UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

JUAN CARLOS TENORIO CLAVIJO

**Estudos cristalográficos e da densidade de carga de novas formas sólidas
derivadas de compostos antirretrovirais**

São Carlos

2018

JUAN CARLOS TENORIO

**Estudos cristalográficos e da densidade de carga de novas formas sólidas
derivadas de compostos antirretrovirais**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada
Opção: Física Biomolecular
Orientador: Prof. Dr. Javier Ellena

Versão Corrigida
(versão original disponível na Unidade que aloja o Programa)

São Carlos
2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Tenorio Clavijo, Juan Carlos

Estudos cristalográficos e da densidade de carga de novas formas sólidas derivadas de compostos antirretrovirais / Juan Carlos Tenorio Clavijo; orientador Javier Ellena - versão corrigida -- São Carlos, 2018.
194 p.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Biomolecular) -- Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2018.

1. Engenharia de cristais. 2. Densidade de carga. 3. Fármaco antirretrovirais. 4. Difração de raios X em monocristal. 5. Cálculos de primeiros princípios. I. Ellena, Javier, orient. II. Título.

*Dedicado à memória da minha querida avó Eliza,
e aos meus pais e irmã, minha amada família
que mora na Colômbia. São vocês o alicerce
para superar todos os desafios que tenho
encarado ao longa da minha vida.
Muchas gracias!*

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Javier Ellena pela sua orientação e principalmente por toda sua ajuda e grande paciência ao longo de todos estes anos. Grato pela oportunidade brindada.

Ao grupo de cristalografia de pequenas moléculas do Instituto de Física de São Carlos. Todos meus companheiros de grupo atuais e que já passaram pelo grupo, bem como estagiários que fizeram parte do grupo. Por todas as experiências vividas. Paulo, Luan, Matheus, Cecilia, Karina, Adilson, Marcelo, Marcos, Natalia, ...

Ao prof. Dr. Christian Lehmann pela sua supervisão durante meu estágio de estágio de pesquisa no laboratório de Cristalografia Química do Max-Planck Institut für Kohlenforschung (MPI-KOFO) em Mülheim an der Ruhr (Alemanha), agradeço pela sua disposição, interesse e simpatia durante um ano no seu laboratório.

Aos membros “staff” do laboratório de Cristalografia Química e Microscopia Eletrônica do MPI-KOFO. Ao Dr. Richard Goddard, às técnicas Angelika, Elke, Heike, Frau Bartsch. Sua ajuda foi imprescindível para a realização dos estudos de densidade de carga. E em especial agradeço ao meu colega e grande amigo Nils Nöthling e a sua família.

Ao prof. Dr. Ulli Englert e a Dra. Ruimin Wang do departamento de química inorgânica da RWTH – Aachen University (Aachen - Alemanha), pela ajuda e amizade durante meu estágio de pesquisa para realização dos estudos de densidade de carga.

Ao prof. Dr. Ihosvany Camps do departamento de física de Universidade Federal de Alfenas (Unifal), pela sua contribuição e ajuda nos estudos teóricos de densidade de carga.

Ao prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala do departamento de Física da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela realização de medidas de caracterização em estado sólido.

Ao prof. Dr. Rodrigo de Souza Corrêa do Departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), pelas discussões e trabalhos de colaboração. Sobre tudo pela grande amizade ao longo destes anos.

Ao grupo do laboratório de química inorgânica (LERCI) da Universidade Federal de São Carlos dirigido pelo prof. Dr. Alzir Batista. Aos meus colegas Gabriel, Rafael, Marília e Joãozinho.

À profa. Dra. Gianella Fachin da Facultad de Química da Universidade de La República (Uruguai). À Dra. Natália Alvarez e o prof. Dr. Leopoldo Suescun (UDELAR), pela ajuda e colaboração durante minha estadia no Uruguai. Bem como aos outros membros do grupo.

A todos os meus grandes amigos de São Carlos, que me tem acompanhado ao longo de toda esta grande caminhada. Danilo (Tripa), Marcelo (Belo), Marcos (Mega), Ricardo (Cleston), à Rep Autoposto, Peka e Ronaldo, Darlan, Brunão, David, Julian, Leonardo, Gabrielzinho, Xico, Fernandão. Grato pelos bons momentos.

À família Souza Corrêa do meu grande amigo Rodrigo, que me tem acolhido como um dos seus. Dona Ninice, seu Toninho, Cristiane e Paulinho, Tia Nilza. E a todo esse povo gentil e cálido de Minas Gerais, pelo carinho e amizade.

Ao prof. Dr. Carlos Alberto Simone e ao técnico Augusto Lopes da Rocha do grupo de cristalografia do IFSC USP

Ao prof. Dr. Rodolfo Moreno Fuquén do Departamento de Química da Universidade del Valle (Cali-Colômbia) pela colaboração científica todos estes anos.

A todos os professores, técnicos e funcionários do Instituto de Física de São Carlos, pelo seu excelente trabalho, serviço e disposição.

À FAPESP pela concessão da bolsa de doutorado e do estágio de pesquisa no exterior (BEPE), além dos recursos financeiros da reserva técnica para a execução do projeto.

À CAPES. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) . Processo nº 88887.179758/2018-00 do Programa UDELAR-PROJETOS.

À minha querida família, meus pais Juan Carlos e Sandra, minha irmã Melissa, por estarem sempre na torcida, aonde eu for.

A Deus força motora.

Ao Brasil. País tropical, grande e maravilhoso que me abriu as suas portas e me acolheu como cidadão todos esses anos.

RESUMO

TENORIO, J. C. **Estudos cristalográficos e da densidade de carga de novas formas sólidas derivadas de compostos antirretrovirais**. 2018. 194 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.

Este documento de Tese é o resultado de um trabalho de pesquisa voltado à análise cristalográfica de novas formas sólidas cristalinas derivadas de fármacos antirretrovirais, diante do contexto da engenharia de cristais para o desenho das novas formas sólidas, e principalmente diante da ótica da análise das densidades de carga, o que permitiu um entendimento mais acurado da estrutura eletrônica molecular desta classe de compostos. Compostos farmacêuticos antirretrovirais do tipo inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs), são de grande importância, uma vez que são amplamente usados na terapêutica antirretroviral, principalmente contra o vírus HIV. Nesse contexto, são conhecidos alguns problemas associados na manufatura destes fármacos, principalmente aos processos de extração e purificação dos fármacos Lamivudina (3TC) e Emtricitabina (FTC). Diante desta problemática, a engenharia de cristais fornece uma solução, mediante o planejamento racional de formas sólidas (saís, cocristais, solvatos, polimorfos, etc.) que apresentam maior estabilidade e facilitem principalmente o processo de purificação em grande escala. Daí surge a importância de estudar a estrutura molecular das diferentes formas sólidas derivadas destes fármacos, sendo uma das principais técnicas para este estudo a difração de raios X em monocristais (DRXM). Neste trabalho um total de nove novas formas sólidas foram avaliadas e reportadas, com uma discussão detalhada das conformações moleculares e supramoleculares. Entretanto, é realizada uma análise das densidades de carga mediante métodos experimentais, uma vez que foram conduzidos experimentos de DRXM em alta resolução, em virtude da boa qualidade dos cristais que algumas das formas sólidas apresentaram. Desta maneira foi possível propor modelos de densidade de carga experimentais construídos mediante o formalismo de Hansen & Coppens, utilizando refinamento por mínimos quadrados baseados nos dados de difração em alta resolução. Por último, com o intuito de ter um estudo mais completo e detalhado da estrutura eletrônica, foram realizados cálculos teóricos *de primeiros princípios* em condições gasosas e periódicas de contorno. Desta forma, é apresentada uma sinergia entre os resultados obtidos pelas análises das distribuições de densidade de cargas de algumas formas sólidas, com os resultados gerais da engenharia de cristais e, portanto, concluir e extrapolar alguns aspectos

importantes, principalmente no que se refere às energias associadas com as interações intermoleculares. A sinergia dos estudos de engenharia de cristais e de densidade de carga, é um tipo de pesquisa pouco publicada dentro da área da cristalografia de pequenas moléculas.

Palavras-chave: Engenharia de cristais. Densidade de carga. Fármaco antirretrovirais. Difração de raios X em monocristal. Cálculos de primeiros princípios.

ABSTRACT

TENORIO, J. C. **Crystallography and charge density studies of new solid forms of antiretroviral drugs**. 2018. 194 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.

This Thesis is the result of the research proposal aimed to the crystallographic analysis of new crystalline solid forms derived from antiretroviral drugs, in the context of the crystal engineering for the design of the new solid forms, mainly since the viewpoint of the charge density analysis, which allowed an accurate comprehension of the molecular electronic structure of this kind of compounds. Antiretroviral drug compounds of nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors (NRTI) type, are of great importance once they are large used in the antiretroviral therapy, mainly against the HIV. In this context, some problems are known regard to the manufacture process of these drugs, mainly in the extraction and purification procedures of the lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC) drugs. On this issue, the crystal engineering provides an answer, through the rational planning of solid forms (salts, cocrystals, solvates, polymorphs, etc.) that exhibit an increased stability and facilitate mainly the large-scale purification process. Hence is important to study the molecular structure of the diverse solid forms derived from these drugs, mainly through the single-crystal X-ray diffraction (SCXD) experiments. In this research a total of nine new solid forms were assessed and reported, along with a detailed discussion of the molecular and supramolecular conformations. Meantime, it was carried out an analysis of the experimental charge density, once it was performed high-resolution SCXD experiments, since some of the solid forms showed good quality single crystals. In this way, it was possible to propose models of experimental charge density through the Hansen & Coppens formalism, using least-square refinement against high-resolution X-ray diffraction data. Finally, with the aim to have a more complete and detailed study of the electronic structure, it was also carried out first principles theoretical calculations in gas-phase and periodic boundary conditions. Thus, it is shown a synergy between the results obtained by the analysis of the charge density distributions of some solid forms and the crystal engineering results and, therefore, to conclude and to extrapolate some important aspects, mainly involved with the intermolecular interaction energies. The synergy of the crystal engineering and charge density studies is a kind of research little published, within the small molecule crystallography area.

Keywords: Crystal engineering. Charge density. Antiretroviral drugs. Single crystal X-ray diffraction. Ab-initio calculations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquematização das etapas envolvidas na abordagem da engenharia de cristais delineada para o planejamento racional de novas formas sólidas de compostos farmacêuticos	30
Figura 2 - <i>Síntons</i> supramoleculares representativos.	31
Figura 3 - Representação esquemática do processo sintético mais comum para a produção da lamivudina. HÁ – Agente cocrystalizante de caráter ácido.	33
Figura 4 - Representação esquemática de algumas funções dos harmônicos esféricos usados comumente na expansão multipolar.	41
Figura 5 - Representação gráfica de uma análise topológica da estrutura molecular do aminoácido serina.	44
Figura 6 - Representação esquemática que resume a rota de procedimentos que envolvem a sinergia dos estudos de densidade de carga com a engenharia de cristais.	50
Figura 7 - Metodologia geral utilizada para a preparação das formas sólidas.	54
Figura 8 - Microscópio óptico para montagem da amostra (esquerda). Centralizado do cristal – posicionamento do <i>microloop</i> sobre a cabeça goniométrica (direita)	56
Figura 9 - Difratorômetro Bruker AXS Kappa Mach3. Ânodo rotário de Mo, Bruker AXS FR591 (direita) e detector.	57
Figura 10 - Difratorômetro Bruker AXS Mach 3 com detector APEX II (direita) e uma microfonte I μ S de radiação Mo (esquerda).	57
Figura 11 - Desenho ORTEP do (3TC) $_2$ SO $_4$ com elipsoides de vibração térmica com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a temperatura ambiente.	65
Figura 12 - Principais características dos confôrmeros das unidades catiônicas de 3TCH $^+$ no sal sulfato.	69
Figura 13 - Superposição dos confôrmeros do sal (3TCH) $_2$ SO $_4$. 3TCH-A (amarelo) e 3TCH-B (azul)	69
Figura 14 - Principais interações clássicas fortes entre os resíduos pirimidínicos de 3TC $^+$ e o íon SO $_4^{2-}$	70
Figura 15 - Cadeias unidimensionais dos pares iônicos em (3TCH) $_2$ SO $_4$ vistas: (a) ao longo do eixo <i>b</i> e (b) ao longo do eixo <i>a</i> . (c) Conformação de planos moleculares na direção [010], mostrando as principais interações	

responsáveis pela união deles. Os círculos destacam as ligações OH•••O. (d) Projeção na direção [100].....	71
Figura 16 - (a) Acoplamento dos planos moleculares nas faces frontais. Interações responsáveis pelo acoplamento (acima). (b) Projeção estereográfica na direção do eixo <i>b</i> do empacotamento cristalino de (3TC) ₂ SO ₄	72
Figura 17 - Modelo ORTEP do 3TCH-PF ₆ .H ₂ O com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a temperatura de 100K.	73
Figura 18 - Principais características coformacionais das unidades de 3TCH do sal 3TCH-PF ₆ .H ₂ O.....	75
Figura 19 - Histograma de análise estatística do ângulo de torção S3'-C4'-C5'-O5'(Inferior) para a unidade 3TCH do 3TCH-PF ₆ .H ₂ O.	76
Figura 20 - Padrão de interações clássicas, do tipo ligação de hidrogênio, e formação de sítios moleculares, entre as unidades 3TCH observados no sal 3TCH-PF ₆ .H ₂ O.....	77
Figura 21 - Resumo do comportamento supramolecular do sal 3TCH-PF ₆ .H ₂ O. (a) Formação de planos moleculares na direção [100]. (b) Vista ao longo do eixo <i>b</i> . (c) Inclusão dos ânions PF ₆ ⁻ nas vacâncias dos planos moleculares. (d) vista no eixo <i>b</i> . (e) acoplamento entre os planos moleculares devido à simetria helicoidal. (f) Vista frontal no eixo <i>c</i> do acoplamento entre os planos (diferenciados por cores para maior clareza). (g) Padrão de repetição no acoplamento entre pares de planos moleculares, vista estereoscópica geral do empacotamento na direção de <i>b</i>	78
Figura 22 - Desenho tipo ORTEP do sal anidro FTCH-Cl com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário.	79
Figura 23 - (a) Estrutura conformacional da molécula FTC no sal FTCH-Cl. (b) Superposição das conformações moleculares dos sais FTCH-Cl (azul) e 3TCH-Cl (amarelo). Em destaque a orientação dos grupos -O5'H. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	81
Figura 24 - Formação de cadeias unidimensionais de pares iônicos (esquerda) e de planos moleculares (direita) no empacotamento cristalino do sal FTCH-Cl.	82
Figura 25 - Empacotamento cristalino do sal FTCH-Cl na direção: (a) do eixo cristalino <i>a</i> e (b) do eixo cristalino <i>b</i> . Em destaque as ligações intermoleculares responsáveis pela montagem dos planos moleculares.	83
Figura 26 - Superposição dos empacotamentos cristalinos dos sais FTCH-Cl (superior esquerdo e azul) e 3TCH-Cl (superior direito e amarelo) na direção do eixo cristalino <i>a</i> . Na imagem inferior foram omitidos os átomos de Hidrogênio para maior clareza.	84

Figura 27 - Modelo ORTEP do 3TCH-succ.H ₂ O com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a temperatura ambiente.....	85
Figura 28 - Sínton molecular formado pelo fragmento carboxílico do ácido succínico e o anel <i>cyt</i> da 3TCH.	87
Figura 29 - Imagem que resume as principais características da análise conformacional para as unidades de 3TCH do sal 3TCH-succ.H ₂ O.	89
Figura 30 - Padrão de interações intermoleculares e formação de síntons, observados no sal 3TCH-succ.H ₂ O.	90
Figura 31 - (a) Construção do arranjo supramolecular mediante a formação de colunas helicoidais do sal 3TCH-succ.H ₂ O. (b) Representação esquemática da maneira como as colunas se ligam.....	91
Figura 32 - Desenho ORTEP do sal hidratado 3TCH-pNO ₂ B com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário.....	92
Figura 33 - Sínton supramolecular I. Sal derivado do ácido p-NO ₂ -Benzoico.	94
Figura 34 - Conformação molecular da unidade 3TC no sal 3TCH-pNO ₂ B.....	95
Figura 35 - Padrão de interações intermoleculares clássicas no sal 3TCH-pNO ₂ B.	95
Figura 36 - Empacotamento cristalino na direção do eixo cristalino <i>b</i> do sal 3TCH-pNO ₂ B. Em destaque as colunas moleculares helicoidais.....	97
Figura 37 - Projeção no eixo cristalino <i>a</i> do empacotamento cristalino do sal 3TCH-pNO ₂ B, interações intermoleculares π	97
Figura 38 - Modelos ORTEP dos cocristais: (a) 3TC-pFB e (b) 3TC-pIB com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário.	99
Figura 39 - Sínton supramolecular II observado nas estruturas dos cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB.....	101
Figura 40 - Estrutura conformacional das unidades moleculares 3TC do cocrystal (a) 3TC-pFB e (b) 3TC-pIB.	103
Figura 41 - Padrão de interações intermoleculares clássicas do cocrystal 3TC-pFB.....	104
Figura 42 - Padrão das principais interações intermoleculares do cocrystal 3TC-pIB.	105

Figura 43 - Empacotamento cristalino do cocrystal (a) 3TC-pFB e (b) 3TC-pIB, na projeção do eixo cristalográfico <i>a</i> . Em destaque formação das camadas moleculares.	106
Figura 44 - Modelo ORTEP do 3TC-cina. Os elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a temperatura ambiente.	107
Figura 45 - Padrão de ligações de hidrogênio clássicas e formação de <i>síntons</i> supramoleculares associados ao empacotamento cristalino do cocrystal 3TC-cina.	109
Figura 46 - (a) Cadeias unidimensionais $C_1^1(6)$ de heterodímeros (3TC)(cina). (b) Formação do plano molecular (0 1 0). (c) Empilhamento das camadas ou planos moleculares (0 1 0) (d) participação fundamental das ligações de hidrogênio O5'-H5' ...O2C.	110
Figura 47 - Separação dos planos moleculares empilhados na direção do eixo <i>b</i> (superior). Visão estereográfica do empacotamento cristalino do cocrystal 3TC-cina (inferior). Formação de regiões hidrofílicas e hidrofóbicas como resultado da formação de colunas de moléculas de 3TC e de ac. cinâmico.....	111
Figura 48 - Gráfico de dispersão ou correlação para variações de distâncias de ligação C-N, ΔD_{C-N} , do fragmento imídico dos anéis de <i>cyt</i> das moléculas de 3TC, versus as variações das distâncias de ligação C-O dos fragmentos carboxílicos, ΔD_{C-O} . No círculo é ressaltada a dispersão particular dos pontos que correspondem para estruturas dos cocristais. São colocados os códigos CCDC para representar as estruturas achadas nas buscas da base de dados.	113
Figura 49 - Modelo ORTEP do 3TCH-pic com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a baixa temperatura (100K).	114
Figura 50 - Sínton supramolecular formado pelo fragmento do ácido pícrico e a anel <i>cyt</i> da 3TCH. Representação (esquerda) do <i>sínton</i> supramolecular de 2 centros doadores e 3-centros aceptores.....	115
Figura 51 - Mapa de densidade residual do plano que contém os átomos do anel <i>cyt</i> e do ânion pic- (picrato), os quais estão envolvidos na formação do <i>sínton</i> supramolecular (2-D/3-A), obtido pela síntese de Fourier diferença. As linhas sólidas demonstram contornos positivos e as linhas tracejadas mostram contornos negativos. Os níveis de contorno são intervalos aproximados de $0,1 \text{ \AA}^{-3}$	117
Figura 52 - Resultados da busca do <i>sínton</i> supramolecular 2-D/3-A na base de dados CSD. As estruturas similares que apresentaram a formação deste <i>sínton</i> estão representadas pelo correspondente código CCSD.	118

Figura 53 - Padrão de interações clássicas, do tipo ligação de hidrogênio, e formação de sítios supramoleculares, observados no sal 3TCH.pic.....	120
Figura 54 - (a) Cadeias unidimensionais $C_1^1(6)$ de pares iônicos. (b) Planos bidimensionais gerados pelo acoplamento das cadeias de pares iônicos. Vista frontal (esquerda) e lateral (direita), destaca-se a conformação dos planos em ziguezague quando projetados na direção de (010). (c) Acoplamento dos planos em ziguezague dos pares iônicos, montagem tridimensional. Destaca-se em vermelho as interações $O5'-H5'\cdots O5P$, responsáveis pela montagem.	121
Figura 55 - Modelo de Átomos Independentes (IAM) da forma 3TCHNO ₃ . Modelo ORTEP-3 obtido à temperatura de 100 K. Os elipsoides são mostrados ao 50% de probabilidade e os átomos de hidrogeno com um raio arbitrário.	123
Figura 56 - Densidades eletrônicas residuais observadas no refinamento MAI para o composto 3TCHNO ₃	125
Figura 57 - Pontos críticos de ligação (BCP) e caminhos de ligação (BP) da DE do sal 3TCHNO ₃	127
Figura 58 - Mapas laplaciano teórico em fase gasosa para o plano médio dos agrupamentos: (a) NO ₃ – cyt e (b) oxa-S. Experimental: (c) NO ₃ – cyt e (d) oxas-S. Por refinamento multipolar teórico: (e) NO ₃ – cyt e (f) oxas-S.....	128
Figura 59 - Densidade eletrônica de Deformação estática. (a) Isosuperfícies desenhadas $\pm 0.25 \text{ e}^- \text{Å}^{-3}$. Mapas de deformação de densidade eletrônica nos planos médios dos agrupamentos: (b) Cyt-NO ₃ , (c) NO ₃ ⁻ e (d) oxa-S. As isosuperfícies em roxo são densidades negativas e as vermelhas são densidades positivas. Entretanto nos mapas os contornos em vermelho e azul são densidades negativas e positivas, respectivamente. Os contornos de linha amarela correspondem as curvas de nível zero.....	131
Figura 60 - Gráfico do fator de escala Fobs/Fcalc versus sen(θ)/λ (esquerda). Gráfico de dimensão fractal da DE residual (direita).	132
Figura 61 - Mapa de Fourier Diferença, densidade residual após refinamento MM.	133
Figura 62 - Principais interações intermoleculares (a) e (b). E empacotamento cristalino (c) na direção cristalográfica b e (d) projeção sobre o plano (101) do sal 3TCH-NO ₃	134
Figura 63 - Potencial Eletrostático experimental da 3TCHNO ₃ . Isosuperfície de Densidade de Carga a $0,5 \text{ e}^- \text{Å}^{-3}$	135
Figura 64 - Modelo de Átomos Independentes (IAM) da 3TC forma II. Modelo ORTEP-3 obtido à temperatura de 100 K. Os elipsoides são mostrados ao 50% de probabilidade e os átomos de hidrogeno com um raio arbitrário.	136

Figura 65 - Densidade eletrônica observada no refinamento IAM para molécula 3TC.	138
Figura 66 - BCP (pontos vermelhos) e BP da densidade eletrônica experimental da estrutura de 3TC forma II.	140
Figura 67 - Mapas laplacianos: experimental do grupo (a) <i>cyt</i> e (b) <i>oxa-S</i> , teórico em fase gasosa (c) <i>cyt</i> e (d) <i>oxa-S</i> e por refinamento multipolar teórico (e) <i>cyt</i> e (f) <i>oxa-S</i>	141
Figura 68 - Densidade eletrônica de deformação estática experimental da 3TC. (a) Isosuperfícies desenhadas $\pm 0.25 e^{-\text{\AA}^{-3}}$. Mapas de deformação de densidade eletrônica nos planos médios dos agrupamentos: (b) <i>cyt</i> e (d) <i>oxa-S</i> . As isosuperfícies em roxo são densidades negativas e as vermelhas são densidades positivas. Entretanto nos mapas os contornos em vermelho e azul são densidades negativas e positivas, respectivamente. Os contornos de linha amarela correspondem as curvas de nível zero.	143
Figura 69 - Gráfico do fator de escala $F_{\text{obs}}/F_{\text{calc}}$ versus $\sin(\theta)/\lambda$ (esquerda). Gráfico de dimensão fractal da DE residual (direita) para o modelo da 3TC.	144
Figura 70 - Principais interações intermoleculares observadas no empacotamento cristalino da 3TC (forma II). (b) possíveis contatos interatômicos do tipo S...S. Empacotamentos cristalinos: (c) ao longo da direção cristalográfica <i>a</i> e (d) ao longo da direção <i>b</i>	145
Figura 71 - Mapas laplacianos experimental (esquerda) e por refinamento multipolar teórico (direta) demonstrando a possibilidade de interações S...S.	146
Figura 72 - Potencial eletrostático experimental da 3TC, mapeado sobre uma isosuperfície da DC a $0,5 e \text{\AA}^{-3}$	148
Figura 73 - Potencial eletrostático teórico (fase gasosa) da 3TC, mapeado sobre uma isosuperfície da DC a $0,5 e \text{\AA}^{-3}$	149
Figura 74 - Pontos críticos de ligação (BCP) e caminhos de ligação (BP) da DE calculada em fase gasosa para a estrutura do 3TCH-pic.	150
Figura 75 - Mapa de laplaciano sobre o plano médio dos átomos N3, N4 e O1P.	152
Figura 76 - Superfícies interatômicas e volumes atômicos por integração dos raios atômicos sobre os átomos do sinton supramolecular.	153
Figura 77 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3TCH-SO4 plotados ao longo da direção cristalográfica <i>c</i>	155
Figura 78 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3TCH-PF6 plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i>	156

Figura 79 - <i>Energy frameworks</i> da forma FCTH-Cl plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i>	156
Figura 80 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3CTH-succ plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i>	157
Figura 81 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3TCH-pBNO ₂ plotados ao longo da direção cristalográfica <i>b</i>	157
Figura 82 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3TC-pFB plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i>	158
Figura 83 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3TC-pIB plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i>	159
Figura 84 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3TC-cina plotados ao longo da direção cristalográfica <i>b</i> e <i>a</i> (inferior direito).	160
Figura 85 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3CTH-pic plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i>	161
Figura 86 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3CTH-NO ₃ plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i> e <i>c</i> (<i>framework</i> do centro correspondente à energia de dispersão).	161
Figura 87 - <i>Energy frameworks</i> da forma 3TC (forma II) plotados ao longo da direção cristalográfica <i>a</i>	162

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição e classificação dos pontos críticos da topologia da densidade de carga	44
Tabela 2 - Estratégia geral para a coleção de dados de alta resolução.	59
Tabela 3 - Dados cristalográficos das formas sólidas derivadas de ácidos inorgânicos.....	66
Tabela 4 - Dados cristalográficos das formas sólidas derivadas de coformadores ácidos carboxílicos.	86
Tabela 5 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton supramolecular–COO•••NCN.	88
Tabela 6 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton supramolecular –COO•••NCN.....	93
Tabela 7 - Dados cristalográficos das formas sólidas derivadas de compostos orgânicos (cocristais).	100
Tabela 8 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton supramolecular I.	102
Tabela 9 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton (2-D/3A)	116
Tabela 10 -Dados cristalográficos de alta resolução e dos refinamentos IAM e multipolar para a forma 3TCH-NO ₃	124
Tabela 11- População monopolar, parâmetros radiais e cargas atômicas líquidas.....	126
Tabela 12 -Descritores topológicos dos modelos de DC. Propriedades dos pontos críticos de ligação (BCP) do sal 3TCH-NO ₃	130
Tabela 13 -Descritores topológicos das interações entra e intermoleculares no sistema 3TCH-NO ₃	135
Tabela 14 -Dados cristalográficos de alta resolução e dos refinamentos IAM e multipolar para a forma 3TC.	137
Tabela 15 -População monopolar, parâmetros radiais e cargas atômicas líquidas multipolar.	139
Tabela 16 -Descritores topológicos dos modelos de DC. Propriedades dos pontos críticos de ligação (BCP) do 3TC forma II.....	142

