_length_b 11.0100
_cell_length_c 14.8379
_cell_angle_alpha 90
_cell_angle_beta 104.934
_cell_angle_gamma 90
_cell_volume 2201.45
_cell_formula_units_Z 4
_cell_measurement_theta_min 1,511
_cell_measurement_theta_max 22,135
#-----#

CRYSTAL INFORMATION

#-----#
_exptl_crystal_description 0
_exptl_crystal_colour yelow

_exptl_crystal_size_max 0
_exptl_crystal_size_mid 0
_exptl_crystal_size_min 0
_exptl_crystal_size_rad 0
_exptl_crystal_density_meas 0

```
_exptl_crystal_F_000 883.9
```

```
#-----#
```

ABSORPTION CORRECTION AND DATA COLLECTION

```
#-----#
```

```
exptl_absorpt_coefficient_mu 0.093
_diffrn_ambient_temperature 0(2)
_diffrn_radiation_wavelength 0.71073
_diffrn_radiation_probe 'x-ray'
_diffrn_radiation_type 'MoK\alpha'
_diffrn_radiation_monochromator graphite
_diffrn_reflns_number
_diffrn_reflns_av_R_equivalents
_diffrn_reflns_av_sigmal/netl
_diffrn_reflns_limit_h_min -14
_diffrn_reflns_limit_h_max 14
_diffrn_reflns_limit_k_min -11
_diffrn_reflns_limit_k_max 11
_diffrn_reflns_limit_l_min -15
_diffrn_reflns_limit_l_max 15
_diffrn_reflns_theta_min 1.51
_diffrn_reflns_theta_max 22.14
_reflns_number_gt 18312
_reflns_threshold_expression >2\s(l)
```

```
#-----#
```

COMPUTER PROGRAMS USED AND STRUCTURE SOLUTION

```
#-----#
```

```
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics 'ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 1997)'
_computing_publication_material 'WinGX publication routines (Farrugia, 1999)'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
```

```
#-----#
```

REFINEMENT INFORMATION

```
#-----#
```

_refine_special_details
Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\s(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

```
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/\[s^2*(Fo^2)+(0.1285P)^2+1.0653P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
```

```

_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment mixed
_refine_ls_extinction_method SHELXL
_refine_ls_extinction_coef 0.071(11)
_refine_ls_extinction_expression
'Fc^*^=kFc[1+0.001xFc^2^/sin(2\q)]^-1/4^'
_refine_ls_abs_structure_details
'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack -0.9(18)
_refine_ls_number_reflns 18312
_refine_ls_number_parameters 397
_refine_ls_R_factor_all 0.0829
_refine_ls_R_factor_gt 0.0665
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.036

```

#-----#

ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS

#-----#

```

loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
C19 C 0.071127 0.71981 0.427749
H19A H 0.123573 0.751639 0.40358
H19B H 0.059308 0.636449 0.409243
H19C H 0.011754 0.766156 0.403583
O4 O 0.277377 0.23671 0.63638
O6 O 0.184238 0.644697 0.563974
C11 C 0.400571 0.378755 0.636769
N2 N 0.518951 0.534037 0.646899
H1 H 0.58054 0.554371 0.663538
C5 C 0.297095 0.480126 0.731806
C8 C 0.352466 0.598316 0.611248
O5 O 0.271075 0.111062 0.805616
C7 C 0.320826 0.473239 0.637182
H7 H 0.260257 0.449662 0.590413
C10 C 0.495757 0.412511 0.646567
C9 C 0.449451 0.624854 0.622194
C1 C 0.182526 0.477538 0.826189
C4 C 0.371198 0.505008 0.812305
H4 H 0.436205 0.514699 0.808275
O3 O 0.4226 0.164553 0.624379
C13 C 0.239754 0.115712 0.641175
H13A H 0.293178 0.057208 0.648199
H13B H 0.189757 0.097225 0.584078
C6 C 0.20137 0.465512 0.739583
H6 H 0.150154 0.447801 0.687275
C3 C 0.350558 0.515629 0.897816
H3 H 0.401706 0.531411 0.950622
C14 C 0.195683 0.107754 0.722231
H14A H 0.150422 0.175089 0.720627
H14B H 0.158397 0.032789 0.718922
O7 O 0.289238 0.79952 0.575879
C12 C 0.372239 0.250598 0.63205

```

C20 C 0.585021 0.331203 0.660031
H20A H 0.643277 0.379843 0.664969
H20B H 0.59235 0.284531 0.716049
H20C H 0.5764 0.277347 0.607666
O2 O 0.062616 0.473204 0.908934
C16 C 0.275683 0.691779 0.582209
C2 C 0.255624 0.503202 0.905849
H22 H 0.240896 0.51179 0.963182
N1 N 0.080812 0.464846 0.833714
C21 C 0.494279 0.745427 0.609616
H21A H 0.565016 0.737212 0.62209
H21B H 0.467977 0.772937 0.546688
H21C H 0.478545 0.803331 0.652019
C17 C 0.101116 0.728105 0.534669
C15 C 0.234359 0.11681 0.885834
H15A H 0.288958 0.118863 0.940591
H15B H 0.195004 0.188856 0.883417
H15C H 0.194174 0.046618 0.887986
O1 O 0.016611 0.44535 0.763523
C18 C 0.01978 0.679159 0.567082
H18A H -0.036484 0.732274 0.548809
H18B H 0.002452 0.600337 0.540134
H18C H 0.039358 0.672359 0.633827

#END OF CIF