Tabela 17 -Descritores topológicos das interações intra e intermoleculares no sistema 3TC (forma II).	147
---	-----

Tabela 18 -Descritores topológicos das ligações e interações e intermoleculares do sinton supramolecular 2D/3A no sistema 3TCH-pic.....	152
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
3TC-cina	Cocrystal de lamivudina com o ácido cinâmico
3TCH+	Unidade catiônica de lamivudina
3TCH-NO ₃	Nitrato de Lamivudina
3TCH-pBNO ₂	p-Nitrobenzoato de lamivudina
3TCH-PF ₆	Hexafluorofosfato de lamivudina
3TCH-pic	Picrato de lamivudina
3TCHSO ₄	Sulfato de lamivudina
3TCH-succ	Succinato de lamivudina monoidratado
3TC-pBF	Cocrystal de lamivudina com o ácido p-fluorobenzoico
3TC-pBI	Cocrystal de lamivudina com o ácido p-iodobenzoico
BCP	Ponto crítico de ligação em inglês <i>Bond Critical Point</i>
BP	Caminho de ligação em inglês <i>Bond Path</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
cyt	Anel da citosina
DC	Densidade de Carga
DE	Densidade eletrônica
DFT	Teoria do Funcional da Densidade em inglês <i>Density Functional Theory</i>
FTC	Emtricitabina
FTC-Cl	Cloreto de emtricitabina anidro
FTCH+	Unidade catiônica de emtricitabina
HF	Hartree-Fock
IAM	<i>Independent Atom Model</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
MM	Modelo multipolar

<i>oxa-S</i>	Anel da ribose modificada oxatolano
QTAIM	<i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i>
RM _{teo}	Refinamento multipolar teórico
TF	Transformada de Fourier

LISTA DE SIMBOLOS

$\text{\AA}$	Angstrom
θ	Ângulo de medição euleriano
λ	Comprimento de onda
Mo	Molibdênio
K	Temperatura Kelvin
μ	Coeficiente de absorção
a, b, c	Direções cristalográficas – dimensões da cela unitária
α, β, γ	Ângulos da cela unitária
a^*, b^*, c^*	Direções da rede recíproca
$\sin(\theta)/\lambda$	Resolução em unidades $\text{\AA}^{-1}$
$\vec{H}$	Vetor da rede recíproca
r	Vetor de distância
ε	Elipticidade
ρ	Densidade eletrônica no ponto crítico de ligação
$\nabla^2 \rho$	Laplaciano da densidade eletrônica
R_{ij}	Distância do caminho de ligação
κ	Fator de contração-expansão
V_{BCP}	Densidade de energia potencial
G_{BCP}	Densidade de energia cinética
E_{BCP}	Densidade de energia total
e	Unidade de carga elementar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	29
1.1	Engenharia de Cristais.....	29
1.1.1	Design e planejamento de formas sólidas farmacêuticas.	30
1.2	Fármacos antirretrovirais.....	31
1.2.1	Controle de transformações de fase e pseudopolimorfismo.....	32
1.2.2	Controle no processo de purificação e produção.....	33
1.3	Teoria da difração de raios X em monocristais	34
1.3.1	Modelo dos átomos esféricos e/ou modelo dos átomos independentes	36
1.3.2	Limitações	38
1.4	Fundamentos teóricos da Densidade de carga.....	38
1.4.1	Modelamento da Densidade de Carga.....	39
1.4.2	Deformação da densidade eletrônica.....	41
1.4.3	Topologia molecular.....	43
1.4.4	Potencial eletrostático.....	46
1.4.5	Determinação da densidade eletrônica pela abordagem teórica dos cálculos de primeiros princípios.....	46
1.5	Aplicações dos estudos de densidade de carga e sua relação com a engenharia de cristais.....	49
1.6	Objetivos	50
2	PARTE EXPERIMENTAL.....	53
2.1	Reagentes e fármacos	53
2.2	Protocolo de sínteses	53
2.3	Difração de raios X em monocristal.....	54
2.4	Medidas de difração de raios X em monocristais em alta resolução.....	55
2.4.1	Preparação das amostras.....	55
2.4.2	Equipamentos	56
2.4.3	Estratégia de coleta.....	58
2.5	Refinamento IAM.....	60
2.6	Refinamento Multipolar	61
2.6.1	Avaliação da qualidade do modelo e dos dados.....	62
2.7	Cálculos teóricos de primeiros princípios	63
3	Das novas formas sólidas derivadas de coformadores ácidos inorgânicos	65
3.1	Estrutura do Sulfato de Lamivudina 3TCH-SO ₄	65
3.1.1	Análise conformacional.....	67
3.1.2	Análise supramolecular	70

3.2	Estrutura do hexafluorofosfato monoidratado de lamivudina, 3TCH-PF ₆ .H ₂ O	73
3.2.1	Análise Conformacional	74
3.2.2	Análise supramolecular.....	76
3.3	Estrutura do sal anidro de cloridrato de emtricitabina, FTCH-Cl.....	79
3.3.1	Análise conformacional	80
3.3.2	Análise supramolecular.....	81
4	Das novas formas sólidas de coformadores ácidos carboxílicos	85
4.1	Estrutura do succinato monoidratado de lamivudina, 3TCH-succ.H ₂ O	85
4.1.1	Análise conformacional	87
4.1.2	Análise Supramolecular.....	89
4.2	Estrutura do sal monoidratado de lamivudina e do ácido 4-Nitro-Benzoico, 3TCH-pNO ₂ B.H ₂ O.....	92
4.2.1	Análise conformacional	93
4.2.1	Análise supramolecular.....	95
5	Das formas sólidas derivadas de outros compostos orgânicos (cocristais)	99
5.1	Estruturas dos cocristais de (lamivudina)•(ácido 4-Fluoro-Benzoico), 3TC-pFB, e (lamivudina)•(ácido 4-Iodo-Benzoico), 3TC-pIB.....	99
5.1.1	Análise conformacional.....	101
5.1.2	Análise supramolecular.....	103
5.2	Estrutura do cocrystal de (lamivudina)•(ácido cinâmico), 3TC-cina.	106
5.2.1	Análise conformacional	107
5.2.2	Análise supramolecular.....	109
5.3	Análise comparativa do Sínton supramolecular –COO•••NCN, relações estruturais dos cocristais derivados de ácidos carboxílicos.....	112
5.4	Estrutura do picrato anidro de lamivudina 3TCH-pic.	113
5.4.1	Análise conformacional	114
5.4.2	Análise Supramolecular.....	119
6	Da Análise de Densidade de Cargas de algumas formas sólidas.....	123
6.1	Análise da Densidade de Carga do sal nitrato de lamivudina (3TCH-NO ₃).....	123
6.1.1	Análise topológica (Análise de Bader).	127
6.1.2	Testes de qualidade dos dados e do modelo experimental.	132
6.1.3	Topologia das interações intermoleculares	133
6.2	Análise da Densidade de Carga da Lamivudina base livre (Forma II)	136
6.2.1	Análise Topológica	140
6.2.2	Testes de qualidade dos dados e do modelo	143
6.2.3	Topologia das interações intermoleculares	144
6.3	Análise da Densidade de Carga do sal picrato de lamivudina (3TCH-pic)	149

6.4	Análise das energias eletrônicas cristalinas das formas sólidas – <i>Energy frameworks</i> ..	153
7	CONCLUSÕES.....	163
	REFERENCIAS	165
	APÊNDICE A – Parâmetros estruturais das formas sólidas	177
	APENDICE B – Propriedades térmicas de algumas formas sólidas.....	189

1 INTRODUÇÃO

1.1 Engenharia de Cristais

A engenharia de cristais é a compreensão das interações intermoleculares dentro do contexto do empacotamento cristalino e a utilização desta compreensão para o desenho racional de novos sólidos (formas sólidas) com propriedades físicas e químicas desejadas. A engenharia de cristais tem crescido e se desenvolvido nos últimos 50 anos como o resultado natural da interação entre a cristalografia e a química. A interação entre a química e a cristalografia é, portanto, a interação entre a estrutura e as propriedades das moléculas (como unidades discretas) por um lado, e do conjunto ou montagem de tais moléculas (cristais) do outro lado.¹ Vários são os aportes ao longo destes anos que a engenharia de cristais tem dado, tanto na física, na química, na engenharia de materiais, como por exemplo no desenvolvimento das famosas redes metalorgânicas (ou do inglês: *Metal Organics Frameworks* - MOF), e principalmente na área farmacêutica.²

É precisamente na área farmacêutica que a engenharia de cristais tem apresentado um maior desenvolvimento, com implicações práticas de grande importância na indústria farmacêutica, incorporando principalmente os conceitos da teoria de “*Sintons*” moleculares e cocristais para seu desenvolvimento e que foram principalmente discutidas e apresentadas com esse potencial de aplicação em um estudo elaborado por M. J. Zawarotko e Ö. Almarsson em 2004.³ Nessa abordagem é proposta uma metodologia na qual um insumo farmacêutico ativo (IFA), ou em termos mais simples uma molécula farmacêutica, pode ser induzida a formar um cocrystal binário (cocrystal farmacêutico) mediante uma complexação adequada com outra molécula conhecida como um coformador, a qual é selecionada na base da complementariedade dos sítios de reconhecimento molecular com o IFA, e mais importante na base do potencial de aplicação farmacológico, sendo esta molécula (coformador) um excipiente, outro IFA ou alguma outra substância aprovada para o consumo humano, e que forneça principalmente um aprimoramento de alguma propriedade farmacêutica e/ou farmacológica.⁴ O esquema a continuação ilustra as estratégias comumente realizadas num estudo de engenharia de cristais para compostos com atividade farmacêutica.

Figura 1 - Esquemática das etapas envolvidas na abordagem da engenharia de cristais delineada para o planejamento racional de novas formas sólidas de compostos farmacêuticos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

1.1.1 Design e planejamento de formas sólidas farmacêuticas.

De acordo com os grupos funcionais presentes nos IFA's é possível prever se existe a possibilidade de formação de um cocrystal ou sal, antes mesmo dos experimentos de co-cristalização serem efetuados. Por exemplo, uma busca feita no CSD mostrou que o motivo estrutural formado por uma ligação de hidrogênio envolvendo uma hidroxila como grupo doador e a piridina como grupo receptor aparecia em 99% das estruturas com esses dois grupos.⁵ Com base nesses dados, torna-se presumível que outras moléculas contendo esses mesmos grupos químicos formem também cocrystalis,⁵⁻⁶ o que demonstra que a identificação desses motivos, ou “*Síntons*” (Figura 2), é essencial para a seleção dos agentes cocrystalizantes, embora outras características da molécula, como a forma, o volume, a rigidez e o caráter ácido-base possam também interferir no planejamento e obtenção de novas formas cristalinas.⁵⁻⁷

As restrições conformacionais impostas pela forma, volume e rigidez das moléculas impedem, por exemplo, que os grupos funcionais adotem posições favoráveis para a formação

dos “*Síntons*”. No caso do caráter ácido-base, dependendo do valor do pK_a (constante de ionização ácida) dos insumos farmacêuticos utilizados no experimento de co-cristalização, ao invés de um cocristal, pode-se obter um sal segundo uma abordagem experimental denominada a teoria empírica do “*continuo sal-cocristal*”. Em geral, verifica-se que há uma grande possibilidade de que o próton da ligação de hidrogênio seja transferido do grupo doador (ácido) para o grupo receptor (base) se a diferença de valores entre o pK_a do ácido e o pK_a do ácido conjugado da base for maior que 3, formando assim um sal.⁸⁻⁹ Fica evidente que em uma abordagem racional, todos esses fatores devem ser considerados na escolha dos agentes co-cristalizantes, o que todavia não implica que o processo de cristalização ocorrerá. Em casos como estes, as condições de cristalização podem ser modificadas, variando os tipos de solvente, a temperatura e consequentemente a taxa de evaporação, o pH e até mesmo a pressão. De qualquer modo, cabe destacar que, qualquer que seja o agente cocristalizante selecionado, este deve, preferencialmente, estar incluso na lista dos compostos geralmente reconhecidos como seguros GRAS (*Generally Recognized as Safe*) pela FDA,¹⁰ uma vez que estas novas formas cristalinas poderão ser utilizadas em aplicações farmacêuticas.

Figura 2 - *Síntons* supramoleculares representativos.

Fonte: Adaptada de DESIRAJU.⁷

1.2 Fármacos antirretrovirais

Da lamivudina, aspectos gerais da sua farmacologia e problemas associados aos métodos de manufatura, produção e pureza.

A lamivudina (3TC) e a emtricitabina (FTC) são fármacos inibidores da transcriptase reversa da classe dos nucleosídeos (ITRN), utilizados no regime de tratamento multifármacos (terapia antirretroviral) como fármacos de primeira e segunda linha.¹¹ Na atualidade na maioria das combinações de coquetéis antirretrovirais utilizados na terapêutica tanto do HIV

quanto da hepatite B crônica,¹² sempre há a presença da lamivudina e emtricitabina devido, tanto à sua resposta no combate ao vírus, como ao seu baixo perfil toxicológico, sendo quase isenta de efeitos colaterais.¹³ Inclusive existem relatos do uso da lamivudina para o combate de outras doenças virais, como por exemplo, o surto do vírus Ebola que matou milhares de pessoas na África ocidental. Neste caso testes não oficiais mostraram uma altíssima efetividade da lamivudina contra o vírus, por esta razão ainda estão sendo realizados estudos para comprovar a atividade antirretroviral deste fármaco contra o ebola.¹⁴⁻¹⁵

1.2.1 Controle de transformações de fase e pseudopolimorfismo

A lamivudina é administrada por via oral, sendo as formulações sólidas (comprimidos) as mais comuns e efetivas. Na indústria farmacêutica são reconhecidas até o momento três formas cristalinas deste IFA: forma I (0,2-hidrato), II (monocomponente anidra) e III (0,5-hemidrato). Na atualidade somente a forma monocomponente anidra, denominada pela indústria como forma II, é a usada e comercializada nas formulações farmacêuticas.¹⁶ Esta forma descrita por *Harris et al.*, corresponde a uma estrutura que cristaliza no grupo espacial tetragonal $P4_32_12$ com uma molécula de lamivudina por unidade assimétrica. A escolha desta forma sólida se baseia nas melhores propriedades de fluxo em pó e de densidade aparente, quando comparada com as outras formas sólidas (formas I e III), o que facilita a manipulação deste produto durante a formulação. No entanto, como descrito em algumas patentes e artigos na literatura, existe o problema das transformações de fases entre as diversas formas sólidas descritas para este IFA.¹⁷⁻¹⁸

Este fenômeno foi inicialmente chamado de *pseudo-polimorfismo*, uma vez que não é um clássico problema de polimorfismo, pois as diferenças entre as formas sólidas são principalmente pela composição química e não pela conformação estrutural. A forma II é uma forma monocomponente e anidra, enquanto as formas I e III tratam-se de hemidratos, respectivamente. Há estudos que comprovaram a interconversão entre estas formas, mediada pelo solvente no qual são realizadas as sínteses e as cristalizações, como também transformações térmicas nos processos de fusão das formas I e III que levaram a relações, inclusive, do tipo enantiotrópicas com a forma II. É essa falta de controle de múltiplas formas sólidas nos processos de produção, a principal razão que levou a um estudo detalhado para garantir uma alta pureza e controle de preparação durante os processos de manufatura.¹⁹

1.2.2 Controle no processo de purificação e produção

O método de síntese a nível de laboratório e a nível de produção industrial do fármaco lamivudina, é um tema de pesquisa ainda em desenvolvimento. Vários protocolos para a produção têm sido reportados, desde processos enzimáticos até convencionais sínteses orgânicas sintéticas, tanto em artigos, como em patentes.²⁰⁻²⁴ É um dos passos mais críticos e complexos no processo de produção é o processo de purificação e estereoseletividade. Desta maneira ganha um espaço importante na indústria, a pesquisa pelo aprimoramento nos processos de purificação e de enantioseletividade desta classe de fármacos, e nesse aspecto um estudo cristalográfico de formas sólidas, sais e cocrystalais, derivadas dos processos de isolamento e purificação é fundamental para o melhoramento dos mesmos.

Nos processos sintéticos tanto da lamivudina quanto da emtricitabina, é reportado um processo de salinização do nucleosídeo como um método para isolamento do composto da mistura de reação para purificação, uma vez que os sais derivados destes compostos apresentam pouca solubilidade devido à sua estabilidade, isto devido a que tanto a lamivudina como a emtricitabina são altamente solúveis em água e em outros solventes polares, tornando assim difícil a extração destes compostos da mistura de reação. Os reportes dos processos gerais para a produção industrial destes fármacos descrevem, portanto, o isolamento de sais insolúveis da mistura de reação e subsequente conversão do sal do fármaco na forma base-livre, mediante uma reação do sal em presença de uma base, como por exemplo, a trietilamina. Depois da obtenção do fármaco base-livre, é realizada uma cristalização para a solidificação do composto facilitando a manipulação deste, para posterior distribuição comercial.²⁵

Figura 3 - Representação esquemática do processo sintético mais comum para a produção da lamivudina. HÁ – Agente cocrystalizante de caráter ácido.

Fonte: Adaptada de GOODYEAR.²⁰

Por outro lado, no que se refere a questões de proteção legal e da propriedade intelectual, ganha destaque para a indústria farmacêutica a obtenção de novas formas sólidas com propriedades aprimoradas, as quais podem ser amparadas por patentes. Nesse aspecto, por exemplo, a patente da lamivudina expirou a partir de 2010. Considerando, ademais, que para a Organização Mundial da Saúde (OMS) este fármaco pertence à Lista dos Medicamentos Essenciais, uma lista que contempla os medicamentos mais importantes requeridos num sistema de saúde básico para cada país.²⁶ Nos Estados Unidos a partir de 2015, o custo típico para um mês desta medicação está por acima dos 200 USD.²⁷ Assim, a produção deste fármaco antirretroviral e suas possíveis novas formas sólidas é, sem lugar a dúvidas, uma problemática de grande preocupação para o setor farmacêutico.

1.3 Teoria da difração de raios X em monocristais

Os cristais são capazes de difratar a radiação dos raios X, dado que estes agem como redes tridimensionais de difração, uma vez que os átomos dentro do cristal estão distribuídos em ordenamentos periódicos regulares e em dimensões próximas à do comprimento de onda da radiação incidente (raios X). A difração como tal num cristal único (monocristal) se origina uma vez que se cumpre a lei de Bragg,²⁸ sendo este fenômeno interpretado como uma interferência do tipo construtivo toda vez que se dá a relação:

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta \quad (1)$$

O resultado geral deste experimento é uma onda dispersada principalmente pela densidade eletrônica de um átomo no cristal. Se levarmos em consideração a teoria cinemática da difração, a onda dispersada é associada à intensidade do feixe difratado, observado como um pico máximo num padrão de difração, o qual pode ser registrado por um dispositivo ou detector (como por exemplo os detectores de área CCD – do inglês *Charge-Coupled Device*). Dita intensidade é aproximadamente proporcional ao quadrado do módulo do *fator de estrutura*,

$$I(\vec{H}) \propto k|F(\vec{H})|^2 \quad (2)$$

Onde $\vec{H}$ corresponde ao vetor da rede recíproca e definido como, $\vec{H} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$.²⁹ Desde o ponto de vista experimental esta proporcionalidade deve levar em consideração alguns ajustes ou correções necessárias, daí o fator k representa, entre outras coisas, a correção por absorção, por polarização e de Lorentz; as quais permitem determinar de

maneira correta os valores experimentais dos fatores de estrutura.²⁹ O espalhamento da radiação é produto da interação (neste caso elástica) da densidade de elétrons dos átomos no cristal com o feixe de raios X.³⁰ Desta maneira pode-se interpretar o fator de estrutura com a intensidade de um pico de difração, a qual por sua vez se relaciona pela transformada de Fourier (TF) da distribuição da densidade eletrônica na cela unitária:

$$F(\vec{H}) = \int_V \rho(\mathbf{r}) \exp(2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}) d\mathbf{r} = \text{TF}\langle\rho(\mathbf{r})\rangle \quad (3)$$

Onde a integração é realizada sobre V que representa o volume da cela unitária e $\rho(\mathbf{r})$ representa a distribuição da densidade eletrônica de movimento termicamente médio, isto é, considerando a convolução entre a densidade eletrônica e o movimento dos centros nucleares atômicos.³¹ Ao mesmo tempo, a anterior equação pode sofrer transformação de Fourier inversa com o objetivo de determinar a densidade eletrônica, sendo esta reconstruída desde seu mapeamento a partir dos pontos discretos sobre o espaço recíproco:

$$\langle\rho(\mathbf{r})\rangle = \frac{1}{V} \sum_H F(\vec{H}) \exp(-2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}) \quad (4)$$

Contudo, na prática têm-se três principais complicações físicas para a aplicação deste procedimento de transformação de Fourier inversa:

- (1) A amostragem efetiva sobre o espaço recíproco é bastante limitada, assim só um conjunto finito de valores (h,k,l) são mensuráveis uma vez que não podemos medir um número infinito de reflexões. Devido às limitações físicas dos equipamentos de medida (geometria dos difratômetros), do comprimento de onda do feixe de raios X e dos sistemas de detecção das intensidades das reflexões de alta resolução, as quais costumam ser bastante fracas e difíceis de medir. Da mesma maneira, a capacidade de espalhamento pelo cristal é uma grande limitante da resolução, sendo que um espalhamento fraco não permite atingir a resolução que o comprimento de onda adotado permitiria obter.
- (2) Sob a aproximação cinemática para a difração, a onda refletida não interfere com a onda do feixe incidente ou quaisquer outras ondas de feixes refletidas por outros planos. As fases para cada vetor F_{hkl} não são medíveis, portanto, não há uma medição direta dos fatores de estrutura, sendo unicamente disponíveis seus módulos quadráticos a partir das intensidades dos picos de difração. Esta dificuldade denominada ‘*problema das fases*’ foi resolvida, principalmente para pequenas

moléculas, mediante a abordagem dos métodos diretos,³² o método *charge-flipping*³³ e o método de Patterson.³⁴ Estas metodologias são amplamente utilizadas para a solução de estruturas cristalinas moleculares.

- (3) Os módulos dos fatores de estrutura são derivados de medidas experimentais das intensidades sendo, portanto, afetados por erros de medida e os quais são naturalmente propagados nos subsequentes cálculos para a solução e refinamento das estruturas, respetivamente.

Considerando estes pontos, não se pode esperar uma determinação acurada da $\rho(r)$ mediante uma TF direta das amplitudes dos fatores de estrutura.³⁵ Por outro lado, a distribuição eletrônica termicamente média não é propriamente uma densidade eletrônica estática, a qual não se pode corretamente construir sem a introdução de um modelo que descreva o movimento térmico-vibracional molecular no cristal. Desta forma, a melhor metodologia para a construção da densidade eletrônica experimental é mediante o refinamento de um modelo utilizando as intensidades das reflexões de Bragg para otimização dos parâmetros cristalinos, estruturais e eletrônicos como será discutido posteriormente.

1.3.1 Modelo dos átomos esféricos e/ou modelo dos átomos independentes

O modelo de referência mais simples para descrever a densidade eletrônica no cristal é o assim chamado modelo de átomo independente (em inglês *independent atom model* – IAM), obtido basicamente pela superposição de densidades esféricas atômicas no estado fundamental (ou esfericamente médias) ρ_j^{at} , de tal maneira que

$$\rho_{cela\ unitária}(\mathbf{r}) = \sum_j \rho_j^{at}(\mathbf{r}) * \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_j), \quad (5)$$

Onde $\mathbf{r}_j$ é a posição do j -ésimo átomo.^{31, 36} Na anterior expressão a densidade eletrônica da cela unitária é definida como uma soma, sobre a convolução (símbolo $*$) das contribuições das densidades atômicas e as funções delta centrada sobre as posições médias nucleares atômicas dentro da cela. Nos modelos usuais adotados para análises da densidade de carga, não se assume uma abordagem dinâmica da rede cristalina para tratar o movimento térmico dos átomos, mas simplesmente se considera o átomo como um oscilador harmônico individual, onde cada átomo é descrito por uma função densidade de probabilidade $\rho_j(r)$ dando assim a probabilidade do átomo j se deslocar desde sua posição de referência $\mathbf{r}_j$. A densidade eletrônica com movimento térmico médio é igualmente expressada na superposição

de contribuições de densidades atômicas, cada um dos quais segue rigidamente o movimento do núcleo ao qual está ligada:

$$\begin{aligned}\rho_j^{at}(\mathbf{r}) &= \rho_j^{at,est}(\mathbf{r}) * \rho_j(\mathbf{r}) = \int \rho_j^{at,est}(\mathbf{r} - \mathbf{r}') * \rho_j(\mathbf{r}') d\mathbf{r}' \\ \rho_{cela}(\mathbf{r}) &= \sum_j \{[\rho_j^{at,est}(\mathbf{r}) * \rho_j(\mathbf{r})] * \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}')\}\end{aligned}\quad (6)$$

Esta aproximação de convolução (harmônica) é geralmente denominada como aproximação pseudo-atômica rígida.³¹ Por aplicação do teorema de convolução de Fourier, o fator de estrutura $F(H)$ pode ser definido:

$$\begin{aligned}F(\vec{H}) &= FT[\rho_{cela}(\mathbf{r})] = \sum_j \{FT[\rho_j^{at,est}(\mathbf{r}) * \rho_j(\mathbf{r})] \cdot FT[\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}')]\} \\ F(\vec{H}) &= \sum_j f_j(\vec{H}) \cdot T_j(\vec{H}) \cdot \exp(2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}_j) \\ f_j(\vec{H}) &= \int \rho_j^{at,est}(\mathbf{r}) \exp(2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}) d\mathbf{r}; \quad T_j(\vec{H}) = \int \rho_j(\mathbf{r}') \exp(2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}') d\mathbf{r}'\end{aligned}\quad (7)$$

Onde f_j e T_j são respectivamente o fator de estrutura atômico ou de espalhamento e o fator de temperatura atômico, comumente referido como fator de Debye-Waller.³¹ Nos procedimentos de um refinamento de estrutura normal, bem como na maioria dos estudos de DC, a função densidade de probabilidade para deslocamentos atômicos $\rho_j(\mathbf{r})$ é aproximada por uma função gaussiana isotrópica ou anisotrópica (aproximação do movimento harmônico). A TF de uma função gaussiana é também uma função gaussiana e o T_j resulta definido pelos elementos de uma matriz simétrica 3x3, estes elementos são denominados parâmetros de deslocamento anisotrópico atômico (em inglês *anisotropic displacement parameters*, ADPs), com um ou seis parâmetros a serem determinados para um movimento isotrópico e anisotrópico, respectivamente. A inclusão dos parâmetros de movimento térmico permite uma descrição mais realista da densidade eletrônica experimental, o que de fato é comprovado nos refinamentos de estrutura. Inclusive quando se tem dados de alta resolução é possível ir além da aproximação harmônica. Assim, o formalismo da expansão de Gram-Charlier baseado em estatísticas para descrever distribuições não gaussianas, são comumente adotadas para tratar anarmonicidades, o que leva a uma diminuição da densidade residual, como é o caso refinamentos multipolares mais sofisticados, assim como será discutido posteriormente.^{30-31,35,37}

No que se refere aos fatores atômicos (ou de espalhamento atômico), numa abordagem muito mais simples, as densidades eletrônicas atômicas estáticas, $\rho_j^{at,est}$, da equação (7) são

calculadas a partir de cálculos *ab-initio* autoconsistentes mediante funções Hartree-Fock ou Dirac-Fock para átomos simétricos esfericamente neutros.³⁶ Sendo que estes valores são tabulados nas tabelas internacionais de Cristalografia.³⁸ É precisamente daqui que surge o conceito do modelo de atômico esférico isolado ou de átomo independente. Vale a pena salientar que o IAM é o modelo padrão utilizado para o refinamento de estruturas cristalinas a partir dos experimentos de difração de raios X em análises convencionais de estruturas cristalinas. Este procedimento é realizado comumente pelos programas convencionais de solução e refinamento de estruturas, como no caso do famoso programa SHELXL.³⁹

1.3.2 Limitações

O IAM é uma metodologia amplamente bem sucedida para a representação das estruturas cristalinas, que permite principalmente aos químicos e engenheiros, visualizar os parâmetros estruturais e conformações das suas moléculas em compostos cristalinos. Porém, serias limitações são observadas, principalmente no que se refere à configuração eletrônica e nuclear de ditos compostos. As principais limitações são:

- Desconhecimento, por completo, da transferência de carga entre átomos, principalmente em compostos moleculares, devido à consideração da neutralidade nos átomos nas redes cristalinas.
- Impossibilidade de descrever a densidade eletrônica entorno das ligações químicas. Esta é a consequência principal de usar densidades atômicas esféricas isoladas não interagentes.
- Impossibilidade de descrever os elétrons de pares solitários, uma vez que o modelo esférico não leva em consideração a configuração eletrônica, nem hibridização das camadas eletrônicas de valência dos átomos dentro de ligações químicas.

Tendo em consideração estes aspectos, é justificado a utilização de modelos mais sofisticados do que o IAM para a construção da densidade eletrônica, sendo o objetivo entender o comportamento acurado da configuração eletrônica das estruturas moleculares.^{35,40}

1.4 Fundamentos teóricos da densidade de carga

Os primeiros experimentos de difração de raios X mostraram que em princípio não foi possível unicamente determinar as posições dos átomos em cristais, mas também observar a distribuição dos elétrons⁴¹ e consequentemente ter informação com relação às ligações

químicas, incluindo ligações covalentes e interações não-covalentes. Atualmente tornou-se bastante viável e comum analisar moléculas e cristais em termos do particionamento da densidade eletrônica.⁴² Entre as realizações mais relevantes, uma das mais importantes é a análise da ligação química através da teoria quântica de átomos em moléculas (Bader's QTAIM),⁴³ a qual tem sido, de forma bem sucedida aplicada para ligações de coordenação,⁴⁴ como também para a maioria das interações intermoleculares conhecidas.⁴⁵ Também, avaliações das interações eletrostáticas têm sido possíveis através do particionamento da densidade eletrônica entre moléculas provendo, portanto, medidas quantitativas das energias envolvidas.

“A densidade eletrônica (DE, $\rho(\mathbf{r})$) é um observável mecânico-quântico, que pode ser medido, por exemplo, mediante experimentos de dispersão, em particular da difração de raios X em monocristais”.⁴⁶ A densidade eletrônica em compostos moleculares representa a distribuição eletrônica de átomos em torno das posições de equilíbrio, as ligações químicas, como também ao redor das interações intra e intermoleculares.

Um aspecto relevante do experimento de raios X é o potencial para fornecer informação direta da estrutura eletrônica molecular. Devido a que aos raios X são espalhados pelos elétrons num cristal, a distribuição da densidade eletrônica pode ser obtida experimentalmente por medidas de raios X de alta resolução. Assim como a função de onda molecular, a distribuição de densidade eletrônica experimental provê informação tridimensional detalhada sobre a ligação química.

Para a reconstrução e o modelamento da densidade eletrônica experimental o método mais utilizado é o modelo multipolar,⁴⁷⁻⁴⁸ onde $\rho(r)$ é expandida dentro de funções multipolares atômicas ou melhor pseudo-atômicas, baseado em uma função radial centrada nos sítios nucleares e uma função angular (harmônicos esféricos).

1.4.1 Modelamento da Densidade de Carga

O modelo de Hansen & Coppens (1978) ou modelo atômico multipolar, é atualmente um dos métodos mais amplamente usados para a realização de análise de Densidade de Cargas.⁴⁸ Este modelo essencialmente define a densidade eletrônica molecular como uma somatória de três termos: densidades eletrônicas pseudoatômicas compostas por uma parte esférica (densidades do core e de valência) e por uma ‘multipolar’ (densidade de deformação). Por tanto; a expressão para descrever a densidade de um átomo está definida como:

$$\rho_{atom}(\mathbf{r}) = \rho_{core}(\mathbf{r}) + P_{val}\kappa^3\rho_{val}(\kappa\mathbf{r}) + \sum_{l=0}^{l_{max}} \kappa_l'^3 R(\kappa'\mathbf{r}) \sum_{m=0}^l P_{lm\pm} y_{lm\pm}(\theta, \varphi) \quad (8)$$

Os termos ρ_{core} e ρ_{val} são as densidades eletrônicas Hartree-Fock médias de átomos livres (Clementi & Roetti, 1974) das camadas atômicas do core e de valência.⁴⁹ O último termo da equação descreve a densidade eletrônica multipolar, o qual consiste de uma somatória de funções harmônicas esféricas reais $y_{lm}(\theta, \varphi)$. Ao termo da densidade eletrônica do caroço não lhe é permitido variar (aproximação do caroço fixo ou congelado), enquanto a parte esférica da densidade eletrônica de valência é modulada pela população de valência, P_{val} , e as funções harmônicas esféricas reais pela população multipolar P_{lm} . Os coeficientes κ e κ' são os parâmetros de expansão-contração das densidades eletrônicas. Durante o procedimento do refinamento por mínimos quadrados os parâmetros P_{val} , P_{lm} , κ and κ' são refinados baseados nos dados de raios X em alta resolução (Fobs - fatores de estrutura experimentais) para ajuste da densidade de deformação experimental (como também pode ser realizados baseados em fatores de estrutura teóricos calculados por métodos *ab-initio* ou de primeiros princípios).³⁶ As funções R_{nl} são funções de densidade radiais do tipo Slater,⁵⁰

$$R_{nl}(\kappa, \mathbf{r}) = \frac{\kappa^3 \zeta^{n_l+3} (\kappa\mathbf{r})^{n_l} \exp(-\kappa'\zeta\mathbf{r})}{(n_l + 2)!} \quad (9)$$

A somatória sobre os índices l dos harmônicos esféricos reais dependem do nível da expansão multipolar, a qual determina o número de parâmetros multipolares P_{lm} refinados, necessários para modelar adequadamente a densidade eletrônica de deformação das espécies químicas. Por exemplo, no caso dos átomos C, N e O, um nível octupolar pode ser aplicado. Para tipo de átomos mais pesados como enxofre, fósforo e elementos metálicos, a expansão pode ser definida até um nível hexadecapolar.³⁵

Figura 4 - Representação esquemática de algumas funções dos harmônicos esféricos usados comumente na expansão multipolar.

Fonte: Elaborada pelo autor.

1.4.2 Deformação da densidade eletrônica

A deformação da densidade eletrônica é um conceito relativo, que em princípio pode ser definida como a diferença entre dois modelos de densidade, construídos por diferentes metodologias. Dado que existem diversas abordagens para a construção da densidade eletrônica há, portanto, várias densidades de deformação que podem ser determinadas.³⁵

O modelo do átomo esférico, usado na abordagem do refinamento multipolar, deveria fornecer fases dos fatores de estrutura muito mais próximas das fases verdadeiras da estrutura cristalina, do que as obtidas a partir do modelo do átomo esférico. Isto permite fazer um mapeamento da densidade a partir da síntese de Fourier. Estes mapas são denominados *dinâmicos*, uma vez que são construídos pelos fatores de estrutura experimentais os quais possuem os efeitos das vibrações térmicas e a densidade é, portanto, uma média térmica. O mapa da deformação experimental se obtém usando as fases multipolares calculadas junto com os fatores de estrutura observados:

$$\Delta\rho_{exp}(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_H [K^{-1}|F_0(\vec{H})| \exp(i\phi_{mul}) - |F_{esf}(\vec{H})| \exp(i\phi_{esf})] \exp(-2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}) \quad (10)$$

Onde $F_{esf}(\vec{H})$ é calculado usando o modelo do átomo esférico ou IAM e com as posições e parâmetros térmicos obtidos mediante o refinamento multipolar; K é um fator de escala que se aplica aos dados experimentais.^{36, 51}

Já o mapa de *deformação do modelo dinâmico* é obtido utilizando os fatores de estrutura calculados após o refinamento multipolar:

$$\Delta\rho_{din}(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_H [|F_{mul}(\vec{H})| \exp(i\phi_{mul}) - |F_{esf}(\vec{H})| \exp(i\phi_{esf})] \exp(-2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}) \quad (11)$$

Onde os fatores térmicos estão incluídos nos fatores F_{mul} e F_{esf} .³⁵⁻³⁶

Por outro lado, pode-se definir o mapa de *deformação da densidade do modelo estático* considerando que a densidade total é livre de movimento térmico:

$$\Delta\rho_{est}(\mathbf{r}) = \rho_{at\ est}(\mathbf{r}) - \rho_{esf}(\mathbf{r}) \quad (12)$$

Em tal caso $\rho_{at\ est}$ é a densidade eletrônica estática determinada por exemplo pelo formalismo de Hansen-Coppens sem a inclusão dos parâmetros de vibração térmica. Ao substituímos a $\rho_{at\ est}$ pelo resultado da equação (8), chegamos à expressão:

$$\Delta\rho_{est}(\mathbf{r}) = \quad (13)$$

$$\sum_i^{N_{atomo}} \left\{ P_{i,c} \rho_{core}(\mathbf{r}) + P_{i,val} \kappa^3 \rho_{val}(\kappa \mathbf{r}) + \sum_{l=0}^{l_{max}} \kappa_l'^3 R(\kappa' \mathbf{r}) \sum_{m=0}^l P_{i,lm\pm} Y_{lm\pm}(\theta, \varphi) \right\} - \rho_{esf}(\mathbf{r})$$

Dado que os mapas da densidade de deformação estática são calculados na ausência dos parâmetros de vibração térmica e de ruído experimental, eles podem ser comparados com mapas de deformação da densidade teóricos (derivados de cálculos *ab-inito*).^{36, 40}

Entretanto, sabe-se que os mapas de deformação dependem do modelo pseudoatômico utilizado no refinamento estrutural. Portanto, é fundamental verificar quanto se ajusta o modelo utilizado à densidade experimental calculando, por exemplo, a cada passo do refinamento um mapa de densidade residual, de tal maneira que podemos avaliar se as características experimentais estão sendo incluídas no nosso modelo. Esta densidade se define como:

$$\Delta\rho_{res}(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_H [K^{-1} |F_o(\vec{H})| - |F_{mul}(\vec{H})|] \exp(i\phi_{mul}) \exp(-2\pi i \vec{H} \cdot \mathbf{r}) \quad (14)$$

Espera-se que para um bom conjunto de dados e um modelo multipolar adequado, este mapa seja o mais plano possível, sem a presença de picos ou traços proeminentes.^{35,51}

1.4.3 Topologia molecular

O formalismo da *Teoria quântica de Átomos em Moléculas* de Bader (ou em inglês *Bader's Quantum Theory of Atoms in Molecules – QTAIM*) é aplicado para explicar todas as características da densidade eletrônica total construída pelo refinamento multipolar e por métodos *ab-initio*.⁴³

Em princípio, a *Análise topológica* é uma metodologia que fornece um conjunto de descritores que permitem obter informação química significativa da densidade eletrônica $\rho(r)$. Estes descritores determinam as propriedades topológicas das ligações dos sistemas moleculares, tal como a concentração da densidade eletrônica $\rho(r)$, o Laplaciano da Densidade $\nabla^2\rho(r)$, os pontos críticos de ligação (em inglês *Bond Critical points – BCP*), a elipticidade no ponto crítico de ligação ϵ , a distribuição da densidade de energia, o potencial eletrostático, entre outras.

Propriedades topológicas tais como a densidade eletrônica, a segunda derivada da densidade eletrônica e o potencial eletrostático de alguns dos compostos antirretrovirais aqui discutidos são também calculadas. A segunda derivada da densidade eletrônica, isto é, o Laplaciano da densidade eletrônica definido como:

$$\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial z^2}, \quad (15)$$

fornece informação com relação à natureza da ligação química.⁵² O Laplaciano desde o ponto de vista matemático-topológico corresponde ao traço da matriz hessiana. Onde após a diagonalização desta matriz é possível obter três autovetores (os quais são os eixos principais da curvatura no ponto r). O Laplaciano da densidade eletrônica no BCP é usado para identificar se a densidade eletrônica está localmente concentrada ou esgotada nesse ponto. O ponto crítico é um ponto no espaço onde o gradiente da densidade eletrônica é zero [$\nabla\rho_{BCP}(r) = 0$]. Se $\nabla^2\rho_{BCP}(r) < 0$, a densidade eletrônica está localmente concentrada ou acumulada representando interações compartilhadas, como por exemplo, ligações covalentes. Quando $\nabla^2\rho_{BCP}(r) > 0$ a densidade eletrônica está localmente esgotada, indicando que os núcleos atômicos suportam toda a concentração da carga, resultando em interações do tipo camada fechada (ou em inglês *closed-shell*), por exemplo, ligações iônicas e intermoleculares (ligações de hidrogênio).⁵²

Tabela 1 - Descrição e classificação dos pontos críticos da topologia da densidade de carga

Ponto crítico	Núcleo	Ligação	Anel	Gaiola
Autovalores do Hessiano	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$ $\lambda_3 > 0$	$\lambda_1 < 0$ $\lambda_2, \lambda_3 > 0$	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$
Intervalo e signo	(3, -3)	(3, -1)	(3, +1)	(3, +3)
Descrição matemática	Máximo	Ponto de sela	Ponto de sela	Mínimo
Descrição topológica	Atrator 3-dimensional	Atrator 2-dimensional	Atrator unidimensional	Repulsor
Significado físico	Núcleo	Caminho de ligação	Estrutura do anel	Estrutura de gaiola

Fonte: Elaborada pelo autor.

Entretanto, dois átomos formam uma ligação química quando estes se encontram conectados por uma linha de máximo da densidade eletrônica, conhecida como caminho de ligação (em inglês *bond path* – BP) a qual liga os dois núcleos atômicos e intersecta uma superfície de fluxo zero num BCP do tipo (3, -1). Numa análise topológica da densidade eletrônica de um sistema em equilíbrio, é uma condição necessária a existência de um BCP e um BP entre dois átomos (ou propriamente dois atratores) para estabelecer que os átomos estão ligados de acordo à teoria QTAIM.^{40,53}

Figura 5 - Representação gráfica de uma análise topológica da estrutura molecular do aminoácido serina. As esferas grandes representam os átomos de C (cinza), N (azul), O (vermelho), H (braço). Os BCP são os pontos vermelhos pequenos e as linhas correspondem aos caminhos de ligação.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A elipticidade definida como:

$$\epsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1, \quad (16)$$

Onde λ_1 e λ_2 são dois autovalores correspondentes às direções perpendiculares de um BCP dado. A elipticidade provê uma medida do alcance no qual a carga está preferencialmente acumulada num plano dado. Por exemplo, as ligações químicas C–C mostram um incremento da elipticidade indo do etano para as ligações no benzeno e para o eteno, respectivamente. Isto é, aumento da elipticidade conforme o caractere σ tende ao caráter π das ligações C–C.⁵⁴

Ao mesmo tempo é possível avaliar as densidades de energia num BCP a partir da densidade de carga e os valores de $\nabla^2 \rho_{BCP}(r)$. Mediante o formalismo da aproximação de Abramov⁵⁵ o valor da densidade de energia cinética no BCP pode ser calculado usando a expressão:

$$G(\mathbf{r}_{BCP}) = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{\frac{2}{3}} \rho(\mathbf{r}_{BCP})^{\frac{5}{3}} + \frac{1}{6} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{BCP}) \quad (17)$$

Por outro lado, pelo teorema do virial local pode-se determinar a densidade de energia potencial como:

$$V(\mathbf{r}_{BCP}) = \frac{1}{4} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{BCP}) - 2G(\mathbf{r}_{BCP}) \quad (18)$$

Assim temos que a densidade de energia total é a soma das densidades de energia potencial e cinética:

$$H(\mathbf{r}_{BCP}) = G(\mathbf{r}_{BCP}) + V(\mathbf{r}_{BCP}) \quad (19)$$

Os valores das densidades de energia ajudam, junto aos valores do $\nabla^2 \rho_{BCP}(r)$, a complementar a categorização e descrição da natureza das ligações e interações químicas que apresentam as estruturas moleculares. Por exemplo a razão adimensional $\frac{|V_{BCP}|}{G_{BCP}}$ segundo Espinosa et al,⁵⁶ permite estabelecer que se a razão é maior que 2, temos interações do tipo de camada compartilhada (em inglês *shared shell*), em quanto que para valores menores que 1 as interações são predominantemente de camada fechada. Entretanto um estado de transição que permite definir a formação de ligações covalentes incipientes, a razão apresenta valores entre 1 e 2. Do mesmo modo o valor total da energia é útil para complementar junto os valores de densidade de carga no BCP (ρ_{BCP}) o grau da ligação e sua estabilidade consequentemente.⁵⁷⁻⁵⁸

1.4.4 Potencial eletrostático

Para uma distribuição de densidade de carga contínua, o potencial eletrostático num ponto $\mathbf{r}'$ é definido como:

$$V(\mathbf{r}') = \int \frac{\rho_{total}(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} \quad (20)$$

Sendo a ρ_{total} a densidade de carga total, ou seja, a carga eletrônica e nuclear. Portanto, para uma distribuição discreta ou pontual de carga nuclear positiva e para uma distribuição de carga eletrônica negativa contínua, o potencial é definido por:

$$V(\mathbf{r}') = \sum_j \frac{Z_j}{|\mathbf{R}_j - \mathbf{r}'|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} \quad (21)$$

No qual Z_j é a carga do j -ésimo núcleo localizado na posição $\mathbf{R}_j$.

Levando em consideração o modelo da expansão nos momentos multipolares de pseudoátomos individuais, e fora do alcance da superfície de Van der Waals, é possível computar o potencial eletrostático da forma:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_j \frac{Z_j}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_j|} + \sum_j \left[\frac{q_j}{|\mathbf{r}_j|} + \frac{p_j \cdot \mathbf{e}_j}{|\mathbf{r}_j|^3} + \frac{1}{2} \sum_k \sum_l Q_{jkl} \frac{\mathbf{r}_{jj} \mathbf{r}_{jk}}{|\mathbf{r}_j|^5} + \dots \right] \quad (22)$$

Onde $q, p, Q \dots$ representa os momentos polares pseudoatômicos associados aos harmônicos esféricos da equação (8).^{36,59}

1.4.5 Determinação da densidade eletrônica pela abordagem teórica dos cálculos de primeiros princípios

Considerando um sistema molecular feito de N elétrons e M núcleos. A probabilidade de encontrar qualquer um dos seus elétrons na posição $\mathbf{r}_1$ independentemente da posição exata dos outros elétrons é igual a $\rho(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1$ onde a correspondente densidade de probabilidade é a densidade eletrônica de posição definida como:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \psi_{el}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N; \mathbf{R}) \cdot \psi_{el}^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N; \mathbf{R}) d\mathbf{r}_2, \dots, d\mathbf{r}_N \quad (23)$$

Da anterior equação ψ_{el} corresponde à função de onda estacionária para coordenadas espaciais nucleares fixas (aproximação de Born-Oppenheimer, com $\mathbf{R}$ denotando o conjunto de coordenadas nucleares para os núcleos M num sistema de referência arbitrário).^{31,60}

Como discutido nas seções anteriores a densidade eletrônica pode ser obtida experimentalmente, mas também por cálculos *ab-initio* ou de primeiros princípios. Nesse aspecto a equação 23 leva a diferentes expressões para $\rho(r)$, dependendo da forma do funcional adotado para resolver a equação de Schrödinger sobre a função ψ_{el} . Podemos definir depois que a função ψ_{el} seja representada por um conjunto de orbitais espaciais otimizados, ϕ_i , tais que satisfazem alguns requisitos de mecânica quântica (mecânica de operadores, princípio variacional, ortogonalidade, etc.).³¹ Quando ditos orbitais cumprem especificamente com a condição da flexibilidade variacional e da minimização da energia, estes correspondem à função de onda Hartree-Fock (HF).⁶¹ Com a restrição de dupla ocupação (princípio de exclusão de Pauli) do orbital ϕ_i (considerando também um sistema de camada fechada), a densidade eletrônica pode ser representada como:

$$\rho(\mathbf{r}) = 2 \cdot \sum_i^{N/2} \phi_i^*(\mathbf{r}) \phi_i(\mathbf{r}) \quad (24)$$

Onde as ϕ_i são os assim chamados orbitais moleculares (OMs). Levando em consideração a aproximação apresentada por Roothan, da combinação linear de orbitais atômicos como orbitais moleculares (CLOA-OM),⁶²

$$\phi_i = \sum_j^m c_{ij} \chi_j \quad (25)$$

A flexibilidade variacional na determinação de ϕ_i se torna limitada aos seus coeficientes de expansão em termos de um conjunto fixo e apropriado de um número m de funções bases $\{\chi\}$ denominado conjunto de bases (ou em inglês *basis set*), geralmente centrados sobre os diferentes núcleos do sistema. De novo para um sistema de camada fechada, e substituindo na equação 20 a densidade eletrônica na abordagem CLOA-MO-HF é dada por:

$$\rho(\mathbf{r}) = 2 \cdot \sum_i^{N/2} \sum_{j=1}^m c_{ji}^* \chi_j^*(\mathbf{r}) \sum_{k=1}^m c_{ki} \chi_k(\mathbf{r})$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{k,j=1}^m \left(2 \cdot \sum_{i=1}^{N/2} c_{ki} c_{ji}^* \right) \chi_k(\mathbf{r}) \chi_j^*(\mathbf{r}) = \sum_{k,j=1}^m \mathbf{P}_{kj} \chi_k(\mathbf{r}) \chi_j^*(\mathbf{r}) \quad (26)$$

Onde a matriz $\mathbf{P}$ é a representação sobre $\{\chi\}$ da matriz de densidade γ_1 de primeira ordem ou de um elétron. Nota-se que $\mathbf{P}$ especifica completamente a $\rho(\mathbf{r})$ uma vez que $\{\chi\}$ e o ponto ou distância $\mathbf{r}$ são definidos.³¹ Uma expressão similar para a densidade eletrônica é obtida a partir do formalismo da teoria do funcional da densidade (em inglês *density functional theory* – DFT)⁶³ e da abordagem das equações Kohn-Sham,⁶⁴ na qual dentro sua implementação padrão é, formalmente, também um método mono-determinante.⁶⁵ Extensões da equação 21 e das matrizes de densidade de primeira ordem para sistemas periódicos regulares, como são os sistemas cristalinos ordenados, é uma chave fundamental para cristalógrafos que, por exemplo, desejam estudar densidade de carga teórica em sistemas cristalinos moleculares. Nesse sentido o software CRYSTAL oferece uma facilidade para a estimação da função de onda periódica de orbitais cristalinos, mediante o cálculo de funções de onda Hartree-Fock ou DFT.⁶⁶⁻⁶⁸ Fazendo uso de funções orbitais de átomos centrados, tipicamente gaussianos, como funções bases para o cálculo, por exemplo, da densidade eletrônica, este programa utiliza orbitais do tipo gaussianos (em inglês *Gaussian Type Orbital* – GTO) da forma:

$$\chi_i(\mathbf{r}_i) = \sum_{j=1,M} c_{ij} N_{lm}(\alpha_{ij}) y_{lm}(\mathbf{r}_i) \exp(-\alpha_{ij} \mathbf{r}_i^2) \quad (27)$$

Onde $\mathbf{r}_i$ é o vetor de distância desde o núcleo i , y_{lm} são harmônicos esféricos, N_{lm} são coeficientes normalizados, c_{ij} são coeficientes de contração e α_{ij} são expoentes gaussianos, e M é o número de gaussianas primitivas com componentes l e m de momentum angular. No cristal, para as funções de onda orbital, a condição de Bloch sobre a inclusão de parâmetros de periodicidade, deve ser aplicada.³⁵ Para sistemas moleculares, uma das maiores vantagens desta metodologia é a de uma imediata comparação entre a molécula em condições de fase gasosa isolada (como é o caso dos cálculos realizados no programa Gaussian09⁶⁹) e a molécula no ambiente cristalino, uma vez que um formalismo análogo de conjuntos de bases pode ser estendido e adotado em ambas as condições. É precisamente este tipo de abordagens teóricas para a realização dos cálculos de *primeiros princípios* que serão utilizados ao longo dos estudos de densidade eletrônica no presente trabalho.

1.5 Aplicações dos estudos de densidade de carga e sua relação com a engenharia de cristais

A partir da densidade eletrônica algumas propriedades importantes são diretamente calculadas, como o potencial eletrostático, o campo, o gradiente de campo e os momentos eletrostáticos de um átomo, um grupo funcional, uma molécula ou uma unidade monomérica de um polímero. Estas quantidades parciais requerem que uma suposição seja feita, em como reconhecer um átomo em um cristal (e, portanto, um grupo funcional ou uma molécula). O esquema mais adotado é oferecido pela QTAIM, mas outras recentes aplicações fazem uso do *particionamento de Hirshfeld* como, por exemplo, o *átomo de Hirshfeld* ou as *superfícies moleculares de Hirshfeld* e seus respectivos gráficos *fingerprints* (impressões digitais),⁷⁰⁻⁷¹ bastantes utilizados para caracterizar e quantificar interações intermoleculares.

É muito importante realizar estudos comparativos entre os modelos experimentais e teóricos das densidades de carga em pequenas moléculas orgânicas com propriedades farmacêuticas, uma vez que nos dá informação com relação às energias das interações fortes e fracas associadas no empacotamento cristalino. Também permite prever as características das energias intermoleculares atrativas e repulsivas associadas quando a molécula de um IFA dado interage com outros excipientes dentro de uma formulação farmacêutica, bem como num sítio de ligação de uma proteína, por exemplo.^{46,72} Desta maneira, as propriedades farmacêuticas de um composto estão relacionadas à sua distribuição da densidade eletrônica e seu estudo possui a chave para o desenho de novos e melhores fármacos.⁷³ Do mesmo modo, é claramente indicado que para o propósito da “engenharia de cristais quantitativa” a análise convencional de estruturas cristalinas, baseada unicamente em características geométricas é insuficiente e em alguns casos inadequada. Apenas uma análise detalhada da densidade eletrônica pode justificar a ocorrência de uma interação no estado cristalino e, portanto, prover uma entrada útil para o desenho de novos materiais e novas formas cristalinas de compostos farmacêuticos (ver Figura 6).^{46,72,74}

Figura 6 - Representação esquemática que resume a rota de procedimentos que envolvem a sinergia dos estudos de densidade de carga com a engenharia de cristais.

Fonte: Adaptada de GRYL.⁷²

1.6 Objetivos

A administração de um medicamento por via oral mediante formulações sólidas (comprimidos) é uma maneira eficaz e rápida para dar solução ou cura a algum tipo de doença ou sintoma; ao mesmo tempo de ser uma das formas mais práticas e econômicas para apresentar o medicamento ao consumo público. Desta maneira, a caracterização físico-química desde o ponto de vista estrutural dos comprimidos e consequentemente, das formas sólidas dos IFA, tem-se tornado ora uma questão acadêmica ora uma questão de saúde pública, uma vez que esses estudos estão consequentemente relacionados com a qualidade dos fármacos que o setor farmacêutico está disponibilizando à população. Nesse aspecto se inclui a engenharia de cristais moleculares como uma estratégia importante para o planejamento e a sínteses de novas formas cristalinas de IFA com propriedades físicas, químicas e farmacológicas aprimoradas.

Desta maneira a engenharia de cristais se perfila como uma ferramenta esperançosa para a indústria farmacêutica com respeito à produção de novas formas sólidas de compostos

bioativos atualmente comercializados, ou seja, na obtenção racional de cocristais, sais, solvatos e hidratos, sem que haja a necessidade de quebra de ligações covalentes. Existe uma preferência por API's no estado cristalino devido a sua relativa facilidade de isolamento, custo de produção relativamente baixo, rejeição de impurezas inerente ao processo de cristalização e estabilidade físico-química.

Tendo em vista estes aspectos, o objetivo principal deste trabalho está direcionado: no desenho racional e caracterização cristalográfica de novas formas sólidas multicomponentes, sais e/ou cocristais e/ou possíveis polimorfos, de fármacos antirretrovirais usados na terapia contra o HIV, em especial dos principais e mais comercializados no coquetel de fármacos: a lamivudina (3TC) e a emtricitabina (FTC). Ao mesmo tempo em que este estudo é acompanhado pela análise das densidades de carga de algumas dessas formas sólidas, no intuito de obter uma informação mais acurada da conformação eletrônica molecular das novas formas sólidas, e prever algumas propriedades interessantes a partir desta informação. Portanto, este trabalho de pesquisa se enquadra também na tentativa por fusionar as análises das densidades de carga com os resultados obtidos pela abordagem da engenharia de cristais, principalmente em compostos com atividade farmacêutica. Sendo assim uma proposta de pesquisa inovadora na área da cristalografia de pequenas moléculas.

Inicialmente a abordagem deste objetivo está imersa nos lineamentos da engenharia de cristais, tendo como base o modelamento a partir da base de dados cristalográficos de Cambridge (CSD),⁷⁵ permitindo definir os possíveis centros aceptores e doadores de ligações de hidrogênio das moléculas de partida, e dessa maneira identificar os possíveis *Síntons supramoleculares* os quais são fundamentais para a escolha dos coformadores que serão os responsáveis pela formação das novas formas sólidas. Para usos de aplicação farmacêutica é de se esperar que a escolha do coformador seja uma molécula bioativa ou de uso farmacêutico, desta maneira em princípio o planejamento está direcionado para a formação de adutos cristalinos com compostos usados em formulações farmacêuticas e que estão listados no *Generally Recognized as Safe* (GRAS) os quais são definidos e aprovados pelo órgão de controle de fármacos americano *Food and Drug Administration* (FDA). Cabe anotar que não em todos os casos os coformadores estão contemplados em tal listado, nesses casos a escolha foi devido às interessantes características químicas, que permitiram elucidar e acrescentar aspectos na química estrutural e supramolecular de derivados cristalinos do fármaco lamivudina e emtricitabina.

Por outro lado, o estudo detalhado da Densidade de Carga por abordagens experimentais (difração de raios X em monocristais a alta resolução) e teóricas (cálculos de

primeiros princípios em condições isoladas ou de fase gasosa e de contorno ou periódicas), também se configura como um objetivo central deste trabalho. O entendimento da estrutura eletrônica, de algumas das formas sólidas derivados dos fármacos analisados aqui, permite a determinação de muitas propriedades físicoquímicas destes sistemas, e por consequência inferir propriedades farmacológicas, como a predisposição destes sistemas para realizar interações do tipo, fármaco-receptor, bem como ter dados mais exatos da estabilidade energética destes sistemas, entre outros aspectos.

2 PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Reagentes e fármacos

Na síntese das modificações cristalinas, os solventes utilizados foram água deionizada (sistema de purificação Milli-Q, Millipore Corp.), isopropanol e etanol (grau analítico P.A., Qhemis®). Os compostos utilizados como coformadores dos sais e cocristais foram os ácidos inorgânicos: sulfúrico H_2SO_4 , hexafluorofosfórico HPF_6 e clorídrico HCl (grau analítico, Sigma-Aldrich®). Os ácidos orgânicos: succínico, p-nitrobenzoico, p-fluorobenzoico, p-iodobenzoico, trans-cinâmico e pícrico (grau analítico, Sigma-Aldrich®). Os fármacos utilizados da lamivudina 3TC e emtricitabina FTC foram fornecidos em colaboração pelo grupo de pesquisa da Dra. Núbia Boechat, do Instituto de tecnologia em Farmacos - Farmanguinhos (Lamivudina 10 g, Emtricitabina 1,0 g. Matéria-Prima Reg.56889, Farmanguinhos-FIOCRUZ, pureza de $99,55 \pm 0,07$ mol% e temperatura de fusão $175,6 \pm 0,3$ °C de acordo com a especificação ASTM E928). O material de partida fornecido correspondeu no caso da lamivudina 3TC à forma II. Purificação adicional destes fármacos como outras caracterizações não foram realizadas nos ensaios.

2.2 Protocolo de sínteses

Para cada um dos testes foram pesadas as amostras em uma balança analítica (com uma sensibilidade mínima de 0,0010 g e desvio da medida de 0,0001 g, marca Sartorius®). Por outro lado, os volumes tanto dos solventes quanto das soluções dos ácidos e das misturas de reação, foram manipulados por meio de micropipetas automáticas (marca Eppendorf Research ®) de 1000 μL e 10 mL, devido às poucas quantidades de volumes aferidos em cada um dos testes. A continuação é descrito em detalhe, e resumido na Figura 7, o protocolo desenvolvido durante a formação das novas modificações cristalinas:

- 1) Preparação de soluções de 3TC (10mg, 0,04mmol) e FTC (5 mg, 0,04 mmol) em isopropanol (etanol no caso das formas derivadas dos ácidos p-fluorobenzoico e p-iodobenzoico) e levadas a temperatura de ebulição, sob agitação constante, por um tempo de 10 min.
- 2) Adição em excesso, gota a gota, de 150 μL de uma solução aquosa 1M dos ácidos, gerando como resultado da adição a formação imediata de um precipitado, correspondente à forma sólida. No caso do sal do ácido orgânico succínico, foram

adicionados (4,8 mg, 0,04 mmol) com o objetivo de realizar uma reação 1:1, numa solução de isopropanol-água (milliQ).

- 3) O sólido precipitado foi filtrado e transferido a um outro recipiente, e este por sua vez foi diluído em uma mistura de isopropanol-água(milli-Q), até homogeneizar a solução. No caso da forma sólida derivada do ácido hexafluorofosfórico, este procedimento é realizado num recipiente plástico, devido à reação deste ácido com o de vidro.
- 4) Aquecimento das misturas de reação à temperatura de ebulição do solvente durante 20 minutos, mantendo um refluxo constante das soluções.
- 5) Repouso das soluções à temperatura ambiente em fracos de penicilina (recipientes de vidro de cinco centímetros de altura por um centímetro e meio de diâmetro e de plástico no caso da preparação com o ácido HPF₆). Fechando a abertura dos mesmos com uma película de parafilm®, deixando no meio da película um pequeno orifício para controlar a velocidade de evaporação.
- 6) Observaram-se cristais de tamanhos adequados e boa qualidade nos fundos dos recipientes, depois de dois dias de evaporação completa do solvente na maioria dos casos.

Figura 7 - Metodologia geral utilizada para a preparação das formas sólidas.

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.3 Difração de raios X em monocristal.

Após a primeira etapa do estudo, com relação à síntese das novas formas sólidas, foi possível a obtenção de monocristais de boa qualidade e dimensões, que oscilaram entre 0,05 a

0,20 mm. Assim foram realizados experimentos de difração de raios X convencionais para determinação inicialmente das celas cristalinas, e após confirmação de uma nova cela cristalina com dimensões não reportadas na base de dados CSD, foram realizadas as respectivas coletas de dados. Sendo em todos os casos coletados dados de intensidade até uma resolução em média de $25,0^\circ$ em θ usando radiação de Mo.

Na primeira fase da pesquisa os experimentos de difração foram realizados num difratômetro de monocristal Kappa-CCD (da Enraf-Nonius®) localizado no grupo de cristalografia do Instituto de Física de São Carlos (IFSC-USP). Este equipamento possui uma fonte de tubo raios X, um goniômetro com geometria *kappa* e um detector de área, o qual é uma câmera CCD (Charge Coupled Device). As coletadas de dados foram realizadas usando o programa COLLECT⁷⁶. A posterior integração, indexação e correção por absorção dos mesmos foi realizada usando o pacote de programas HKL Denzo-Scalepack.⁷⁷

Entretanto os dados da amostra 3TCH-succ.H₂O foram coletados à 100 K usando um difratômetro Bruker D8 APEX II CCD, utilizando-se radiação de um tubo selado de Cobre (CuK α = 1,54178 Å) monocromada por grafite.

Quanto à solução como o refinamento, para as estruturas cristalinas, nesta primeira etapa foram realizados utilizando o modelo de átomos independentes (IAM), o qual será descrito em detalhe posteriormente. Já as medidas de alta resolução e os protocolos para os estudos de densidade de carga serão descritos a seguir.

2.4 Medidas de difração de raios X em monocristais em alta resolução

As medidas de difração de raios X em monocristais em alta resolução foram realizadas nas instalações do laboratório de cristalografia química e microscopia eletrônica do Instituto Max-Planck para pesquisa em Carvão (em alemão Max-Planck Institut für Kohlenforschung) na cidade de Mülheim an der Ruhr (Alemanha), sob a orientação do prof. Dr. Christian Lehmann e ajuda do *staff* técnico do laboratório de cristalografia química. Igualmente o tratamento dos dados e elaboração dos modelos de densidade de carga foram realizados nos softwares disponibilizados por este laboratório.

2.4.1 Preparação das amostras

Para a preparação das amostras para os experimentos de difração de raios X, os cristais foram separados e selecionados num microscópio óptico polarizado (Carl Zeiss Stemi SV 6).

Depois do procedimento de seleção dos cristais, os monocristais foram montados em *microloops* de dupla espessura da marca Mitegen®, os quais são colocados sobre o topo da cabeça goniométrica, para posterior posicionamento e centrado com relação ao feixe primário de raios X.

Figura 8 - Microscópio óptico para montagem da amostra (esquerda). Centralizado do cristal – posicionamento do *microloop* sobre a cabeça goniométrica (direita)

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.4.2 Equipamentos

Os dados de intensidade da maioria das amostras foram coletados em um difratômetro Bruker AXS com um goniômetro kappa Mach3 e um detector de área KappaCCD. O feixe de raios X foi obtido usando um ânodo rotatório (Bruker AXS FR 591) equipado com uma ótica de espelhos Montel® usando radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). A temperatura durante a coleção dos dados foi mantida em 100 K usando uma sonda Oxford Cryosystems® 700.

Figura 9 - Difratorômetro Bruker AXS Kappa Mach3. Ânodo rotatório de Mo, Bruker AXS FR591 (direita) e detector.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Entretanto, outras coletas de dados foram também realizadas em um difratômetro Bruker AXS equipado com goniômetro kappa Mach 3 e um detector de área APEX II CCD. A fonte de radiação foi uma microfonte INCOATEC I- μ de radiação Mo-K α , equipado com uma óptica para focalização INCOATEC Helios MX®. Um sistema criogênico Oxford Cryosystems® 700 foi também utilizado para assegurar a estabilidade e a baixa temperatura (100 K) durante a coleção dos dados.

Figura 10 - Difratorômetro Bruker AXS Mach 3 com detector APEX II (direita) e uma microfonte I μ S de radiação Mo (esquerda).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para a obtenção de dados de alta resolução é fundamental ter uma boa intensidade do feixe de raios X, portanto, em alguns casos faz-se necessário trabalhar com fontes de radiação mais potentes. Nos experimentos de alta resolução para densidade de carga, o aconselhável é a utilização de radiação síncroton de alta intensidade e coerência, porém estas facilidades nem sempre são de fácil acesso. Além de alguns outros problemas como instabilidade do feixe nas linhas de luz, difíceis correções de intensidade, escalamento dos dados, etc. Nesse sentido a utilização de radiação produzida em difratômetros estándares de laboratório, equipados principalmente com fontes de anodo rotatório ou microfones, é uma boa alternativa para certificar um feixe de raios X de boa intensidade para realização de experimentos acurados para densidade de carga.

Não somente é importante dispor de uma poderosa fonte de raios X, para a obtenção de dados de boa qualidade, mas também ter um bom detector para uma medição acurada e precisa das intensidades das reflexões. Assim, um bom sistema de detecção deve ser caracterizado por um amplo intervalo dinâmico de medição, um baixo ruído de background intrínseco, alta sensibilidades aos fótons de raios X, tempos de leitura de rápida resposta e uma grande área ativa de detecção. Estes requerimentos são em grande parte cumpridos pelos detectores de área CCD modernos.

Outro fator para se ter em consideração, no intuito de melhorar a resolução dos dados de intensidade, é a realização dos experimentos em baixa temperatura. Este fator ajuda: a reduzir o efeito da vibração térmica dos átomos, eliminar o fenômeno do espalhamento difuso térmico (em inglês *Thermal Diffuse Scattering* – TDS) o qual afeita consideravelmente a qualidade das intensidades de reflexões de baixo ângulo ou perto do *beamstop*, e aumentar o limite da resolução até o qual os dados podem ser coletados.⁷⁸ Tendo em vista estes aspectos, uma medida de difração de raios X em alta resolução deve impreterivelmente ser realizada à mais baixa temperatura que seja possível.⁴⁰ No caso deste estudo, as medidas foram realizadas usando nitrogênio líquido, o que permitiu atingir uma temperatura baixa e estável de 100 K.

2.4.3 Estratégia de coleta

Um aspecto fundamental para a determinação das densidades de carga experimental é a obtenção dos dados de intensidade e consequentemente dos fatores de estrutura para o refinamento multipolar. As estratégias para coleta de dados para medidas de alta resolução diferem das estratégias de coleta para determinação convencional de estruturas cristalinas.

Para obter informação confiável com relação à distribuição de densidade de carga, os dados de difração de raios X devem ser de extremamente boa qualidade, o que implica que:

- A completeza dos dados devem estar o mais próximo do 100%,
- a redundância (número de vezes no qual é medida uma mesma reflexão) deve ser alta, idealmente, maior que 10 em toda a faixa de dados, incluindo os dados em alta resolução. Um aspecto que leva a tempos prolongados de coleta, podendo gastar em média entre 5 a 7 dias por conjunto de dados,
- a resolução deve ser tão alta quanto seja experimentalmente possível, sendo aconselhável valores na ordem de $\frac{\sin(\theta)}{\lambda} \geq 1,25 \text{ \AA}^{-1}$,
- tanto as reflexões de baixo como as de alto ângulo devem ser medidas e integradas com a mais alta precisão e exatidão possível.

Para a coleta de dados de difração de raios X em alta resolução foram realizadas medições, fazendo varreduras sobre o ângulo ω , ao mesmo tempo que foram usados intervalos de amplitude da rotação angular ϕ de $0,5^\circ$ para diferentes conjuntos de ângulos θ do detector. Cada conjunto de dados foram medidos a diferentes esferas de resolução: interna (ou baixa resolução), média e externa (ou de alta resolução), e utilizando por sua vez diferentes tempos de exposição (veja Tabela 2). Para cada conjunto angular ou de posicionamento do detector, várias corridas com diferentes rotações Φ foram registradas.

Tabela 2 - Estratégia geral para a coleção de dados de alta resolução.

Faixa de ângulo θ ($^\circ$)	1 – 20	20 – 40	40 – 60
Esfera	Interna	Média	Externa
Tempo de exposição (s)	10	20	120
Redundância	8	6	6

Fonte: Elaborada pelo autor.

Neste estudo serão reportados dois modelos experimentais de DC, para duas formas sólidas derivadas do fármaco 3TC. Para cada modelo um total de duas coletas de dados foram realizadas. Cada coleta realizada em diferentes difratômetros (Kappa-CCD com ânodo rotatório e APEXII com microfonte $I\mu S$). Os tempos totais de coleta de dados foram em média entre 5 a 7 dias por cada conjunto de dados. O que permitiu obter uma completeza maior do 90% para coletas de dados planejadas para atingir uma resolução máxima de $\frac{\sin(\theta)}{\lambda} = 1,2 \text{ \AA}^{-1}$.

Para todos os conjuntos de dados o software SAINT⁷⁹ da suíte de programas APEX II foi utilizado para integração das intensidades das reflexões, redução dos dados e correções de Lorentz-polarização. Correções de absorção baseadas em múltiplas observações foram realizadas com a ajuda do software SADABS.⁸⁰

2.5 Refinamento IAM

As estruturas foram inicialmente resolvidas por métodos diretos usando o programa SHELXS-2017 mediante a aproximação do modelo de átomos independentes (IAM).³⁹ Os refinamentos foram baseados nos fatores de estrutura ao quadrado F^2 para todas as reflexões usando o programa SHELXL-2017. Fatores de peso ou ponderação (wR) e todos os valores de qualidade do ajuste (S) estão baseados em F^2 . O critério $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ foi usado unicamente para o cálculo dos fatores R e não é relevante para a escolha das reflexões durante o refinamento. Usualmente, os fatores R baseados em F^2 são normalmente duas vezes maiores aos valores daqueles baseados em F . Na abordagem IAM os fatores de espalhamento ou fatores de forma foram tomados das tabelas internacionais de cristalografia (em inglês *International Tables for Crystallography*),⁸¹ e estes são baseados em densidades eletrônicas Hartree-Fock de átomos isolados de morfologia média esférica. Parâmetros de deslocamento anisotrópico foram associados aos átomos não hidrogenoides. Os átomos de hidrogênio foram refinados nos primeiros estágios contra os dados de intensidade de baixa resolução, no objetivo de determinar as posições no mapa de Fourier diferença e para avaliar os parâmetros vibracionais, foram posteriormente refinados contra todos os dados de intensidade.

Para os modelos convencionais reportados nos resultados dos primeiros estágios de engenharia de cristais todos os átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono foram fixados, dependendo da natureza química ou hibridação do carbono respectivamente. Para átomos de hidrogênio ligados a carbonos aromáticos, as distancias foram fixadas em 0,93 Å com um parâmetro isotrópico 20% maior do que o parâmetro de deslocamento isotrópico equivalente para o átomo de carbono ($U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(Csp^2)$). Para os átomos de carbono secundários e terciários com hibridação, Csp^3 , presentes no anel da ribose modificada (oxatolano) se empregaram distâncias idealizadas para as ligações com os átomos de H de 0,970 Å (Csp^3-H dos grupos metilenos) e de 0,980 Å (Csp^3-H dos grupos metino) e com iguais percentagens de incremento em relação aos parâmetros de vibração equivalentes. Já os átomos de H ligados a átomos de oxigênio (O—H grupo hidroxila) e nitrogênio (N—H grupo amino e N^+-H imídico) foram localizados através dos mapas de densidade eletrônica, sendo

suas posições refinadas livremente conforme as densidades observadas e com os parâmetros térmicos isotrópicos fixos definidos como: ($U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(N)$ e $1.5 U_{eq}(O)$).

A determinação da configuração absoluta para as unidades moleculares de 3TC e FTC foi mediante o refinamento do parâmetro de Flack.⁸² Refinando-se este parâmetro com base nos pares de Friedel coletados, os quais, nestes casos, violam a Lei de Friedel. A configuração absoluta S e R dos respectivos átomos quirais tanto para a lamivudina como para a emtricitabina, foi determinada e concordante com a quiralidade esperada para este fármaco.

As suítes dos programas Olex-2⁸³ e WINGX-2016⁸⁴ foram utilizados para a resolução e visualização dos modelos iniciais. Para o refinamento e avaliação da densidade eletrônica do IAM foi utilizado o programa ShelXle⁸⁵ o qual é uma interface gráfica para usuários do código SHELX.

2.6 Refinamento Multipolar

Refinamentos dos modelos multipolares foram realizados utilizando o modulo XDLSM da suíte de programas XD2006,⁸⁶ o qual usa o formalismo de Hansen-Coppens.⁴⁸ Os refinamentos multipolares por mínimos quadrados foram baseados em F^2 , e usualmente incluíram reflexões que cumprem o critério $I > 3\sigma(I)$ e com resoluções ($\sin \frac{\theta_{max}}{\lambda}$) variando na maioria dos casos entre 1,10 – 1,20 Å⁻¹. As coordenadas atômicas x, y, z e os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópicos (U_{ij}) para cada átomo foram tomados dos refinamentos esféricos ou IAM e posteriormente refinados livremente.

Em todos os modelos a expansão multipolar foi truncada até o nível hexadecapolar ($l_{max}=4$) para os átomos de enxofre bem como para os demais átomos não hidrogenoides, e um máximo nível quadrupolar ($l_{max}=2$) para os átomos de H. A importância de empregar parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico (ADP – sigla em inglês de *anisotropic displacement parameters*) para os átomos de H nos refinamentos multipolares tem sido enfatizado recentemente por vários autores.⁸⁷ Dado que não possuímos dados de difração de nêutrons, o método de Madsen et al (programa SHADE-2.1)⁸⁸ foi utilizado, e é bem conhecido por fornecer uma excelente aproximação para a estimação de ADP em átomos de H.⁸⁹

Entretanto, posições dos átomos de hidrogênio foram restringidas à distância derivadas de experimentos de difração de nêutrons com um valor de desvio $\sigma=0.001\text{Å}$, baseados nos valores médios reportados por Allen e Bruno.⁷⁵ Para cada densidade eletrônica dos

pseudoátomos (denominados assim no formalismo de Hansen-Coppens) foram utilizados fatores de espalhamento derivados de funções de onda calculados pelo método de Roothan-Hartree Fock em átomos isolados e íons relevantes em estado fundamental.⁴⁹ Cada função é associada a um orbital atômico expandido em uma série de funções de Slater. Estas funções se encontram definidas no banco de dados derivados das tabelas estabelecidas por Clemente-Roetti.^{49,90} Para estas funções o ajuste radial foi otimizado por refinamento dos parâmetros de expansão – contração κ . As funções de deformação de valência para os átomos não hidrogenoides (exceto o átomo de enxofre) e para os átomos H usaram uma função radial mono- ζ do tipo Slater multiplicada pelos harmônicos esféricos de densidade normalizada. Os ajustes radiais para os átomos quimicamente distintos foram otimizados pelo refinamento dos seus parâmetros de expansão contração κ , κ' . Vale a pena mencionar que equivalências químicas foram aplicadas para o assinalamento dos parâmetros κ , κ' . Desta maneira para todos os derivados da lamivudina, valores de Kappa para os átomos C e N com a mesma hibridização foram constrangidos a terem os mesmos coeficientes. Entretanto, os coeficientes κ e κ' dos átomos H foram restringidos nos valores de 1,160(1)⁹¹ e 1,20(1),⁹² respetivamente. As funções radiais usadas nos átomos S foram aquelas com os valores $n(l)$ e ζ recomendadas por Dominiak e Coppens.⁹³ Para todas as estruturas avaliadas, movimento anármonico dos fatores de vibração térmica para os átomos S foi modelado utilizando coeficientes de Gram-Charlier de terceira e quarta ordem.

2.6.1 Avaliação da qualidade do modelo e dos dados

Para avaliar o comportamento coerente do movimento térmico foi aplicado em todos os modelos um teste baseado no critério da ligação química rígida de Hirshfeld, o qual estabelece que os ADP's refinados são considerados fisicamente significativos se diferenças das amplitudes de deslocamento quadrático médio (DMSDA) ao longo dos vetores interatômicos são $\leq 1 \times 10^{-3} \text{ \AA}^{-2}$.

Igualmente para avaliar a confiança do modelo, têm sido avaliados gráficos de dispersão do fator de escala F_{obs}/F_{calc} versus a resolução $\sin(\theta)/\lambda$, gráficos de probabilidade normalizada e de dimensão fractal (Gráficos de Mendl-Henn).⁹⁴⁻⁹⁵ Os mapas de densidade eletrônica residual foram inexpressivos (sem traços sobre regiões consideradas de alta concentração de densidade eletrônica) como constatado também pelos gráficos de análise fractal.

Os programas XDPROP e WINPROP foram usados para a análise da topologia da Densidade eletrônica total.⁸⁶ O programa MoleCoolQT⁹⁶ foi utilizado para visualizar e mapear algumas das propriedades topológicas, como por exemplo, os mapas de potencial eletrostático tridimensional sobre as isosuperfícies de densidade eletrônica (gráficos de isosuperfície).

2.7 Cálculos teóricos de primeiros princípios

Cálculos teóricos mecânico-quânticos em condições periódicas ou de contorno foram realizados utilizando o programa CRYSTAL 14.⁶⁶ A estrutura molecular observada experimentalmente nas estruturas cristalinas após o refinamento multipolar experimental foi utilizada como a geometria de partida para os cálculos. Assim, inicialmente foi realizado um cálculo de energia *single-point* sobre dita conformação molecular, empregando o método da teoria do funcional da densidade (DFT, do inglês Density Functional Theory) usando o funcional híbrido B3LYP⁹⁷ e o conjunto de bases 6-31G(d,p).⁹⁸ O cálculo foi realizado até atingir o critério de convergência de diferenciação da energia ($\sim 10^{-6}$ hartrees), sendo concomitantemente o resultado deste cálculo a obtenção da função de onda do sistema molecular em condições periódicas baseada na geometria do *single-point*. Uma vez obtida a função de onda foi usada a opção XFAC incorporada no programa CRYSTAL com o objetivo de gerar um conjunto único de fatores de estrutura esféricos teóricos estáticos (até uma resolução recíproca de $\sin \theta / \lambda = 1,20 \text{ \AA}^{-1}$) a partir da transformada de Fourier inversa da densidade eletrônica computada mediante o cálculo da função de onda *single-point*.

A ideia de determinar fatores de estrutura teóricos esféricos e estáticos foi derivar uma densidade de carga, a qual foi refinada diante estes fatores de estrutura. Esta abordagem é considerada como um refinamento multipolar teórico (RMteo), realizada até atingir convergência. Em princípio este refinamento teórico segue os mesmos procedimentos realizados no refinamento experimental, isto é, foi usada a mesma expansão multipolar e o mesmo conjunto de funções radiais para a densidade de deformação da valência. Apesar de que, para esta classe de refinamentos algumas restrições foram impostas:

- As posições atômicas não foram refinadas,
- Os fatores de escalas foram fixados a um valor unitário (1,00) e
- Os parâmetros de movimento térmico atômico foram igualados a zero.

Portanto, foi usado um modelo estático de refinamento com um esquema de ponderação correspondente a “pesos estatísticos” similares para todas as reflexões, as quais foram também

definidas num valor unitário ($\sigma = 1,0$). Em princípio esta classe de refinamentos teóricos permite a determinação da densidade de carga em condições periódicas, levando em conta os efeitos do campo cristalino, sem a presença de erros experimentais, como acontece na medição de dados de difração de raios X. Entretanto, esta metodologia, permite por sua vez determinar com maior precisão os valores dos parâmetros de expansão – contração κ e κ' das densidades de valência e de deformação da valência respectivamente, assim como sugerido por Volkov e colaboradores.⁹⁹

Por outro lado, cálculos de DFT em condições isoladas ou de fase gasosa para a determinação da energia *single-point*, foram realizados usando o método do funcional híbrido M06-2X¹⁰⁰ com o conjunto de bases 6-311++G(d,p) utilizando o programa GAUSSIAN09.⁶⁹ A função de onda foi calculada para a geometria de configuração nuclear derivada da estrutura cristalina (determinada após o refinamento multipolar). A topologia molecular da densidade eletrônica em condições de fase gasosa foi derivada pela abordagem da teoria de Bader QTAIM, avaliando os orbitais gaussianos mediante o programa AIMAll.¹⁰¹ Estudos comparativos entre as densidades de carga determinadas em condições isoladas e as determinadas por refinamento multipolar, são importantes para a determinação do comportamento da densidade perante a influência do campo elétrico cristalino.

Por último análises das redes de energia cristalina ou *energy frameworks*, foram realizadas com a ajuda do programa Crystal Explorer.¹⁰² Estes cálculos permitiram complementar as análises das interações intra e intermoleculares observadas em todas as formas sólidas estudadas.

3 DAS NOVAS FORMAS SÓLIDAS DERIVADAS DE COFORMADORES ÁCIDOS INORGÂNICOS

3.1 Estrutura do Sulfato de Lamivudina 3TCH-SO₄.

O sal de sulfato anidro de lamivudina ((3TCH)₂²⁺SO₄²⁻ ou 3TCH-SO₄) é um sal derivado do ácido inorgânico sulfúrico. Na literatura se tem conhecimento de alguns sais derivados de ácidos inorgânicos do fármaco 3TC.¹⁰³⁻¹⁰⁶ O ácido sulfúrico é um composto amplamente utilizados para formulações de medicamentos, sendo ainda incluído no listado GRAS¹⁰ de compostos aprovados para uso na preparação de alimentos e fármacos americanos FDA. A estrutura deste sal cristaliza no grupo espacial ortorrômbico não-centrossimétrico *P*2₁2₁2₁, com duas moléculas de 3TC por unidade assimétrica, esta característica é resultado da estequiometria do sal sintetizado, que precisa de duas unidades catiônicas 3TCH⁺ por unidade aniônica de SO₄²⁻, para o correspondente balanço das cargas (Figura 11). Foram realizadas coletas de dados tanto a temperatura ambiente (293(1) K) quanto a baixa temperatura (100,0(2) K) no difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD. Observou-se que não houve uma mudança significativa nos parâmetros das celas cristalinas em ambas temperaturas (ver Tabela 3).

Tabela 3 - Dados cristalográficos das formas sólidas derivadas de ácidos inorgânicos.

Identificacao do cristal		3TCH-SO ₄		3TCH-PF ₆		FTCH-Cl	
Fórmula molecular		(C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₃ S) ₂ SO ₄		(C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₃ S)PF ₆ .H ₂ O		(C ₈ H ₁₁ FN ₃ O ₃ S)Cl	
Massa formula mínima (g/mol)		556,59		393,25		283,71	
Dimensões do cristal (mm ³)		0,47 x 0,07 x 0,03		0,18 x 0,14 x 0,08		0,23 x 0,07 x 0,05	
Sistema cristalino		Ortorrômbico		Monoclínico		Monoclínico	
Grupo espacial		P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		P2 ₁		P2 ₁	
Unidade assimétrica Z/Z'		4/2		2/3		2/2	
Comprimento de onda, Å		0,71073		0,71073		0,71073	
Temperatura [K]		100,0(2)	298(2)	100,0(2)	293(2)	100,0	293,0
Dimensões da Cella unitária	a (Å)=	6,708(5)	6,72680(10)	8,05(3)	8,146(2)	5,2144(1)	5,3061(4)
	b (Å)=	17,903(5)	18,0329(5)	9,481(4)	9,604(3)	11,276(2)	11,3424(2)
	c (Å)=	19,408(5)	19,4277(5)	10,038(10)	10,002(3)	9,5257(19)	9,5968(2)
	β (°)=	90	90	91,678(1)	91,187(1)	97,17(3)	98,030(9)
Volume da cela [Å ³]		2331(2)	2356.65(10)	751,51(8)	782,33(4)	555,73(19)	571,91(13)
Densidade calculada (mg/cm ³)		1,568	1,569	1,715	1,593	1,695	1,537
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)		0,384	0,380	0,405	0,385	0,546	0,530
Intervalo de θ (°)		3,10 -25,5	3,08 - 26,42	2,956 -26,03	2,94 - 26,37	3,614 - 28,277	3,593 - 26,308
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-7 a 7	-8 a 8	-9 a 9	-10 a 9	-6 a 6	-6 a 6
	<i>k</i>	-20 a 21	-22 a 22	-11 a 10	-12 a 11	-15 a 14	-14 a 14
	<i>l</i>	-20 a 23	-20 a 24	-12 a 12	-12 a 12	-12 a 12	-11 a 11
Reflexões coletadas		4145	30807	10899	6036	19198	17566
Reflexões independentes		4145	4816	2853	3181	2657	2300
Índice de simetria (R _{int})		0,0800	0,0927	0,0400	0,0221	0,0242	0,034
Completeza para θ _{máx} (%)		99,2	99,5	99,5	99,7	99,6	99,5
<i>F</i> ₀₀₀		1160	1160	400	380	292	292
Parâmetro refinados		320	320	209	247	156	156
Qualidade de ajuste sobre F ²		0,9	1,041	1,085	1,046	1,251	1,056
Índices residuais para I>2σ(<i>I</i>)		<i>R</i> ₁ = 0,0585	<i>R</i> ₁ = 0,0439	<i>R</i> ₁ = 0,0377	<i>R</i> ₁ = 0,0455	<i>R</i> ₁ = 0,0318	<i>R</i> ₁ = 0,0473
		<i>wR</i> ₂ = 0,0995	<i>wR</i> ₂ = 0,1004	<i>wR</i> ₂ = 0,0858	<i>wR</i> ₂ = 0,1183	<i>wR</i> ₂ = 0,1013	<i>wR</i> ₂ = 0,1137
Índices residuais para todos os		<i>R</i> ₁ = 0,1398	<i>R</i> ₁ = 0,0740	<i>R</i> ₁ = 0,0463	<i>R</i> ₁ = 0,0591	<i>R</i> ₁ = 0,0337	<i>R</i> ₁ = 0,0694
Dados		<i>wR</i> ₂ = 0,1225	<i>wR</i> ₂ = 0,1150	<i>wR</i> ₂ = 0,0907	<i>wR</i> ₂ = 0,1297	<i>wR</i> ₂ = 0,1275	<i>wR</i> ₂ = 0,1264
Δρ _{máx} / Δρ _{mín} (e/Å ³)		0,318/-0,313	0,248/-0,426	0,323/-0,398	0,273/-0,309	0,398/-0,356	0,278/-0,325
Estrutura		Parâmetro		0,09(5)		0,016 (13)	
Absoluta		de Flack		-0,03(3)		-0,09 (7)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.1.1 Análise conformacional

A formação do sal 3TCH-SO₄ deve-se à protonação do nitrogênio imínico do anel pirimidínico ou fragmento de citosina (*cyt*). Devido à presença do par eletrônico do nitrogênio imínico, confere-se a capacidade de aceitar prótons provenientes de ácidos fortes, como por exemplo, o ácido sulfúrico o qual é um ácido mineral, diprótico, forte. Por outro lado, é observado a partir do valor do pK_a da lamivudina (4,30),¹⁰⁷ que na presença de cocrystalizantes com um alto caráter ácido, facilita-se no equilíbrio da matriz de cristalização uma prioritária formação de espécies protonadas, em comparação às espécies neutras de 3TC. Desta maneira se origina a formação das correspondentes espécies iônicas que formam a unidade assimétrica, correspondendo aos conformeros, 3TCH-A e 3TCH-B, e o correspondente ânion SO₄²⁻ (Figura 11).

Pode-se observar nas unidades estruturais catiônicas dos conformeros da lamivudina 3TCH⁺ (A e B), certa liberdade conformacional (rotacional) em torno de algumas ligações químicas específicas. Esta característica é um aspecto importante que define a orientação espacial dos grupos funcionais e, portanto, a orientação dos agrupamentos supramoleculares ou "síntons" responsáveis pelos padrões de interações intermoleculares. Desta maneira, as ligações passíveis de rotação nos conformeros de 3TCH⁺ são principalmente a ligação de N1—C1' que une o anel *cyt*, com o anel da pentose modificada oxatiolano, 2',3'-didesoxi-3'-tiotribose (*oxa-S*). No entanto, a liberdade rotacional desta ligação encontra-se restringida por efeitos de impedimento estérico entre estes fragmentos. Desta forma a ligação orienta os anéis em uma conformação *anti* a qual minimiza os efeitos das forças de repulsão. A conformação *anti* é definida pela orientação oposta e paralela, com um leve grau de desvio, entre o oxigênio intracíclico da ligação C1'—O1' do anel *oxa-S* e o grupo carbonílico C2=O2 do fragmento pirimidínico (Figura 12). Observa-se que a partir do valor do ângulo de torção $\phi(\text{O1}'\text{-C1}'\text{-N1-C2})$ a conformação *anti* é mais notória e, portanto, mais paralela no conformero 3TCH-A (148,79(33)°) do que no conformero 3TCH-B (133,38(35)°).

Por sua vez a ligação σ , C4' — C5', é susceptível de liberdade conformacional, sendo que possui três estados rotacionais de 120° devido à geometria tetraédrica do carbono secundário C5'. Este átomo está ligado ao grupo hidroxílico —O5'H capaz de rotacionar conforme aos graus de liberdade permitidos pela ligação C4' —C5' sob um eixo de ordem terciário. Este é um efeito

recorrente entre as diversas formas da lamivudina conhecidas, tal é o caso dos sais de cloridrato e cloridrato monohidratado de lamivudina.¹⁹ Para os conformeros 3TCH-A e 3TCH-B do sal sulfato, a orientação do grupo $-5'\text{OH}$ encontra-se em posição equatorial respeito à ligação $\text{C4}'-\text{C5}'$, permanecendo em ambos os casos a conformação *syn* em relação ao átomo de enxofre $\text{S3}'$ do *oxa-S* (Figura 12). O posicionamento equatorial do grupo $-O5'\text{H}$ é consequência do padrão de interações intermoleculares. Este tipo de conformação do braço $5'\text{-CH}_2\text{OH}$ é recorrente da estrutura do sal $(3\text{TC})_2\text{SO}_4$, quanto na estrutura do sal anidro $3\text{TCH}^+\text{-Cl}^-$ ¹⁰⁴ como em cinco dos oito confôrmeros presentes na estrutura da dupla hélice de lamivudina, as quais foram reportadas por Ellena et al.¹⁰⁸

O anel *oxa-S* é uma modificação do anel 2',3'-didesoxirribose característica de compostos nucleosídeos, a qual corresponde à substituição isostérica do grupo 3'-metileno por um átomo de enxofre. Este anel de cinco membros apresenta uma conformação de envelope com o enxofre $\text{S3}'$ posicionado no ponto de inflexão e deslocado do plano formado pelos átomos $\text{C2}'$, $\text{C1}'$, $\text{O1}'$ e $\text{C4}'$ (cujo desvio quadrático médio de $0,0052\text{\AA}$ para o 3TCH-A e de $0,0003\text{\AA}$ para o 3TCH-B) por um valor de $0,7324(13)\text{\AA}$ no caso do 3TCH-A e de $0,7706(17)\text{\AA}$ para o 3TCH-B, respectivamente. Em relação ao deslocamento do átomo de enxofre, este se encontra em orientação *syn* com relação ao plano do anel *cyt* (Figura 12). Como resultado, obtém-se uma conformação *endo* como observado nas conformações $\text{C3}'\text{-endo}$ recorrentes nos anéis de ribose de nucleotídeos e nucleosídeos canônicos.¹⁰⁹ Valores similares são encontrados em outros sais como no caso dos sais cloreto ($3\text{TCH}^+\text{-Cl}^-$),¹⁰⁵ brometo ($3\text{TCH}^+\text{-Br}^-$) e hidrogeno fluoreto ($3\text{TCH}^+\text{-FHF}$) de lamivudina.¹⁰⁶ O tipo de conformação $\text{S3}'\text{-endo}$ do anel oxatiolano ocorre em outras modificações cristalinas de 3TC reportadas na literatura, como por exemplo: na forma I de lamivudina,¹⁶ no sacarinato de lamivudina,¹¹⁰ no maleato de lamivudina,¹¹¹ em alguns confôrmeros da dupla hélice de lamivudina,¹⁰⁸ no cocrystal de lamivudina com zidovudina,¹¹² no salicilato de lamivudina¹¹³ e no 3,5-dinitrossalicilato de lamivudina.¹¹²

Figura 12 - Principais características dos conformêros das unidades catiônicas de 3TCH⁺ no sal sulfato.
Fonte: Elaborada pelo autor.

É possível observar nos comprimentos de ligação em volta das unidades de *cyt* o processo de protonação da base nitrogenada, uma vez que há variações significativas das ligações C2—N3, C2—O2 e C2—N1, quando comparadas com as mesmas ligações correspondentes ao fármaco de partida, forma II da 3TC.¹⁶ Desta forma, por exemplo, é observado um encurtamento da ligação do grupo carbonila C2=O2, sendo que na forma base livre o comprimento é 1,246 Å, o qual é consideravelmente maior aos comprimentos observados em ambos os conformêros 3TCH⁺ do sal sulfato, isto é evidente pelo efeito da protonação, uma vez que deve ser reforçado um efeito de ressonância no sistema aromático da *cyt* com o objetivo de estabilizar a estrutura devido à presença de uma carga positiva proveniente do processo de salinização com o ácido sulfúrico.

Figura 13 - Superposição dos conformêros do sal (3TCH)₂SO₄. 3TCH-A (amarelo) e 3TCH-B (azul)
Fonte: Elaborada pelo autor.

3.1.2 Análise supramolecular

A estrutura cristalina do 3TCH-SO₄ exibe um padrão de interações intermoleculares clássicas de maior complexidade daquelas reportadas, por exemplo, para os sais 3TC-Cl, 3TC-Cl.H₂O, 3TC-Br, 3TCH-FHF e 3TC-NO₃, entre outras.^{104,106,114} Considerando o fato de que a simetria do grupo espacial, P2₁2₁2₁, é maior em comparação aos sistemas cristalinos dos sais mencionados, a grande maioria deles P2₁. Pode-se esperar assim uma maior quantidade de interações intermoleculares presentes na rede cristalina do sal sulfato. É importante considerar a geometria tetraedral do íon sulfato. Assim, os tetraedros SO₄²⁻ ligam as unidades catiônicas de 3TCH⁺ mediante cadeias unidimensionais que crescem na direção do eixo *a*, onde quatro unidades de 3TCH⁺ são ligadas diretamente a cada um dos vértices tetraedrais. Mediante ligações clássicas de hidrogênio do tipo N-H...O entre os nitrogênios dos resíduos pirimidínicos da *cyt* e os oxigênios do íon SO₄²⁻ (Figura 14).

Figura 14 - Principais interações clássicas fortes entre os resíduos pirimidínicos de 3TC⁺ e o íon SO₄²⁻.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Desta forma, numa análise unidimensional, há a formação de cadeias as quais são o resultado de uma operação de translação de um mesmo tipo conformero 3TCH localizados em fileiras ao longo da direção do eixo cristalográfico *a*. Estas fileiras dos conformeros são ligadas pelos vértices dos íons sulfatos, mediante ligações de hidrogênio N-H...O. O padrão de repetição destas ligações na cadeia é do tipo anel, da classe $R_4^2(8)$ segundo a classificação da teoria de motivos.¹¹⁵ Por sua vez anéis do tipo $R_2^2(8)$ também são observados, como resultado da formação de pares iônicos entre os íons SO₄²⁻ e 3TCH⁺ (veja Figura 15 a).

Entretanto a formação das cadeias permite unir as unidades de 3TCH⁺, vistas como fileiras moleculares dos conformeros A e B, as quais se interceptam com um ângulo aproximado

de $52,69^\circ$ (Veja Figura 15 (b)). Desta maneira se observam fileiras oblíquas e paralelas à direção de [100].

Já a nível bidimensional cada uma destas fileiras se liga para formar planos oblíquos que se encontram associados por ligações clássicas de hidrogênio do tipo $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ fornecidas pelos grupos hidroxilas dos braços $-\text{CH}_2\text{O}5'\text{H}$, deslizando as fileiras dos conformeros em $\frac{1}{2}$ da direção de a (Figura 15 c). Assim, há a formação de planos moleculares em ziguezague que crescem na direção [001], como indicado na (Figura 15 d). Portanto, é formada uma camada molecular, a qual posteriormente será sobreposta a outra camada relacionada pela simetria helicoidal presente no grupo espacial. A primeira camada superposta é na face traseira dos conformeros 3TCH+ sendo, desta maneira, responsáveis pela montagem destas camadas as interações bifurcadas $\text{O}5'-\text{H}5'\cdots(\text{O}1\text{S}, \text{O}3\text{S})$, as quais acontecem unicamente entre os conformeros 3TCH-A e dois dos vértices dos íons SO_4^{2-} (veja Figura 16).

Figura 15 - Cadeias unidimensionais dos pares iônicos em $(3\text{TCH})_2\text{SO}_4$ vistas: (a) ao longo do eixo b e (b) ao longo do eixo a . (c) Conformação de planos moleculares na direção [010], mostrando as principais interações responsáveis pela união deles. Os círculos destacam as ligações $\text{OH}\cdots\text{O}$. (d) Projeção na direção [100].

Fonte: Elaborada pelo autor.

Já na face frontal das camadas, o empilhamento é possível devido às interações não clássicas as quais envolvem principalmente contatos interatômicos dos átomos S3' dos grupamentos *oxa-S* e os átomos que conformam o anel *cyt*, isto no caso dos conformeros 3TCH-B. Bem como a interações eletrostáticas entre os grupos cyt^+ e os ânions SO_4^{2-} .

Por último o empacotamento tridimensional do arranjo cristalino, é definido pela disposição dos conformeros que além de obedecerem às limitações stereoquímicas, também devem manter a simetria helicoidal do grupo espacial $P2_12_12_1$. Como resultado observa-se a distribuição de pares de conformeros 3TCH-A, como também pares de conformeros 3TCH-B, em torno dos eixos helicoidais e alternados na projeção esterográfica do plano [100], como é visto na Figura 16.

Figura 16 - (a) Acoplamento dos planos moleculares nas faces frontais. Interações responsáveis pelo acoplamento (acima). (b) Visão na direção do eixo cristalográfico *b* do empacotamento cristalino de $(3TC)_2SO_4$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.2 Estrutura do hexafluorofosfato monoidratado de lamivudina, 3TCH-PF₆.H₂O

Figura 17 - Modelo ORTEP do 3TCH-PF₆.H₂O com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a temperatura de 100K.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O composto 3TCH-PF₆ ou 3TCH-PF₆.H₂O é um sal monoidratado sintetizado pela reação ácido-base da lamivudina com o ácido inorgânico hexafluorofosfórico HPF₆. Sais derivados do ácido HPF₆ são amplamente utilizados, no caso de compostos de complexos organometálicos, principalmente derivados de Rutênio, e que têm demonstrado atividade contra a tuberculose e inclusive antitumoral no que é conhecido como metalofármacos,¹¹⁶⁻¹¹⁷ uma vez que a inclusão de contra-íons PF₆⁻ ajuda na estabilidade estrutural destes complexos.

Portanto, o resultado da reação ácido-base levou à formação de cristais prismáticos de tamanho considerável e boa qualidade. O sal cristalizou no grupo espacial monoclinico não-centrossimétrico *P*2₁, e a sua unidade assimétrica apresenta uma unidade de lamivudina protonada 3TCH⁺, uma unidade aniônica PF₆⁻ e uma molécula de H₂O. Foram realizados experimentos de difração de raios X tanto a temperatura ambiente quanto a baixa temperatura (100,0(2) K), sendo que não se observou uma mudança significativa do tamanho da cela nessa faixa de temperaturas. No entanto, foi observado que conforme a temperatura da coleta diminuía também diminuía a desordem posicional dos átomos de F do anión PF₆. Assim, à temperatura ambiente há uma maior vibração dos átomos F2, F3, F4 e F5 sendo que a desordem foi modelada usando um modelo de duas posições para cada um desses átomos e com uma relação de 70% e 30% dos fatores de ocupação. Já a baixa temperatura não se manifestou tal desordem. Este tipo de desordem é bastante comum em compostos que contem a espécie química PF₆, onde os átomos de F que conformam os vértices dos octaedros muitas vezes cristalizam na rede cristalina

sem serem fixados por algum tipo de interação intermolecular forte, e é essa liberdade vibracional na rede cristalina a origem deste tipo de desordem dinâmica.¹¹⁸ Foi possível, também, determinar a configuração absoluta *S* e *R* dos centros quirais C1' e C4' respectivamente como observado na Figura 17. Os resultados cristalográficos e os parâmetros de refinamento encontram-se condensados na Tabela 3.

3.2.1 Análise Conformacional

A análise estrutural está baseada nos resultados a baixa temperatura, uma vez que estes não apresentaram problemas de desordem estrutural. O sal 3TCH-PF₆.H₂O é formado pela protonação do nitrogênio pirimidínico N3 da molécula 3TC, a partir da doação do próton do ácido forte HPF₆. Como resultado há formação de um par iônico acompanhado por uma molécula de H₂O que se encontra inclusa na rede cristalina. Nesta estrutura a diferença da maioria das estruturas dos sais reportadas para o fármaco 3TC, o par iônico não se encontra diretamente relacionado por interações intermoleculares entre o anión e o cátion. Isto é, as unidades catiônicas e aniônicas não interagem a partir de ligações de hidrogênio assistidos por carga como, por exemplo, do tipo N3⁺-H3...X⁻. Isto de entrada permite dar uma ideia do comportamento diferenciado sobre a distribuição de cargas durante a formação do sal, cujo par iônico encontra-se estabilizado pela interação eletrostática gerada mediante o contato interatômico F1...N3, o qual é gerado a partir de uns vértices do octaedro PF₆⁻ e a face frontal do anel *cyt*.

Enquanto à conformação nucleosídica da unidade 3TCH⁺, esta apresenta parâmetros estruturais recorrentes entre as estruturas descritas até o momento para o fármaco 3TC. Assim inicialmente, observa-se uma orientação *anti* entre as ligações C2=O2 do anel *cyt* e C1'-O1' do anel *oxa-S*. Entretanto, a unidade *oxa-S* apresenta também conformação de envelope do tipo C3'-*endo* onde a substituição isotérica do átomo S3' está no ponto de inflexão deslocado 0,8755(11) Å na direção *syn* com o grupo *cyt*, do plano formado pelos átomos C2', C1', O1' e C4' (cujo desvio quadrático médio é 0,0053 Å) respectivamente.

Um aspecto interessante da conformação molecular está na orientação do grupo C5'H₂-O5'H, pois apresenta uma orientação equatorial com relação ao plano médio definido pelos átomos que conformam o anel *oxa-S*. Mas com uma considerável diferença, *syn*-orientado ao átomo intracíclico O1' do grupo *oxa-S* e não ao átomo S3', como é comumente observado na

maioria dos casos.^{104,106,114} Mais uma vez esta característica é observada pelo grau de liberdade conferido à ligação C4'–C5' passível de rotação. E o fator que determina essa orientação são as interações intermoleculares que ligam as unidades 3TCH⁺ além da presença de moléculas de H₂O no empacotamento cristalino. Lembrando também o fato de que não há ligações clássicas diretas que unam os pares iônicos como observado em outros casos. Entretanto a Figura 18 apresenta os aspectos estruturais que caracterizam as unidades 3TCH⁺ para o sal 3TCH-PF₆.H₂O.

Figura 18 - Principais características conformacionais das unidades de 3TCH do sal 3TCH-PF₆.H₂O.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi realizada uma análise estatística dos parâmetros geométricos do sal 3TCH-PF₆ mediante o uso do programa MOGUL.¹¹⁹ Este programa é uma ferramenta que faz parte da base de dados estrutural CSD⁷⁵ a qual realiza uma análise comparativa dos comprimentos de ligação, ângulos de valência e ângulos de torção de uma conformação molecular com os valores de estruturas quimicamente equivalentes e depositadas na base de dados. Esta análise estatística permite inferir características estruturais relevantes de uma molécula dada, a partir dos desvios de alguns parâmetros com respeito aos máximos de distribuição de probabilidade para valores de parâmetros estruturais esperados.

A análise estatística da conformação molecular permitiu determinar a tendência da orientação do grupo C5'H₂-O5'H, de fato o histograma para o ângulo de torção (ϕ S3'–C4'–C5'–O5') que envolve este grupo com o anel *oxa-S* (veja Figura 19), revelou que a orientação adotada

neste caso não é a mais usual dentro das conformações canônicas observadas para este tipo de nucleosídeos.

Figura 19 - Histograma de análise estatística do ângulo de torção S3'-C4'-C5'-O5'(Inferior) para a unidade 3TCH do 3TCH-PF₆.H₂O.

Fonte: Elaborada pelo autor.

No entanto, existe uma pequena distribuição de população de estruturas com orientações similares. Mas estas estruturas, na maioria dos casos se referem àquelas reportadas com conformação *C3'-exo*, contrário ao esqueleto molecular adotado por esta modificação. Este aspecto estrutural é interessante, uma vez que conformação adotada por esta molécula é sujeita à distribuição das cargas no empacotamento cristalino, como será discutido posteriormente, e será fundamental para o balanço das cargas e acomodação das mesmas ao longo do arranjo cristalino.

3.2.2 Análise supramolecular

As espécies químicas que formam a estrutura do sal 3TCH-PF₆.H₂O apresentam em geral um padrão característico de ligações clássicas de hidrogênio, que envolve inicialmente interações fortes entre os átomos N da região imídica dos anéis *cyt* e os átomos O5' dos grupos C5'H₂-O5'H (Figura 20). Estas interações que apresentam uma bifurcação permitem a formação de cadeias unidimensionais ao longo da direção do eixo cristalográfico *c*, mediante operação de simetria translacional. Enquanto isso os grupos hidroxílicos O5'H agem como doadores de ligações de hidrogênio para as moléculas de H₂O, permitindo por tanto o acoplamento destas cadeias.

Figura 20 - Padrão de interações clássicas, do tipo ligação de hidrogênio, e formação de síntons moleculares, entre as unidades 3TCH observados no sal 3TCH-PF₆·H₂O.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A rede de ligações de hidrogênio confere às moléculas de H₂O a capacidade de ligar as unidades catiônicas de 3TCH⁺ perante interações do tipo N-H...Ow e Ow-H...O, especificamente entre os grupos aminos e os grupos carbonilas dos anéis *cyt*, espaçados pelas unidades de H₂O permitindo dessa forma uma separação das cargas positivas, ao longo do eixo *b* (vide Figura 21 (a)).

O resultado do acoplamento das cadeias unidimensionais que percorrem tanto na direção do eixo *b* quanto do *c*, termina na geração de um plano molecular com direção [100], este plano distribui as unidades de 3TCH⁺ alternadas na horizontal por moléculas de H₂O e na vertical mediante as ligações de hidrogênio bifurcadas descritas acima. Assim há a geração de vacâncias moleculares que podem ser descritas em função da teoria de grafos como anéis do tipo $R_6^6(30)$ (ver Figura 21 (b)).¹¹⁵ A formação destas vacâncias nos planos moleculares permite, portanto, a inclusão dos ânions PF₆⁻, e desta maneira consegue-se uma distribuição de cargas mais eficiente entre as espécies iônicas. Por sua vez, a simetria helicoidal produto da presença de um eixo 2₁ na direção do eixo *b*, permite a justaposição de outro plano molecular e, portanto, há uma disposição frontal dos íons permitindo então um balanço de interações eletrostáticas e não clássicas, principalmente entre átomos de F e os átomos H das unidades 3TCH⁺, que favorecem a ancoragem das espécies 3TCH⁺ e PF₆⁻ (veja Figura 21 (e) e (f)). Dessa maneira começa-se a construção do arranjo cristalino. Entretanto as ligações de hidrogênio O5'-H5'...O1w permite

acoplar os sanduíches dos planos moleculares encaixados por simetria helicoidal. A Figura 21 (g) permite visualizar o empacotamento tridimensional deste arranjo cristalino.

Figura 21 - Resumo do comportamento supramolecular do sal 3TCH-PF6.H2O. (a) Formação de planos moleculares na direção [100]. (b) Vista ao longo do eixo b . (c) Inclusão dos ânions PF_6^- nas vacâncias dos planos moleculares. (d) vista no eixo b . (e) acoplamento entre os planos moleculares devido à simetria helicoidal. (f) Vista frontal no eixo c do acoplamento entre os planos (diferenciados por cores para maior clareza). (g) Padrão de repetição no acoplamento entre pares de planos moleculares, vista estereoscópica geral do empacotamento na direção de b .

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3 Estrutura do sal anidro de cloridrato de emtricitabina, FTCH-Cl.

Figura 22 - Desenho tipo ORTEP do sal anidro FTCH-Cl com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A estrutura inédita do sal de cloridrato de emtricitabina (FTCH-Cl) representa o primeiro relato da estrutura cristalina resolvida por difração de raios X em monocristais, de uma forma sólida derivada do fármaco emtricitabina (FTC). Até o momento na base de dados cristalográfica de Cambridge (CSD) só existe um registro para este fármaco, correspondendo à forma comercial, a qual é uma forma sólida monocomponente.¹²⁰ Poucos relatos sobre a estrutura cristalográfica deste fármaco e de derivados são encontrados na literatura.

Emtricitabina é um fármaco antirretroviral homólogo ao fármaco lamivudina (3TC), com uma substituição isostérica de um átomo de hidrogênio por um átomo de flúor na posição C5 (átomo F5). Desde o ponto de vista farmacêutico, a emtricitabina desempenha uma ação similar da lamivudina como inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR), sendo utilizada conjuntamente com a 3TC em formulações de coquetéis de fármacos de primeira linha para a terapia antirretroviral contra o HIV e hepatites-B.¹²¹ No entanto, existem relatos relacionados aos processos de sínteses e manufatura industrial deste fármaco que revelam inconvenientes na purificação e extração deste insumo farmacêutico. O qual apresenta em alguns casos traços de impurezas racêmicas, considerando que igual à lamivudina, a emtricitabina é um composto enantiopuro.¹²² Por estas razões a síntese de um sal, derivado de um composto aprovado pela

FDA para o preparo de formulações farmacêuticas, como é o ácido clorídrico, resulta numa estratégia muito útil para resolver problemas de estabilidade e pureza.

O sal de cloridrato de emtricitabina cristaliza no grupo espacial monoclinico não centrossimétrico $P2_1$. Tendo uma molécula de emtricitabina protonada e um íon cloreto por unidade assimétrica. Este sal apresenta cristais pequenos em forma de prismas de boa qualidade, os quais permitiram realizar o experimento de difração de raios X. Foram realizadas medidas de difração a temperatura ambiente como também a baixa temperatura (100,0 K), as quais permitiram obter dados de boa qualidade, para resolver e refinar satisfatoriamente o modelo cristalográfico. Na Tabela 3, encontram-se detalhados os dados cristalográficos desta estrutura.

3.3.1 Análise conformacional

O sal FTCH-Cl é produto da protonação da molécula de emtricitabina pelo ácido clorídrico sobre o nitrogênio imínico N3 do anel fluoro-citosínico (*F-cyt*). A estrutura adota uma conformação *anti* entre a orientação da ligação carbonílica C2=O2 do anel *F-cyt* e a ligação intracíclica C1'-O1' do anel da pentose modifica *oxa-S*. O que minimiza os efeitos de repulsão e de impedimento estérico na estrutura, como observado na maioria das estruturas das formas sólidas do homólogo lamivudina.

A conformação nucleosídea para o anel *oxa-S*, é a de envelope do tipo *C3'-endo* com o átomo de enxofre S3' posicionado no ponto de inflexão e deslocado do plano formado pelos átomos C1'-C2'-O1'-C4' (com desvio quadrático médio de 0,0583 Å) por um valor de 0,671(2) Å. Assim a estrutura enquanto à conformação do anel de pentose, do tipo envelope *C3'-endo*, apresenta uma das conformações mais recorrentes para estruturas derivadas de compostos nucleosídeos.

Já a conformação dos braços -CH₂O5'H, o quais são passíveis de rotação na ligação σC4'-C5', apresenta uma orientação axial com relação ao plano médio dos átomos do anel *oxa-S*, e por sua vez o grupo hidroxila -O5'H é *syn*-orientado com relação ao plano *F-cyt* (Figura 23 (a)). Esta característica conformacional gera uma diferença considerável entre o sal FTCH-Cl e o seu homólogo derivado da lamivudina, 3TCH-Cl.¹⁰⁴ No sal 3TCH-Cl, os grupos -O5'H apresentam orientação equatorial *syn*-orientado ao átomo de enxofre S3'. Já a conformação axial do sal FTCH-Cl está ligada provavelmente à presença do átomo de F5 no anel *cyt* e ao padrão de

interações intermoleculares, fornecido por estes grupos funcionais. Esta diferença conformacional dá indícios da não isoestruturalidade entre os sais homólogos FTCH-Cl e 3TCH-Cl. Contudo, uma superposição das estruturas mostrou um baixo desvio quadrático médio de 0,075Å (ver Figura 23 (b)).

Figura 23 - (a) Estrutura conformacional da molécula FTC no sal FTCH-Cl. (b) Superposição das conformações moleculares dos sais FTCH-Cl (azul) e 3TCH-Cl (amarelo). Em destaque a orientação dos grupos -O5'H. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3.2 Análise supramolecular

O empacotamento cristalino do sal FTCH-Cl apresenta interações intermoleculares do tipo O-H...O, N-H...O, N-H...Cl e O-H...Cl. Também são observadas interações não clássicas do tipo C-H...O, π - π e π -ânion (π ...Cl⁻) entre os sistemas eletrônicos π dos fragmentos *F-cyt*, e entre os anéis *cyt* e os ânions Cl⁻, respectivamente. Entretanto, há a presença de interações fracas do tipo C-H...F produto da inserção do átomo de F na posição C5. Na estrutura FTCH⁻Cl há a formação de cadeias unidimensionais com simetria helicoidal na direção do eixo cristalográfico *b* (Figura 24). Estas cadeias envolvem: uma ligação de hidrogênio assistida por carga N3⁺-H...Cl⁻ entres o átomo imínico N3 e o ânion Cl⁻, a qual é responsável pela formação dos pares iônicos. Já estes pares iônicos são relacionados a outros pela simetria do eixo helicoidal 2₁, mediante as interações N4-H...Cl e N4-H...O2 entre os agrupamentos amino e os ânions Cl⁻ e os grupos carbonílicos das moléculas FCTH⁺ contínuas, respectivamente. O acoplamento das cadeias de pares iônicos ao longo do eixo *b* envolve interações não clássicas C-H...O, entre os fragmentos

dos anéis *oxa-S* e os grupos hidroxilas $-O5'H$, e também pelas interações $C-H\cdots F5$, entre os anéis *oxa-S* e os fragmentos *F-cyt*, os quais poderiam contribuir na estabilização do empacotamento.¹²³ Como resultado geral, observa-se a formação de planos moleculares nas direções $(-1\ 0\ 2)$, devido ao acoplamento destas cadeias.

Figura 24 - Formação de cadeias unidimensionais de pares iônicos (esquerda) e de planos moleculares (direita) no empacotamento cristalino do sal FTCH-Cl.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Por último a montagem dos planos moleculares $(-1\ 0\ 2)$ é possível mediante as ligações de hidrogênio $O5'-H\cdots Cl$, na direção do eixo cristalográfico *c*, as quais envolvem a participação dos agrupamentos hidroxila das moléculas $FTCH^+$ distribuídas helicoidalmente nas cadeias unidimensionais (Figura 25). Entretanto, as interações $\pi\cdots\pi$ e $\pi\cdots(\text{ânion})$ contribuem à estabilização do arranjo tridimensional, uma vez que acontece a montagem dos planos moleculares, nos quais há presença de densidades eletrônicas aromáticas.

Figura 25 - Empacotamento cristalino do sal FTCH-Cl na direção: (a) do eixo cristalino *a* e (b) do eixo cristalino *b*. Em destaque as ligações intermoleculares responsáveis pela montagem dos planos moleculares.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O sal FTCH-Cl apresenta características semelhantes, mas não isoestruturais, com alguns dos sais homólogos derivados de ácidos inorgânicos da lamivudina. Tanto as posições como as distribuições das moléculas nos interstícios cristalinos conservam algumas semelhanças, entre estes compostos. Como é o caso do sal $3TCH^+-Cl^-$, e igualmente dos derivados de outros ácidos inorgânicos, como é o caso do sal 3TCH-Br (derivado do ácido bromídrico) e o sal 3TCH-FHF (derivado do ácido fluorídrico).^{104,106} Uma comparação dos empacotamentos cristalinos, com uma tolerância de 100% e de 90° para os parâmetros geométricos das celas cristalinas das moléculas em análise, permitiu estabelecer uma relação entre os empacotamentos dos sais FTCH-Cl e 3TCH-Cl respetivamente. Demonstrando de fato que estas são estruturais cristalinas com um alto grau de similaridade, mas não são propriamente isoestruturais (ver Figura 26). Entretanto, este aspecto permite demonstrar também, a influência gerada pela inclusão do átomo F5 dentro do empacotamento cristalino da estrutura FTCH-Cl.

Figura 26 - Superposição dos empacotamentos cristalinos dos sais FTCH-Cl (superior esquerdo e em azul na figura inferior) e 3TCH-Cl (superior direito e em amarelo na figura inferior) na direção do eixo cristalino *a*. Na imagem inferior foram omitidos os átomos de Hidrogênio para maior clareza.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4 DAS NOVAS FORMAS SÓLIDAS DE COFORMADORES ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

4.1 Estrutura do succinato monoidratado de lamivudina, 3TCH-succ.H₂O

Figura 27 - Modelo ORTEP do 3TCH-succ.H₂O com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a temperatura ambiente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O 3TCH-Succ.H₂O corresponde a um sal monoidratado do ácido succínico um ácido orgânico dicarboxílico. O ácido succínico é um coformador amplamente utilizado no preparo de formulações farmacêuticas devido à sua baixa toxicidade, sendo aprovado no listado GRAS pela agência americana FDA.¹⁰ Observou-se cristais em forma de agulhas bastantes finas e de boa qualidade. Este sal cristaliza no grupo espacial ortorrômbico não-centrossimétrico $P2_12_12_1$, com uma molécula de lamivudina protonada 3TCH⁺, uma molécula de succinato succ⁻ e uma molécula de água na unidade assimétrica ($Z=4$, $Z'=3$), veja Figura 27. Os parâmetros da cela cristalina e outros detalhes sobre o refinamento estrutural e dos dados cristalográficos encontram-se sumarizados na Tabela 4. Foram realizadas medidas de difração de raios X tanto a temperatura ambiente quanto a baixa temperatura (100,0(2)K). Parâmetros de cela similares foram observados a ambas as temperaturas. Também foi possível estimar a configuração absoluta da estrutura em torno dos centros quirais C1' e C4' como *S* e *R*, respectivamente, tal como se observa na Figura 27, e no correspondente valor do parâmetro de Flack listado na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados cristalográficos das formas sólidas derivadas de coformadores ácidos carboxílicos.

Identificação do cristal		3TCH-succ		3TCH-pNO₂B
Fórmula molecular		(C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₃ S)C ₄ H ₅ O ₄ .H ₂ O		(C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₃ S)C ₇ H ₄ NO ₄ .H ₂ O
Massa formula mínima (g/mol)		365,36		414,34
Dimensões do cristal (mm ³)		0,16 x 0,06 x 0,02		0,65 x 0,13 x 0,05
Sistema cristalino		Ortorrômbico		Monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		P2 ₁
Unidade assimétrica Z/Z'		4/3		2/3
Comprimento de onda, Å		1,54178	0,71073	0,71073
Temperatura [K]		100,0(2)	298(2)	100,0
Dimensões da Cella unitária	a (Å) =	5,1882(2)	5,2802(2)	7,9928(2)
	b (Å) =	16,7921(5)	16,8845(7)	6,6933(1)
	c (Å) =	17,3834(6)	17,4878(9)	16,9117(5)
β (°) =		90	90	98,2460(10)
Volume da cela [Å ³]		1514,46(9)	1559,10(12)	895,39(4)
Densidade calculada (mg/cm ³)		1,422	1,557	1,537
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)		2,218	0,257	0,235
Intervalo de θ (°)		3,66 - 47,25	3,35 - 25,36	3,002 - 26,713
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-4 a 4	-6 a 6	-10 a 10
	<i>k</i>	-15 a 15	-20 a 20	-8 a 8
	<i>l</i>	-16 a 16	-20 a 20	-21 a 21
Reflexões coletadas		8150	2813	17566
Reflexões independentes		1358	2813	3763
Índice de simetria (R _{int})		0,0358	0,0500	0,054
Completeza para θ _{máx} (%)		99,2	99,1	99,7
<i>F</i> ₀₀₀		768	768	432
Parâmetro refinados		219	219	255
Qualidade de ajuste sobre F ²		1,081	1,023	1,078
Índices residuais para I>2σ(<i>I</i>)		<i>R</i> ₁ = 0,0185	<i>R</i> ₁ = 0,0633	<i>R</i> ₁ = 0,0433
		<i>wR</i> ₂ = 0,0448	<i>wR</i> ₂ = 0,1280	<i>wR</i> ₂ = 0,1054
Índices residuais para todos os		<i>R</i> ₁ = 0,0198	<i>R</i> ₁ = 0,1526	<i>R</i> ₁ = 0,0513
Dados		<i>wR</i> ₂ = 0,0454	<i>wR</i> ₂ = 0,1633	<i>wR</i> ₂ = 0,1103
Δρ _{máx} / Δρ _{mín} (e/Å ³)		0,089/-0,149	0,522/-0,261	0,306/-0,314
<i>Estrutura absoluta</i>	Parâmetro de Flack	0,064(10)	0,0(2)	-0,02 (9)

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.1 Análise conformacional

A formação do sal 3TCH-Succ.H₂O, como acontece em todas as espécies salinas do fármaco 3TC está relacionada à protonação do nitrogênio imínico N3 do anel *cyt*. Entretanto, deve-se considerar que o cocristalizante é uma espécie orgânica dicarboxílica tendo, portanto, a capacidade de doar dois prótons e formar adutos salinos, semelhante ao observado no sal do ácido sulfúrico 3TCH-SO₄. Apesar de que as espécies químicas que conformam o sal apresentam um ΔpK_a consideravelmente estreito ($\Delta pK_{a1} = -1,18$ e $\Delta pK_{a2} = 0,11$), esperar-se-ia a formação de um cocristal ao invés de um sal seguindo a abordagem empírica do *continuo sal-cocristal*.⁸ A qual estabelece um ponto de corte de 3 unidades de diferença entre o $pK_{a(\text{ácido})} - pK_{a(\text{base})}$. Isto dá uma ideia da força com a qual uma espécie ácida pode doar um próton para a espécie básica, sendo que entre mais próximos sejam os pK_a 's menos disposição de transferência de prótons há de uma espécie para outra, e esse equilíbrio leva, portanto, a formação de um cocristal.

Figura 28 - Sínton molecular formado pelo fragmento carboxílico do ácido succínico e o anel *cyt* da 3TCH.
Fonte: Elaborada pelo autor.

O caso do sal 3TCH-succ.H₂O não obedece a essa abordagem empírica, uma vez que os valores de ΔpK_a para cada um dos grupos carboxílicos foram muito menores a 3 unidades. Dessa forma os argumentos que levaram a conclusão da formação do sal e não de um cocristal para esta forma cristalina, encontra-se no mapa de Fourier da densidade eletrônica e consequentemente nas características estruturais observadas tanto para a unidade catiônica 3TCH, quanto para a unidade aniônica do succinato. Assim em primeira instância no mapa de densidade eletrônica se observou uma concentração de densidade eletrônica, correspondente ao hidrogênio, mais próxima do

nitrogênio imínico do que do grupo carboxílico no sinton molecular $\text{-COO}\cdots\text{NCN}$ como visto na Figura 28. Em segunda instância algumas modificações estruturais referentes aos comprimentos das ligações envolvidas no anel *cyt*, quando comparada com as unidades *cyt* da lamivudina base livre (3TC forma II),¹⁶ levam também a concluir que há formação de cargas como consequência da protonação, isto é, modificações nas ligações C2–N3, C2–O2 e C2–N1 especificamente. Por outro lado, e talvez o aspecto mais fundamental que permitiu a conclusão da formação do sal de 3TC-succ.H₂O ao invés de um cocrystal, está relacionado com a variação nos comprimentos envolvidos no grupo carboxílico que forma parte do sinton $\text{COO}\cdots\text{NCN}$ (ver Tabela 5). Assim, foi avaliada a variação das ligações C1S–O1s e C1S–O2S a partir do cálculo do $\Delta D_{\text{C-O}}$ para este grupo. Estudos estatísticos para sistemas cristalinos com presença de espécies ácidas carboxílicas e espécies básicas amínicas revelam que há a formação de um sal quando o valor $\Delta D_{\text{C-O}}$ é menor ao valor de corte 0,03.¹²⁴ É assim que o grupo -COO que forma parte do sinton da Figura 28 mostrou um valor $\Delta D_{\text{C-O}}=0,018$, revelando a formação de carga negativa em torno do grupo carboxílico uma vez que as ligações são bastantes similares ou simétricas e, portanto, configura-se um sistema ressonante COO^- produto da desprotonação.

Tabela 5 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton supramolecular $\text{-COO}\cdots\text{NCN}$.

Parâmetros (Å)	3TCH-succ
C1S–O1S	1,271
C1S–O2S	1,261
$\Delta D_{\text{C-O}}$	0,010
C4–N3	1,355
C4–N4	1,310
$\Delta D_{\text{C-N}}$	0,045

Fonte: Elaborada pelo autor.

A unidade catiônica apresenta uma conformação molecular caracterizada pela orientação *anti* entre as ligações C2=O2 do anel *cyt* e C1'–O1' do anel *oxa-S*. Igualmente o grupamento *oxa-S* apresenta uma conformação de envelope do tipo *C3'-endo*, onde o átomo S3' se encontra no ponto de inflexão deslocado 0,7955(16) Å do plano formado pelos átomos C2', C1', O1' e C4' (cujo desvio quadrático médio é de 0,0430Å) correspondentemente.

Figura 29 - Imagem que resume as principais características da análise conformacional para as unidades de 3TCH do sal 3TCH-succ.H₂O.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Por sua vez os grupos C5'H₂-O5'H apresentam uma orientação axial com relação ao plano formado pelo *oxa-S*, e igualmente está *syn*-orientado com relação ao anel *cyt* e, portanto, à ligação N1-C1' responsável pela união dos anéis *cyt* e *oxa-S*. Essa conformação gera um padrão de interações intermoleculares fortes do tipo N-H...O e O-H...O e algumas fracas do tipo C-H...S e é possível devido à liberdade conformacional passível de rotação em torno da ligação C4' e C5'. Muitas destas características estruturais se encontram sumarizadas na Figura 29.

4.1.2 Análise Supramolecular

A análise supramolecular mostra a formação de *octâmeros* formados por duas unidades 3TCH⁺, duas unidades *succ*⁻ e quatro unidades de H₂O, quando projetadas na direção do plano [100]. Estabilizados pelas ligações de hidrogênio clássicas N-H...O entre os N's imídicos da *cyt* e os O's do grupo carboxilato e ligações O-H...O entre o O5' do grupo hidroxila das unidades 3TCH⁺ e o grupo carboxílico não desprotonado do íon *succ*⁻ (veja Figura 30).

Figura 30 - Padrão de interações intermoleculares e formação de síntons, observados no sal 3TCH-succ.H₂O.
Fonte: Elaborada pelo autor.

É possível observar que o octâmero cresce na direção do eixo cristalográfico *a*, e a projeção deste ao longo dessa direção pode-se interpretar como uma coluna cuja montagem é o resultado da simetria helicoidal de ordem 2₁, característica do grupo espacial. Desta maneira em uma projeção tridimensional é realizado o empilhamento dos octâmeros, erguendo colunas helicoidais as quais operam como blocos construtores do arranjo cristalino. Nesse sentido são fundamentais as unidades de H₂O presentes na rede cristalina, pois estas são as responsáveis pelo acoplamento entre as colunas helicoidais que crescem na direção de *a*. Assim as interações Ow–H...O entre as moléculas de água e os oxigênios do grupo carboxílico permitem a montagem das colunas na direção do plano [100] (Figura 31 a).

Interações intermoleculares não clássicas do tipo C–H...S entre os fragmentos *oxa-S* das unidades 3TCH⁺ e contatos interatômicos que envolvem os átomos O1' e os átomos que conformam o anel *cyt*, foram também observados. O papel desenvolvido neste caso por estas interações fracas deve-se à atribuição de estabilidade no momento do empilhamento dos *octâmeros*, uma vez que são formadas as colunas helicoidais.

Figura 31 - (a) Construção do arranjo supramolecular mediante a formação de colunas helicoidais do sal 3TCH-succ.H₂O. (b) Representação esquemática da maneira como as colunas se ligam.
 Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2 Estrutura do sal monoidratado de lamivudina e do ácido 4-Nitro-Benzoico, 3TCH-pNO₂B.H₂O.

Figura 32 - Desenho ORTEP do sal hidratado 3TCH-pNO₂B com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Esta forma sólida cristaliza no grupo espacial monoclinico não centrossimétrico P2₁, tendo na sua unidade assimétrica uma molécula de lamivudina protonada pelo ácido p-Nitro-Benzoico (p-NO₂B) e uma molécula de água sendo, portanto, um sal monoidratado.

A escolha do ácido p-Nitrobenzoico como coformador está baseada nas funcionalidades químicas que esta molécula possui, agrupamentos nitro e carbóxilos, capazes de fornecer e aceitar ligações de hidrogênio, além de outros tipos de interações intermoleculares. Portanto, desde o ponto de vista da química supramolecular, este coformador é uma entidade química de bastante interesse. Entretanto, existe relatos na literatura do uso do ácido p-Nitrobenzoico e isômeros relacionados, como intermediários valiosos na produção e síntese de fármacos,¹²⁵ uma vez que estes compostos não são tóxicos e podem apresentar atividade como conservantes.¹²⁶ Os dados cristalográficos se encontram na Tabela 4.

4.2.1 Análise conformacional

A formação do sal 3TCH-pNO₂B.H₂O acontece pela protonação do nitrogênio imínico N3 do fármaco 3TC por parte do grupo carboxílico do ácido p-NO₂-Benzoico. Este coformador apresenta um considerável caráter ácido (pK_a=3,43), o qual quando comparado ao valor de pK_a da base (ácido conjugado) para o fármaco 3TC (pK_a=4,3) e levando em consideração a teoria do *continuo sal-cocristal*, o valor absoluto da diferença dos pK_a's ($\Delta pK_a = (pK_{a(ácido)} - pK_{a(base)}) = 0,87$), encontra-se dentro da faixa do contínuo. O que a priori não concluiria a formação de um sal, segundo os lineamentos desta abordagem baseada em dados empíricos. Desta maneira os argumentos que levaram à definição de um sal estão fundamentados na observação do mapa de Fourier da densidade eletrônica, assim como nas mudanças dos parâmetros estruturais (comprimentos e ângulos de ligações químicas) tanto das unidades 3TC (fragmentos imídicos dos anéis *cyt*) quanto no coformador (grupo carboxílico).

A formação do sal é devida à associação de um par iônico que interage mediante a conformação do sinton supramolecular I, –COO•••NCN, o qual foi observado também na estrutura do sal 3TCH-succ e classificado como um anel do tipo $R_2^2(8)$ (veja Figura 28 e Figura 33). Este sinton é produto do processo de reação ácido-base, e como resultado há a geração de cargas entorno do fragmento imínico do anel *cyt* da molécula 3TC e do grupo carboxílico na molécula p-NO₂-Benzoico, formando nesta última a espécie química ressonante carboxilato (–COO[–]). Para isto é necessário avaliar o comportamento das ligações químicas C–O do fragmento carboxílico e sua respectiva variação. A Tabela 6 apresenta os valores destes parâmetros geométricos, assim como também das ligações que conformam a região imínica da base:

Tabela 6 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton supramolecular –COO•••NCN.

Parâmetros (Å)	3TCH-pNO ₂ B
C7N–O1N	1,267
C7N–O2N	1,256
ΔD_{C-O}	0,011
C4–N3	1,359
C4–N4	1,309
ΔD_{C-N}	0,050

Fonte: Elaborada pelo autor.

Assim a informação do valor $\Delta DC-O$ corrobora a formação do sal, uma vez que o valor da variação é menor a 0,03 Å, que é o esperado para estruturas salinas derivados de ácidos carboxílicos.¹²⁷ Esta pequena variação demonstra simetria nas ligações químicas C–O carboxílicas, o que está relacionado com o fenômeno de ressonância esperado no grupo carboxilato. Desta maneira, junto com o observado nos modelos refinados das densidades eletrônicas é comprovada a formação de um sal.

Figura 33 – Representação do sinton supramolecular I. Fragmento do sal derivado do ácido p-NO₂-Benzoico.
Fonte: Elaborada pelo autor.

No que respeita à conformação nucleosídea da molécula 3TC, esta apresenta algumas características particulares entre as formas sólidas relatadas até o momento. Inicialmente estas unidades possuem uma orientação *anti* entre as ligações C2=O2 do anel *cyt* e C1'–O1' do anel *oxa-S*.

Por outro lado, o anel *oxa-S* apresenta uma conformação do tipo *twist* entorno da ligação C1'–O1' com relação ao plano observado nos átomos C2'–S3'–C4', a diferença das outras formas sólidas, discutidas até o momento, nas quais as conformações recorrentes são de envelope do tipo C2' ou C3' *endo* ou *exo*. Este aspecto enquanto a conformação *twist* do anel *oxa-S* é uma característica pouco usual para as conformações reportadas da 3TC, sendo o primeiro caso observado nos resultados obtidos nesta pesquisa.

Por último, a conformação do braço hidroximetilênico, –C5'H₂–O5'H, apresenta uma orientação equatorial-*anti* com relação ao plano médio dos átomos do anel *oxa-S*, e *anti* entre as posições dos átomos de oxigênio hidroxílico O5' e de enxofre intracíclico S3'. Assim, o átomo O5' se encontra *syn*-orientado à posição do átomo de oxigênio intracíclico O1' do anel *oxa-S*.

Este aspecto conformacional também não é muito usual, uma vez que as conformações mais recorrentes para os agrupamentos $-C5'H_2-O5'H$ são axiais ou equatoriais-*syn* com respeito ao átomo $S3'$. Todos estes aspectos conformacionais estão representados na Figura 34.

Figura 34 - Conformação molecular da unidade 3TC no sal 3TCH-pNO₂B.
Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2.1 Análise supramolecular

O empacotamento cristalino do sal hidratado 3TCH-pNO₂ está governado principalmente por uma rede complexa de ligações de hidrogênio do tipo $N-H\cdots O$ e $O-H\cdots O$ (Figura 35). Como anteriormente mencionado, o sinton supramolecular I é responsável pela união do par iônico, e está conformado por uma ligação de hidrogênio assistida por carga do tipo $N3^+-H\cdots O2N^-$ e pela ligação $N4-H\cdots O1N$ (Figura 33).

Figura 35 - Padrão de interações intermoleculares clássicas no sal 3TCH-pNO₂B.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Já os pares iônicos ($3TCH^+$)(ac. pNO_2B^-) são relacionados a outros pares iônicos mediante a ligação de hidrogênio $N4-H\cdots O1N$, que acontece entre os grupos amino e um dos átomos de oxigênio carboxílicos das moléculas de ac. pNO_2 -B, permitindo a acomodação destes pares ao longo da direção do eixo cristalográfico b . Desta maneira, configuram-se cadeias de pares iônicos que vão crescendo na direção do eixo helicoidal 2_1 . Estas cadeias podem ser consideradas como colunas moleculares de pares iônicos construídas com simetria helicoidal.

O acoplamento das colunas helicoidais é realizado sobre o plano (0 1 0) graças à interação entre as moléculas $3TCH^+$ e de água que agem como doadoras e acceptoras de ligações de hidrogênio com os grupos hidroxilas $-O5'H$ (interações $O1W-H\cdots O5'$ e $O5'-H\cdots O1W$) e carbonilas $C2=O2$ (interações $O1W-H\cdots O2$) das unidades $3TCH^+$. Assim, as moléculas de água são posicionadas de tal maneira que há a formação de camadas moleculares sobre os planos (0 2 0) estabilizando a associação entre as colunas de pares iônicos. Conformando-se, portanto, um arranjo cristalino tridimensional definido por simetria helicoidal mediante uma rede de fortes ligações de hidrogênio do tipo $O-H\cdots O$ (veja Figura 36).

Entretanto, interações não clássicas e de longo alcance contribuem à estabilização do arranjo cristalino. Assim, interações do tipo $C-H\cdots O$ entre os fragmentos *cyt* das moléculas $3TCH^+$ e os grupos NO_2 das moléculas de coformador, também ajudam no acoplamento das colunas moleculares. Já interações do tipo $\pi\cdots\pi$ entre os anéis aromáticos das moléculas ac. pNO_2 B e os anéis *cyt* das moléculas $3TCH^+$ reforçam o empacotamento ao longo da direção cristalográfica a (Figura 37).

Figura 36 - Empacotamento cristalino na direção do eixo cristalino b do sal 3TCH-pNO₂B. Em destaque as colunas moleculares helicoidais.

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 37 - Projeção no eixo cristalino a do empacotamento cristalino do sal 3TCH-pNO₂B.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5 DAS FORMAS SÓLIDAS DERIVADAS DE OUTROS COMPOSTOS ORGÂNICOS (COCRISTAIS)

5.1 Estruturas dos cocristais de (lamivudina)•(ácido 4-Fluoro-Benzoico), 3TC-pFB, e (lamivudina)•(ácido 4-Iodo-Benzoico), 3TC-pIB.

Figura 38 - Desenhos tipo ORTEP dos cocristais: (a) 3TC-pFB e (b) 3TC-pIB com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os cocristais dos ácidos carboxílicos p-Fluoro-Benzoico e p-Iodo-Benzoico com o fármaco lamivudina (3TC) surgem como produto da reação estequiométrica com estes coformadores. Estes ácidos são derivados do ácido benzoico, com átomos halogêneos como substituinte nas posições *para* dos anéis aromáticos. Por serem coformadores derivados do ácido benzoico, são substâncias consideradas não tóxicas as quais são amplamente estudadas em processos biológicos.¹²⁸

A configuração absoluta da estrutura em torno dos centros quirais C1' e C4' é *S* e *R*, respectivamente (parâmetros de Flack listado na Tabela 7). O cocrystal de lamivudina com o ácido p-Fluoro Benzoico (3TC-pFB) cristaliza no grupo espacial não centrossimétrico monoclinico $P2_1$, com uma molécula de fármaco e de coformador por unidade assimétrica, tanto a temperatura ambiente quanto a 100 K. Não se observando mudanças significativas nas dimensões da cela cristalina. Já a estrutura do cocrystal derivado do ácido 4-Iodo-Benzoico (3TC-pIB) apresentou uma menor simetria, cristalizando no grupo não centrossimétrico triclinico $P1$, com unicamente uma unidade assimétrica por cela cristalina, contendo uma molécula de fármaco e de coformador, a temperatura ambiente e 100 K, respectivamente. Os detalhes específicos das estruturas cristalinas e dos refinamentos estruturais estão sumarizados na Tabela 7.

Tabela 7 – Dados cristalográficos das formas sólidas derivadas de compostos orgânicos (cocristais).

Identificação do cristal		3TC-pFB		3TC-pIB		3TC-cinna		3TCH-pic		
Fórmula molecular		(C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S)C ₇ FH ₅ O ₂		(C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S)C ₇ IH ₅ O ₂		(C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S)C ₉ H ₈ O ₂		(C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₃ S)C ₆ H ₂ N ₃ O ₇		
Massa formula mínima (g/mol)		368,38		477,27		377,41		456,36		
Dimensões do cristal (mm ³)		0,21 x 0,16 x 0,09		0,51 x 0,41 x 0,08		0,23 x 0,20 x 0,08		0,65 x 0,07 x 0,05		
Sistema cristalino		Monoclínico		Triclínico		Monoclínico		Ortorrômico		
Grupo espacial		P2 ₁		P1		P2 ₁		P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Unidade assimétrica Z/Z'		2		1		2		4*2		
Comprimento de onda, Å		0,71073		0,71073		0,71073		0,71073		
Temperatura [K]		100,0(2)	298(2)	100,0(2)	298(2)	100,0	293,0	100,0	293,0	
Dimensões da		a (Å)=	6,7382(1)	6,8551(6)	5,4262(2)	5,4874(2)	6,9533(1)	6,9709(2)	5,2830(0)	5,4050(2)
Cela unitária		b (Å)=	16,5918(3)	16,6483(11)	6,8534(2)	6,8666(2)	6,9997(1)	7,1447(2)	14,1230(0)	14,2320(4)
		c (Å)=	7,3484(2)	7,4367(3)	12,1145(4)	12,3035(4)	17,4607(3)	17,5512(6)	23,4410(10)	23,5300(10)
		α (°)=	90	90	80,077(1)	79,814(1)	90	90	90	90
		β (°)=	98,836(1)	100,665(5)	86,958(1)	87,871(1)	90,6250(10)	90,6010(10)	90	90
		γ (°)=	90	90	73,719(2)	73,896(2)	90	90	90	90
Volume da cela [Å ³]			811,79(3)	834,06(10)	425,97(2)	438,35(3)	849,78(2)	874,09(5)	1748,85(7)	1810,02(8)
Densidade calculada (mg/cm ³)			1,507	1,471	1,860	1,808	1,475	1,434	1,733	1,686
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)			0,243	0,237	2,034	1,977	0,226	0,220	0,261	0,253
Intervalo de θ (°)			3,059 -27,097	3,024 - 26,360	3,318 - 26,354	3,135 - 26,381	3,135 - 26,391	2,922 - 26,019	3,013 - 26,354	2,965 - 25,343
Intervalo dos índices		<i>h</i>	-8 a 8	-8 a 8	-6 a 6	-6 a 6	-8 a 8	-8 a 8	-6 a 6	-6 a 6
		<i>k</i>	-21 a 21	-20 a 20	-8 a 8	-8 a 8	-8 a 8	-8 a 8	-17 a 17	-16 a 16
		<i>l</i>	-9 a 9	-9 a 9	-15 a 15	-15 a 15	-21 a 21	-21 a 21	-28 a 29	-27 a 28
Reflexões coletadas			14514	15031	11219	8598	15309	18697	3602	3267
Reflexões independentes			3544	3387	3314	3329	3458	1871	2096	2387
Índice de simetria (R _{int})			0,036	0,045	0,071	0,069	0,0551	0,038	0,027	0,0435
Completeza para θ _{máx} (%)			99,4	99,6	99,6	99,5	99,5	99,7	99,6	98,7
<i>F</i> ₀₀₀			384	384	236	236	396	396	936	948
Parâmetro refinados			228	228	228	228	236	236	289	290
Qualidade de ajuste sobre F ²			1,091	1,098	1,116	1,155	1,056	1,063	1,010	1,028
Índices residuais para I>2σ(<i>I</i>)			<i>R</i> ₁ = 0,0420 <i>wR</i> ₂ = 0,0931	<i>R</i> ₁ = 0,0427 <i>wR</i> ₂ = 0,0976	<i>R</i> ₁ = 0,0146 <i>wR</i> ₂ = 0,0380	<i>R</i> ₁ = 0,0318 <i>wR</i> ₂ = 0,0702	<i>R</i> ₁ = 0,0300 <i>wR</i> ₂ = 0,0717	<i>R</i> ₁ = 0,0357 <i>wR</i> ₂ = 0,0870	<i>R</i> ₁ = 0,0335 <i>wR</i> ₂ = 0,0706	<i>R</i> ₁ = 0,0493 <i>wR</i> ₂ = 0,1209
Índices residuais para todos os Dados			<i>R</i> ₁ =0,0493 <i>wR</i> ₂ =0,0979	<i>R</i> ₁ =0,0512 <i>wR</i> ₂ =0,1039	<i>R</i> ₁ = 0,0150 <i>wR</i> ₂ = 0,0390	<i>R</i> ₁ = 0,0343 <i>wR</i> ₂ = 0,0722	<i>R</i> ₁ =0,0319 <i>wR</i> ₂ =0,0732	<i>R</i> ₁ =0,0411 <i>wR</i> ₂ =0,0914	<i>R</i> ₁ =0,0457 <i>wR</i> ₂ =0,0736	<i>R</i> ₁ =0,0798 <i>wR</i> ₂ =0,1403
Δρ _{máx} / Δρ _{mín} (e/Å ³)			0,249/-0,337	0,176/-0,313	0,263/-0,570	0,272/-0,644	0,185/-0,201	0,172/-0,272	0,270/-0,211	0,498/-0,270
<i>Estrutura Absoluta</i>		Parâmetro de Flack	-0,05(4)	0,00(4)	-0,001(7)	-0,009(10)	-0,03 (3)	0,00(10)	-0,036(45)	-0,021(2)

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.1.1 Análise conformacional.

Os cocristais de (lamivudina)•(ac. *p*-Fluoro-benzoico) e (lamivudina)•(ac. *p*-Iodo-benzoico) são formados principalmente como resultado da interação entre os grupos carboxílicos dos ácidos *p*-X (halogêneos)-Benzoico, com os átomos de nitrogênio imídicos do anel *cyt* da lamivudina. A principal interação destas espécies químicas está baseada inicialmente pelo *sínton* supramolecular II do tipo $\text{--COO}\cdots\text{NCN}$, conformado pelas ligações de hidrogênio $\text{O--H}\cdots\text{N}$ e $\text{N--H}\cdots\text{O}$, e caracterizado pela teoria de grafos como um anel $R_2^2(8)$, como observado na Figura 39.

Entretanto, a formação dos cocristais se deve à força pela qual as espécies químicas (fármaco e coformador) conseguem interagir. Dita força pode ser associada igualmente com a teoria empírica do *continuo sal-cocrystal*, ΔpK_a .⁸ Nesse contexto teoria prevê a formação de cocristais, uma vez que considerando os valores de pK_a da lamivudina, agindo como base ($\text{pK}_a=4,3$; ácido conjugado) e dos ácidos carboxílicos 4-Fluoro-Benzoico ($\text{pK}_a=4,15$) e 4-Iodo-Benzoico ($\text{pK}_a=4,00$), as correspondentes variações de pK_a , ΔpK_a , são menores ao valor de corte de 3,0 unidades. Assim, para os cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB, os valores de ΔpK_a são 0,15 e 0,30 unidades, respectivamente. Portanto, de acordo a esta teoria os valores de ΔpK_a favorecem a formação de cocristais ao invés de sais para estas formas sólidas.

Figura 39 – Representação do *sínton* supramolecular II observado nas estruturas dos cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Com respeito ao *sínton* supramolecular II (Figura 39), os parâmetros geométricos das ligações químicas C–O dos grupos carboxílicos (dos coformadores), assim como das ligações

químicas C–N da região imídica do anel *cyt* (das moléculas 3TC), fornecem informações estruturais importantes que comprovam a formação de cocristais.

Inicialmente a análise das variações nos comprimentos das ligações C–O nas moléculas dos ácidos carboxílicos, definidas pelo parâmetro ΔD_{C-O} , dão informação da natureza química com a qual os agrupamentos carboxílicos interagem com as moléculas 3TC. Nesta análise se a variação entre as ligações é pequena ($\Delta D_{C-O} < 0,03 \text{ \AA}$), a tendência é a formação de um sal, como produto da desprotonação do ácido e formação do íon carboxilato (como observado no sal 3TCH-pNO₂B). De outra forma, se a diferença, ΔD_{C-O} , é próxima ou maior a $0,08 \text{ \AA}$, um cocrystal será preferencialmente formado.^{9,127} Para os cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB, os parâmetros geométricos dos comprimentos das ligações C–O das moléculas dos ácidos 4-X-Benzoico, e das ligações C–N do fragmento imídico nas moléculas 3TC, junto com suas respectivas variações estão listadas na seguinte tabela:

Tabela 8 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton supramolecular I.

Parâmetros (Å)	3TC-pFB		3TC-pIB	
Temperaturas	100K	293K	100K	293K
C7–O1	1,310	1,301	1,311	1,308
C7–O2	1,232	1,227	1,234	1,216
ΔD_{C-O}	0,078	0,074	0,077	0,092
C4–N3	1,346	1,339	1,344	1,347
C4–N4	1,325	1,325	1,329	1,330
ΔD_{C-N}	0,021	0,014	0,015	0,017

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dos parâmetros ΔD_{C-O} da Tabela 8 é possível observar uma assimetria entre as ligações C–O dos grupos carboxílicos, sugerindo que as estruturas são de fato cocristais. Uma vez que não há transferência de prótons ou formação de cargas entorno destes grupos (fenômeno de ressonância do grupo carboxilato), como acontece nas formas sólidas salinas relatadas no capítulo anterior.

Com respeito à conformação nucleosídea das moléculas 3TC em ambas as estruturas há uma orientação *anti* entre as ligações C2=O2 dos anéis *cyt* e C1'–O1' dos anéis *oxa-S*. Ao mesmo tempo os fragmentos *oxa-S* apresentam conformação de envelope, C3'-*endo*, com a substituição isotérica dos átomos de enxofre S3' no ponto de inflexão deslocados a $0,7709(10) \text{ \AA}$ e $0,8099(25)$

Å do plano formado pelos átomos C2', C1', O1' e C4' (com desvios quadrático médio de 0,0327 Å e 0,0339 Å) para os cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB, respectivamente, e *syn*-orientados à direção dos grupos *cyt*. Como observado em casos anteriores, a orientação do braço C5'H₂-O5'H é passível de rotação em torno da ligação sigma C4'-C5' e depende do padrão de interações intermoleculares envolvidas no arranjo cristalino. Desta maneira, observa-se na estrutura do cocrystal 3TC-pFB que, o grupo -C5'H₂-O5'H possui orientação equatorial com relação ao plano formado pelo anel *oxa-S*, estando *syn*-orientado à posição do átomo S3'. Entretanto, no cocrystal 3TC-pIB a orientação do grupo C5'H₂-O5'H é axial com relação ao plano do anel *oxa-S*, *syn*-orientado à direção do anel *cyt*, de tal forma que a ligação C5'-O5' aponta na mesma direção do vetor da ligação N1-C1' que une os anéis *cyt* e *oxa-S*.

Esta diferença nas conformações dos braços C5'H₂-O5'H é uma peça chave que define, entre outros aspectos, a não isoestruturalidade entre estas formas sólidas. Apesar de serem formadas de derivados homólogos do ácido 4-X-Benzoico. Na Figura 40 estão sumarizadas as principais características estruturais das conformações moleculares das moléculas 3TC para ambas formas sólidas.

Figura 40 - Estrutura conformacional das unidades moleculares 3TC do cocrystal (a) 3TC-pFB e (b) 3TC-pIB.
Fonte: Elaborada pelo autor.

5.1.2 Análise supramolecular

5.1.2.1 Cocrystal 3TC-pFB

O empacotamento cristalino desta estrutura está definido por um padrão de interações intermoleculares do tipo $N-H\cdots O$ e $O-H\cdots O$, que ligam as moléculas 3TC distribuídas nos arranjos helicoidais, associados pela simetria do grupo espacial $P2_1$. Neste empacotamento, os grupos aminos ($N4H_2$) dos fragmentos *cyt* agem como doadores de ligações de hidrogênio, tanto para os fragmentos dos ácidos carboxílicos, quanto para os átomos de oxigênio dos grupos hidroxilas ($-O5'H$) das moléculas 3TC contínuas. Entretanto, os grupos $-O5'H$ agem simultaneamente como doares de ligações de hidrogênio para os átomos de oxigênio dos grupos carbonilos ($C2=O2$) dos anéis *cyt* (ver Figura 41). Desta maneira são configurados conjuntos de planos moleculares com direção $(-1\ 0\ 1)$ conformados pelos pares $(3TC)\cdots(ac. p-F-Benzoico)$. O arranjo tridimensional acontece uma vez que estes planos moleculares são empilhados, devido a participação de interações intermoleculares não clássicas ou fracas do tipo $C-H\cdots O$, interações $\pi\cdots\pi$, $S\cdots\pi$ e inclusive $C-H\cdots F$, entre outras.

Figura 41 - Padrão de interações intermoleculares clássicas do cocrystal 3TC-pFB.
Fonte: Elaborada pelo autor.

5.1.2.2 Cocrystal 3TC-pIB

O padrão de interações intermoleculares apresenta ligações de hidrogênio do tipo O–H•••O, entre os grupos –OH e os átomos de oxigênio dos agrupamentos carbonílicos C=O dos anéis *cyt* de moléculas 3TC distribuídas por uma operação de simetria translacional. Isto forma cadeias unidimensionais de pares (3TC)•(ac. 4-I-Benzoico) que crescem ao longo do plano (1 1 0) reforçadas por interações fracas do tipo C–H•••O (ver Figura 42). Estas cadeias moleculares são empilhadas ao longo da direção do eixo cristalográfico *a*, mediante interações entre os átomos de oxigênio intracíclicos O1' dos anéis *oxa-S* e as densidades eletrônicas π dos anéis *cyt*. O resultado geral do acoplamento destas cadeias é a formação de camadas moleculares de 3TC sobre os planos moleculares (0 0 2) alternados por camadas moleculares do coformador sobre o plano (0 0 1). Forças de dispersão e contatos hidrofóbicos, principalmente sobre os átomos de iodo localizados nas posições *para* dos anéis benzoicos, contribuem na estabilização do empilhamento. A diferença do empacotamento cristalino da estrutura 3TC-pFB, na estrutura 3TC-pIB os agrupamentos amino (NH_2) não participam como doadores de ligações de hidrogênio, com exceção da formação do sinton supramolecular II (Figura 39).

Figura 42 - Padrão das principais interações intermoleculares do cocrystal 3TC-pIB.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Importantes diferenças no comportamento supramolecular e, portanto, nos empacotamentos cristalinos dos cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB são evidentes. A substituição de um átomo altamente eletronegativo como flúor nas moléculas do coformador, por um átomo fortemente polarizável e de maior tamanho do raio de van der Waals como o iodo, produz uma considerável modificação na estrutura cristalina destas formas sólidas, como por exemplo, uma

diminuição na simetria cristalina. No cocrystal 3TC-pIB, a inclusão dos átomos de iodo produz um efeito espaçador que provoca um deslocamento das camadas, levando a uma alternância entre camadas de moléculas 3TC e de moléculas do ac. p-I-benzoico, o que resulta num empacotamento cristalino menos coeso. Já na estrutura 3TC-pFB não se observa alternância entre camadas moleculares, pelo contrário é visto formação de camadas mistas, compostas por pares (3TC)•(ac. p-F-Benzoico) na direção (0 1 0) e justapostas em função da simetria helicoidal (veja Figura 43). Este empacotamento apresenta uma maior coesão entre as moléculas, e demonstra um efeito de atração devido à presença dos átomos de flúor nas posições *para* dos anéis benzoicos.

Figura 43 - Empacotamento cristalino do cocrystal (a) 3TC-pFB e (b) 3TC-pIB, na projeção do eixo cristalográfico *a*. Em destaque formação das camadas moleculares.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.2 Estrutura do cocrystal de (lamivudina)•(ácido cinâmico), 3TC-cina.

Figura 44 - Modelo ORTEP do 3TC-cina. Os elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a temperatura ambiente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O cocrystal de (lamivudina)•(ácido cinâmico), 3TC-cina, é produto da mistura equimolar entre o ácido *trans*-cinâmico e o fármaco 3TC. O ácido cinâmico (ac.cina) é uma biomolécula bastante ativa, que tem aplicações na indústria dos alimentos (sabores artificiais), cosméticos, como agente antifúngico¹²⁹ e inclusive têm-se realizados estudos sobre propriedades antitumorais.¹³⁰ Neste caso em particular o interesse consiste em avaliar a habilidade de fornecer novos síntons supramoleculares, sendo este coformador um ácido orgânico, derivado dos ácidos carboxílicos aromáticos e formar, portanto, um aduto molecular junto a uma molécula de características básicas como a 3TC.

Como resultado houve a formação de um aduto molecular. Um cocrystal, no qual não há a formação de cargas, uma vez que não houve a transição do próton desde o grupo carboxílico para o nitrogênio básico N3 do fragmento *cyt*.

Este cocrystal cristaliza no grupo espacial monoclinico $P2_1$, com uma molécula do fármaco 3TC e uma molécula de ácido cinâmico por unidade assimétrica ($Z=2$). Medidas de difração de raios X a temperatura ambiente e a baixa temperatura (100,0(2)K) foram realizadas, mostrando em ambas as medidas similaridade nos parâmetros de cela. Entretanto foi determinada a configuração absoluta da estrutura em torno dos centros quirais C1' e C4' como *S* e *R* (Parâmetro de Flack). Todos os dados cristalográficos assim como os correspondentes à resolução e refinamento da estrutura estão sumarizados na Tabela 7.

5.2.1 Análise conformacional

O cocristal 3TC-cina foi planejado com base à modulação do sinton supramolecular II (Figura 39) já reportado para compostos cristalinos derivados do fármaco 3TC. Especificamente é o caso cocristal de (lamivudina)•(ácido pimélico), o único cocristal derivado de um ácido carboxílico com estrutura cristalina reportada na literatura.¹³¹ Este planejamento está sujeito às considerações dos valores de pK_a entre o coformador (ácido cinâmico, $pK_a=4,44$) e o fármaco 3TC ($pK_a=4,3$). Levando em conta estes valores, pela relação do *continuo sal-cocristal*, o ΔpK_a daria uma diferença de 0,14 unidades, desta maneira era de se esperar que houvesse a formação de um cocristal ao invés de um sal,⁸ da mesma forma como foi observado nos cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB. Isto, devido à proximidade entre os valores dos pK_a dos componentes cristalinos. Assim a tendência para a formação de um cocristal para o ácido cinâmico é igualmente favorável.

Igualmente formação do cocristal 3TC-cina tem sido avaliada em função do comportamento dos parâmetros estruturais, correspondentes ao grupo carboxílico do ácido cinâmico. Desta maneira se avaliou o parâmetro ΔD_{C-O} associado aos comprimentos das ligações C–O do ácido carboxílico, da mesma forma como se realizou nas estruturas das formas 3TC-pFB e 3TC-pIB. Nesse quesito foram comparadas as distâncias das ligações químicas C9C–O1C e C9C–O2C, tanto a temperatura ambiente quanto a baixa temperatura (100 K). A temperatura ambiente a ligação C9C–O1C apresenta uma distância de 1,293(3) Å e a ligação C9C–O2C uma distância de 1,232(4) Å, a variação destas distancias é $\Delta D_{C-O} = 0,061$ Å. Entretanto, a estrutura medida a 100 K apresentou valores de distância de 1,298(3) Å e 1,243(3) Å para as ligações C9C–O1C e C9C–O2C, respectivamente; a variação neste caso é $\Delta D_{C-O} = 0,055$ Å. Em ambos os casos as variações de ΔD_{C-O} indicam uma notória assimetria entre as ligações do grupo carboxílico, um comportamento característico de moléculas de ácidos carboxílicos neutros. Desta maneira a análise da variação ΔD_{C-O} junto com o valor de ΔpK_a aportam fortes indícios para a determinação da formação de um cocristal para a forma 3TC-cina.

No que se refere à conformação nucleosídea da 3TC, foi observado um comportamento recorrente para as diversas formas sólidas derivadas deste fármaco. Onde as moléculas apresentam uma orientação *anti* entre as ligações C2=O2 do anel *cyt* e C1'-O1' do anel *oxa-S*. Ao mesmo tempo o fragmento *oxa-S* apresenta uma conformação de envelope, *C3'-endo*, com a substituição isotérica do átomo de enxofre S3' no ponto de inflexão deslocado a 0,7877(6) Å do plano formado pelos átomos C2', C1', O1' e C4' (com desvio quadrático médio de 0,0370 Å) e

syn-orientado à direção do grupo *cyt*. Entretanto os grupos $-C5'H_2-O5'H$, possuem orientação axial com relação ao plano formado pelo anel *oxa-S* e, portanto, *syn*-orientados à direção do anel *cyt*. Desta maneira a ligação $C5'-O5'$ aponta na mesma direção do vetor da ligação $N1-C1'$ que une os anéis *cyt* e *oxa-S*. Por último, é importante ressaltar a conformação *trans* da molécula de ácido cinâmico em torno da ligação dupla $C7C=C8C$, a qual apresenta uma distância de 1,326(3) Å. A conformação *trans* deste coformador está definida pelo ângulo de torção $\phi(C1C-C7C-C8C-C9C)$ com um valor de $-172,3(2)^\circ$.

5.2.2 Análise supramolecular.

O empacotamento cristalino do cocrystal 3TC-cina apresenta um padrão característico de ligações clássicas de hidrogênio principalmente do tipo $O-H\cdots O$, $N-H\cdots O$ e $O-H\cdots N$. Inicialmente, observam-se as interações responsáveis pela formação do *sínton* supramolecular II que conforma o heterodímero $(3TC)\cdots(ac. \text{ cinâmico})$. As outras interações importantes para a formação do empacotamento cristalino estão associadas aos grupos doadores, como é o caso dos agrupamentos amino e $-O5'H$, e aos agrupamentos aceptores como a carbonila $C2=O2$ do anel *cyt* e a carbonila carboxílica $C9C=O2C$ do ácido cinâmico (ver Figura 45).

Figura 45 - Padrão de ligações de hidrogênio clássicas do cocrystal 3TC-cina.
Fonte: Elaborada pelo autor.

O padrão de interações leva à formação de uma cadeia unidimensional ao longo do eixo cristalográfico *a* do tipo $C_1^1(6)^{115}$ construída pela ligação de hidrogênio forte $N4-H4\cdots O2$ (Figura

46 a). Entretanto o acoplamento de cadeias paralelas $C_1^1(6)$ é realizado mediante interações não clássicas $C4-H4C \cdots O5'$, entre o carbono da posição *para* das moléculas de ácido cinâmico e os átomos de oxigênio dos grupos $-O5'H$ das unidades de 3TC. O resultado do acoplamento leva à formação de uma camada molecular no plano (0 1 0) (veja Figura 46 b).

Figura 46 - (a) Cadeias unidimensionais $C_1^1(6)$ de heterodímeros (3TC)(cina). (b) Formação do plano molecular (0 1 0). (c) Empilhamento das camadas ou planos moleculares (0 1 0) (d) participação fundamental das ligações de hidrogênio $O5'-H5' \cdots O2C$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O empilhamento dos planos moleculares (010) se baseia, em primeiro lugar, nas interações clássicas $O5'-H5' \cdots O2C$, entre os grupos 5'-hidroxila das unidades de 3TC e as moléculas de ác. cinâmico deslocadas de maneira frontal na direção do eixo cristalino *b* (Figura 46 c e d). Estas interações coincidem com a direção dos eixos de simetria 2_1 , e o resultado é o empilhamento de camadas (0 1 0) relacionadas por simetria helicoidal. O empilhamento mostra também a presença de interações $\pi \cdots \pi$ que reforçam e estabilizam o acoplamento das camadas, principalmente entre os anéis aromáticos das moléculas de ácido cinâmico (separação de centroides $Cg \cdots Cg = 4,3034(15)$ Å). Entretanto, uma visão estereográfica do empacotamento cristalino ao longo do eixo cristalino *a*, permite ver o empilhamento das camadas moleculares

justapostas por simetria helicoidal e com uma separação entre elas de 3,835 Å (parte superior da Figura 47).

Por último, o resultado físico da disposição das moléculas que compõe este cocrystal é a formação de colunas alternadas, arranjadas paralelamente, de unidades de 3TC e de ácido cinâmico ao longo dos planos (0 1 0), desta maneira surgem regiões altamente hidrofílicas pelo acomodamento preferencial de agrupamentos químicos de alta polaridade, como é o caso das moléculas de 3TC, e regiões altamente hidrofóbicas produto do empilhamento de fragmentos aromáticos, principalmente das moléculas do ácido cinâmico (parte inferior da Figura 47).

Figura 47 - Separação dos planos moleculares empilhados na direção do eixo *b* (superior). Visão estereográfica do empacotamento cristalino do cocrystal 3TC-cina (inferior). Formação de regiões hidrofílicas e hidrofóbicas como resultado da formação de colunas de moléculas de 3TC e de ac. cinâmico.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.3 Análise comparativa do Sínton supramolecular $-\text{COO}\cdots\text{NCN}$, relações estruturais dos cocristais derivados de ácidos carboxílicos.

Uma análise comparativa das distâncias C–N envolvendo o nitrogênio imídico do anel *cyt* das moléculas 3TC, para as formas sólidas 3TC-pFB, 3TC-pIB e 3TC-cina, especificamente as ligações C2–N3 e C4–N3 permitiu calcular os parâmetros $\Delta D_{\text{C-N}}$ das moléculas 3TC, e correlacionar os mesmos com os parâmetros $\Delta D_{\text{C-O}}$ dos grupos carboxílicos, os quais foram calculados nas análises conformacionais destas formas sólidas. Estas variações foram comparadas com as variações calculadas para estruturas derivadas da molécula 3TC com ácidos carboxílicos (as quais são reportadas na base de dados CSD), e que apresentam a formação de heterodímeros relacionados pelos *síntons* supramoleculares I e II ($-\text{COO}\cdots\text{NCN}$, veja também e Figura 33 e Figura 39). O gráfico de dispersão $\Delta D_{\text{C-N}} / \Delta D_{\text{C-O}}$ permite diferenciar claramente o comportamento de sais *versus* cocristais mediante a correlação dos parâmetros geométricos das ligações C–N e C–O.

No entanto, dos resultados vistos na base de dados CSD (um total de 12 descobertas), há unicamente o reporte de uma estrutura para um cocrystal entre ácidos carboxílicos e moléculas de 3TC, o restante corresponde a compostos salinos. Cabe anotar que além dos resultados encontrados na base de dados e dos cocristais aqui relatados, também são incluídos os parâmetros das estruturas dos sais 3TCH-pNO₂B e 3TC-succ.H₂O. A inclusão destas estruturas é devido a que estas modificações são derivadas de uma molécula de 3TC com um ácido carboxílico (ácidos p-nitrobenzoico e succínico) e apresentam a formação do sínton supramolecular do tipo $-\text{COO}\cdots\text{NCN}$.

Desta maneira o gráfico contém 21 estruturas (ver Figura 48), onde cada ponto do gráfico corresponde a um dímero (3TC)•(ácido). A grande maioria dos pontos corresponde a estruturas de sais, e somente sete pontos do gráfico estariam relacionados com estruturas de cocristais. Os sete pontos referentes aos cocristais, diferenciam-se consideravelmente da dispersão dos pontos restantes, no caso sais, e dispersados relativamente próximos em uma área do gráfico. Portanto, os pontos dos cocristais se encontram proximamente dispersados em uma região comum de maiores valores de $\Delta D_{\text{C-O}}$ como era de se esperar para grupos carboxílicos neutros.

Figura 48 - Gráfico de dispersão ou correlação para variações de distâncias de ligação C–N, ΔD_{C-N} , do fragmento imídico dos anéis de *cyt* das moléculas de 3TC, versus as variações das distâncias de ligação C–O dos fragmentos carboxílicos, ΔD_{C-O} . No círculo é ressaltada a dispersão particular dos pontos que correspondem para estruturas dos cocristais. São colocados os códigos CCDC para representar as estruturas achadas nas buscas da base de dados.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.4 Estrutura do picrato anidro de lamivudina 3TCH-pic.

O 3TCH-pic corresponde a um sal anidro do ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol) um composto orgânico da família dos fenóis com um forte caráter ácido, isto devido a desativação dos grupos nitros NO_2 no anel aromático, o que confere na função hidroxila a propriedade de agir como um ácido. O ácido pícrico ($\text{C}_6\text{H}_2-(\text{NO}_2)_3\text{-OH}$) é um coformador bastante estudado na engenharia de cristais, pela sua habilidade de formar com certa facilidade adutos cristalinos, especificamente com bases nitrogenadas. Dado seu forte caráter ácido e a disposição dos grupos nitro na sua estrutura, torna este composto um bom sistema dador-aceptor de ligações de hidrogênio.¹³²

Figura 49 - Modelo ORTEP do 3TCH-pic com elipsoides de vibração com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio com raio arbitrário, a baixa temperatura (100K).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Entretanto, alguns usos farmacêuticos do ácido pícrico têm sido reportados na preparação de formulações médicas, especificamente no tratamento contra malária, triquinoses, herpes, varíola e antissépticos. Assim como no tratamento dérmico de queimaduras e em histologia como agente fixativo.^{133, 134}

Apresentaram-se cristais em forma de primas finos de cor amarela. Este sal cristaliza no grupo espacial ortorrômbico não-centrossimétrico $P2_12_12_1$, com uma molécula de lamivudina protonada ($3TCH^+$) e uma molécula de picrato (pic^-) na unidade assimétrica (veja a Figura 49). Os parâmetros da cela e outros detalhes sobre o refinamento estrutural e dos dados cristalográficos encontram-se sumarizados na Tabela 7. Foram realizadas medidas de difração de raios X a temperatura ambiente e baixa temperatura (100,0(2)K). Parâmetros de cela similares foram observados a ambas as temperaturas. Também foi possível estimar a configuração absoluta da estrutura em torno dos centros quirais C1' e C4' como *S* e *R*, respectivamente, (ver Figura 49 e Tabela 7).

5.4.1 Análise conformacional

A formação do sal 3TCH-pic ocorre também pela protonação do nitrogênio imínico N3 do anel *cyt*. O processo de protonação se deve neste caso pelo hidrogênio fenólico proveniente do

grupo hidroxila presente no ácido pícrico (cocrystalizante). O ácido pícrico é uma espécie orgânica fortemente ácida ($pK_a=0,38$), desta forma considerando a abordagem empírica do *continuo sal-cocrystal*,¹² é de se esperar a formação de um sal uma vez que o valor do ΔpK_a ($pK_{a(ácido)}-pK_{a(base)}$) respeito ao fármaco 3TC ($pK_a=4,3$) é maior a 3 unidades respectivamente ($\Delta pK_a= 3,92$). Todas as análises estruturais deste estudo serão baseadas na estrutura cristalina medida a 100,0 K, devido à melhor qualidade dos dados e do refinamento.

Figura 50 - Sínton supramolecular formado pelo fragmento do ácido pícrico e a anel *cyt* da 3TCH. Representação (esquerda) do *sínton* supramolecular de 2 centros doadores e 3-centros aceptores.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O par iônico que conforma o sal 3TCH-pic está estabilizado por um *sínton* supramolecular que é observado pela primeira vez para as formas cristalinas reportadas do fármaco 3TC até o momento. O *sínton* propriamente dito é produto da protonação do nitrogênio imínico N3 por parte do próton ácido proveniente do oxigênio fenólico O1P do ácido pícrico, entretanto, os grupos nitros q formam parte do coformador ajudam à união e estabilização deste par. Configura-se então um sistema intermolecular de 2 centros doadores (nitrogênio imínico e amínico N3 e N4) e de três centros aceptores (oxigênio fenólico O1P e oxigênios nitro O2P e O7P) de ligações de hidrogênio (veja Figura 50). Este *sínton* supramolecular de 2-doadores e 3-aceptores (2-D/3-A) é possível de ser observado no mapa de Fourier da densidade eletrônica residual a uma resolução de 0,80 Å para a estrutura do 3TCH.Pic. No mapa projetado sobre plano que intercepta os átomos do anel da *cyt* e do anel do ânion picrato, observa-se uma deformação sobre os contornos associados às densidades eletrônicas dos átomos de hidrogênio ligados aos átomos N3 e N4 do anel da *cyt* na estrutura. O que pode sugerir a presença de interações entre estes centros atômicos mediante fortes ligações de hidrogênio, as quais polarizariam as

densidades eletrônicas dos átomos H. Permitindo a formação do par iônico respectivamente (Figura 51).

Este é um sistema altamente ressonante e se espera que funcione como um sistema de ligações de hidrogênio assistidas por ressonância (LHAR) devido ao efeito de deslocalização de carga.^{1, 135} A desprotonação do ácido pícrico pode ser conferida por sua vez devido ao encurtamento da ligação C1P–O1P do grupo hidroxila do fenol (C-OH = 1,253Å, ver Tabela 9), em comparação à distância desta mesma ligação reportada para o ácido pícrico neutro (C-OH = 1,318-1,338).¹³²

Tabela 9 - Parâmetros estruturais das ligações químicas envolvidas no sinton (2-D/3A)

Ligações	Comprimento de ligação (Å)
N3-C4	1,367(4)
C4-N4	1,308(4)
C1P-O1P	1,253(4)
C2P-N1P	1,458(4)
N1P-O2P	1,228(3)
C6P-N3P	1,450(4)
N3P O7P	1,233(3)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 51 - Mapa de densidade residual do plano que contém os átomos do anel *cyt* e do ânion *pic-* (picrato), os quais estão envolvidos na formação do *sínton* supramolecular (2-D/3-A), obtido pela síntese de Fourier diferença. As linhas sólidas demonstram contornos positivos e as linhas tracejadas mostram contornos negativos. Os níveis de contorno são intervalos de 0,1 e.Å⁻³.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi avaliada a recorrência do *sínton* supramolecular 2-D/3-A (Figura 52) na base de dados CSD,⁷⁵ para estruturas formadas com fragmentos similares ao grupo imídico do anel *cyt* e o ácido pícrico. Assim foi observado que das estruturas depositadas na base de dados, as quais apresentam o ânion picrato nas unidades assimétricas, aproximadamente um 3,88% mostraram a formação do *sínton* 2-D/3-A. Isto sugere que não é comum a presença deste *sínton* supramolecular em estruturas similares de sais derivados do ácido pícrico. Isto apesar da estabilidade energética que em teoria este *sínton* poderia fornecer à estrutura cristalina, uma vez que as interações formadas nele são fortes e altamente direcionadas, como será discutido na seção supramolecular.

Figura 52 - Resultados da busca do sinton supramolecular 2-D/3-A na base de dados CSD. As estruturas similares que apresentaram a formação deste sinton estão representadas pelo correspondente código CCSD.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A unidade catiônica da lamivudina, $3TCH^+$, da 3TCH-pic apresenta uma conformação molecular recorrente na maioria dos sais deste IFA caracterizada pela orientação *anti* entre as ligações C2=O2 do anel *cyt* e C1'-O1' do anel *oxa-S*, o ângulo de torção ϕ C2-N1-C1'-O1' (ver Figura 49) confirma essa orientação. Igualmente, o agrupamento *oxa-S* apresenta uma conformação envelope do tipo *C3'-endo* onde o átomo S3' encontra-se no ponto de inflexão deslocado 0,7515(8) Å do plano formado pelos átomos C2', C1', O1' e C4' (cujo desvio quadrático médio é de 0,0403Å).

No caso do grupo hidroximetilênico C5'H₂-O5'H, a estrutura mostrou uma desordem posicional mesmo com os dados a baixa temperatura (100,0 K). O modelo de duas posições refinadas permitiu estabelecer fatores de ocupação especificamente para os grupos hidroxila - O5'H com valores de 60 e 40%, respectivamente. Localizados nas orientações axial e equatorial, com relação ao plano formado pelo anel *oxa-S*. Quando a hidroxila se encontra na orientação axial, está *syn*-orientado com relação ao anel *cyt* e, portanto, a ligação N1-C1' responsável pela união dos anéis *cyt* e *oxa-S*. Por outro lado, quando a hidroxila está na orientação equatorial, encontra-se *syn*-orientada à direção do átomo S3' do anel *oxa-S*, quando observada desde o eixo da ligação C4'-C5' do braço - C5'H₂-O5'H. Este fato demonstra mais uma vez a liberdade rotacional em torno da ligação que une o grupo hidroxila com o esqueleto do anel da ribose modificada. As hidroxilas jogam um papel importante no crescimento bi e tridimensional do empacotamento cristalino como será discutido a continuação.

5.4.2 Análise Supramolecular

A análise supramolecular apresenta ligações de hidrogênio envolvendo os N's da região imídica do anel *cyt* e os átomos de oxigênio do anion picrato. O acoplamento dos pares iônicos para a construção do empacotamento cristalino também é devido, às ligações de hidrogênio entre os nitrogênios amínicos N4 e os oxigênios das carbonilas O2 das unidades $3TCH^+$ dos pares iônicos adjacentes. Entretanto, a participação das hidroxilas que conformam os grupos -C5'H-O5'H, é fundamental para a montagem tridimensional do arranjo cristalino (Figura 53).

Figura 53 - Padrão de interações clássicas, do tipo ligação de hidrogênio, e formação de sítios supramoleculares, observados no sal 3TCH.pic.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O empacotamento cristalino é caracterizado pela formação de cadeias ligadas pela interação $N4-H4B \cdots O2$ entre as unidades catiônicas $3TCH^+$. Esta cadeia é resultado também da acomodação dos pares iônicos e pode ser descrita pela teoria de grafos¹¹⁵ como uma cadeia do tipo $C_1^1(6)$ conforme o padrão de repetição das ligações de hidrogênio $N4-H4B \cdots O2$, quem pela sua vez encontram-se ligados pelo sítio supramolecular 2-D/3-A (ver Figura 50), mediante as ligações de hidrogênio fortes $N3-H3 \cdots O1P$, $N3-H3 \cdots O7P$, $N4-H4A \cdots O1P$ e $N4-H4A \cdots O2P$. Isto ao longo do eixo cristalográfico b o qual coincide com um eixo de simetria helicoidal 2_1 (ver Figura 54 a).

Uma vez formadas as cadeias, estas se acoplam a nível bidimensional formando planos moleculares que crescem na direção (100), o acoplamento das cadeias é realizado mediante as interações $O5'-H \cdots O4P$, entre as hidroxilas orientadas na direção axial e um dos oxigênios dos grupos nitro NO_2 que pertencem aos ânions picrato. Estes planos moleculares não são perfeitamente planos, como efeito da simetria helicoidal e, portanto, vistos desde o eixo cristalográfico b , eles adotam uma conformação em ziguezague (ver Figura 54 b).

Por último o arranjo tridimensional é conseguido por causa da montagem dos planos moleculares (1 0 0) mediante as interações $O5'-H \cdots O4P$, que de novo envolvem as hidroxilas axiais das unidades 3TCH e um dos grupos nitro dos ânions picrato. Estas interações, portanto, contribuem ao empilhamento destes planos ou camadas moleculares (veja Figura 54 b). Por sua vez interações fracas do tipo $\pi \cdots \pi$ entre os anéis dos ânions picrato, pic^- , e os fragmentos dos anéis *cyt*, reforçam o empilhamento das camadas conferindo estabilidade ao sistema.

Vale a pena destacar que a desordem posicional do grupo hidroxila ($O5'B-H5'B$) aporta pela sua vez duas interações intermoleculares consideráveis do tipo $C-H\cdots O$ e $O-H\cdots S$ as quais ajudam na coesão do arranjo tridimensional, no momento do empilhamento das camadas moleculares. A recorrência destas interações é na média do 40% na rede cristalina conforme ao refinamento do sitio de ocupação para os átomos do grupo hidroxila desordenado.

Figura 54 - (a) Cadeias unidimensionais $C_1^1(6)$ de pares iônicos. (b) Planos bidimensionais gerados pelo acoplamento das cadeias de pares iônicos. Vista frontal (esquerda) e lateral (direita), destaca-se a conformação dos planos em ziguezague quando projetados na direção de (010). (c) Acoplamento dos planos em ziguezague dos pares iônicos, montagem tridimensional. Destaca-se em vermelho as interações $O5'-H5'\cdots O5P$, responsáveis pela montagem.

Fonte: Elaborada pelo autor.

6 DA ANÁLISE DE DENSIDADE DE CARGAS DE ALGUMAS FORMAS SÓLIDAS

6.1 Análise da Densidade de Carga do sal nitrato de lamivudina (3TCH-NO₃)

A análise experimental da Densidade de Carga (DC) do sal derivado da 3TC. Nitrato de lamivudina (3TCH-NO₃) foi determinada por dados de difração de raios X em monocristal em alta resolução ($\sin\theta_{\max}/\lambda_{\text{Mo}} \approx 1.2 \text{ \AA}^{-1}$), e comparada com modelos teóricos obtidos por cálculos DFT para um nível de teoria M06-X2/6-311++g(d,p). Entretanto, cálculos teóricos em condições de contorno periódicas foram realizados, com o objetivo de obter fatores de estrutura teóricos esféricos e estáticos, e desta maneira construir mediante refinamento multipolar de mínimos quadrados destes dados modelos teóricos de DC.

Inicialmente foi resolvida a estrutura molecular pelo modelo de átomos independentes (IAM). Com o objetivo de determinar a configuração das coordenadas nucleares. Existem relatos da estrutura desta forma sólida resolvida por métodos convencionais para uma resolução de $25,5^\circ$ em θ .¹¹⁴ Esta estrutura cristalizou no grupo espacial monoclinico não centrossimétrico $P2_1$, com um par iônico por unidade assimétrica. Em termo gerais, o par iônico é estabilizado pelas ligações de hidrogênio fortes $\text{N-H} \cdots \text{O}^-$, entre o íon nitrato NO_3^- e o fragmento protonado da citosina (cyt^+).

Figura 55 - Desenho tipo ORTEP do modelo de Átomos Independentes (IAM) da forma 3TCHNO₃, obtido à temperatura de 100 K. Os elipsoides são mostrados ao 50% de probabilidade e os átomos de hidrogeno com um raio arbitrário.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 10 - Dados cristalográficos de alta resolução e dos refinamentos IAM e multipolar para a forma 3TCH-NO₃.

Identificação do cristal		3TCH-NO ₃
Fórmula molecular		C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₆ S
Massa formula mínima (g/mol)		292.28
Dimensões do cristal (mm ³)		0.318 x 0.180 x 0.060
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P ₂ ₁
Unidade assimétrica Z/Z'		2/2
Comprimento de onda, Å		0.71073
Temperatura [K]		100
Dimensões da	a (Å) =	5.1552(7)
Cela unitária	b (Å) =	17.896(3)
	c (Å) =	6.5128(9)
	β (°) =	104.659(2)
Volume da cela [Å ³]		581.30(14)
Densidade calculada (mg/cm ³)		1.67
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)		0.311
Intervalo de θ (°)		3.233 - 63.193
Intervalo dos índices		-12<=h<=12, -44<=k<=44, -16<=l<=16
Resolução sen(θ)/λ (Å ⁻¹)		1.265
Reflexões coletadas		262832
Reflexões independentes		17839
Índice de simetria (R _{int})		0.0378
Completeza para θ _{máx} (%)		99.90
F ₀₀₀		304
Refinamento IAM		
Dados/restrições/Parâmetro refinados		17839 / 1 / 220
Qualidade de ajuste sobre F ²		1.091
Índices residuais para I>2σ(I)		R ₁ = 0.0259, wR ₂ = 0.0646
Índices residuais para todos os		R ₁ = 0.0296; wR ₂ = 0.0662
Ma _x / Δρ _{min} (e/Å ³)		0.39/-0.36
Refinamento Multipolar		
Dados/Parâmetro refinados		14588/770
Qualidade do ajuste		1.49
Índices residuais refinamento em F ²		
R(F) [F > 3σ(F)] (todos os dados) /		0.016 (0.023) / 0.022
wR(F) [F > 3σ(F)]		
Δρ _{máx} / Δρ _{min} (e/Å ³)		0.19 / -0.22

Fonte: Elaborada pelo autor.

A análise conformacional da estrutura é caracterizada pela orientação dos principais grupos funcionais, como visto nas outras estruturas das formas sólidas reportadas previamente, sendo esta uma conformação canônica característica de compostos nucleosídeos. Desta maneira, a molécula 3TC apresenta uma orientação *anti* entre o grupo carbonila C=O e a ligação intracíclica C-O do anel *oxa-S*. entretanto, o átomo de oxigênio O5' do braço hidroximetilênico CH-O5'H é orientado na direção axial, referente ao plano médio dos átomos não hidrogenóides pertencentes ao anel *oxa-S*, e aponta na mesma direção do anel *cyt*. O resultado desta característica estrutural é uma interação intramolecular do tipo $\text{C-H}\cdots\text{O}$, a qual será analisada na seção de topologia molecular. O anel de cinco membros *oxa-S* mostra uma conformação de envelope do tipo C3'-endo, com o átomo de enxofre S3' no ponto de inflexão. Todas estas características são avaliadas desde o ponto de vista da análise topológica da densidade eletrônica.

Devido à possibilidade de realizar medidas de difração de raios X em alta resolução, o refinamento do modelo de átomos independentes (MAI) baseado com todos os dados integrados e processados até o máximo de resolução, caracterizou-se pela presença de densidades eletrônicas residuais vistas em todas as ligações químicas covalentes e ainda perto às regiões próximas aos pares solitários de elétrons, principalmente nas vizinhanças dos átomos de enxofre e oxigênio. Isto é um claro indicativo da boa qualidade dos dados disponíveis.

Figura 56 - Densidades eletrônicas residuais observadas no refinamento MAI para o composto 3TCNO₃. As densidades estão plotadas a 0,25 e.Å⁻³.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Após o refinamento multipolar baseado nos dados experimentais, foi possível determinar os parâmetros associados à densidade eletrônica da equação 8 (Formalismo de Hassen & Coppens). Sendo os mais relevantes, a população monopolar da densidade de valência, bem como os coeficientes de expansão-contracção e as cargas atômicas. Estes valores são indicativos do senso químico do modelo refinado de DC. Para o modelo DC do sal 3TCHNO₃, todas as populações monopulares estão em concordância com os valores esperados referentes à configuração eletrônica das camadas de valência para cada átomo da molécula. Os parâmetros refinados κ e κ' estão próximos ao valor unitário 1,0, o qual demonstra um bom comportamento da expansão-concentração da carga. No que se refere à carga atômica multipolar, a grande maioria da concentração da carga está sobre o átomo de enxofre como era esperado. Nenhum comportamento anômalo é observado para os outros átomos da estrutura.

Tabela 11- População monopolar, parâmetros radiais e cargas atômicas líquidas.

Átomo	P _{val}	κ	κ'	Carga atômica
S(3')	6,867(57)	0,968(2)	0,956(32)	-0,867(57)
O(1')	5,981(43)	0,989(3)	0,887(29)	+0,019(43)
O(2)	5,936(41)	0,996(3)	0,966(41)	+0,063(41)
O(5')	5,957(43)	0,992(3)	0,928(33)	+0,042(43)
O(1N)	6,021(41)	0,993(2)	0,667(18)	-0,021(41)
O(2N)	5,946(43)	0,993(2)	0,667(18)	+0,054(43)
O(3N)	5,990(44)	0,993(2)	0,667(18)	+0,009(44)
N(1)	4,737(47)	0,998(3)	1,089(35)	+0,263(47)
N(3)	4,716(48)	0,998(3)	1,089(35)	+0,283(48)
N(4)	4,948(71)	0,988(4)	1,013(44)	+0,051(71)
N(1N)	5,645(128)	0,943(5)	0,867(21)	-0,644(128)
C(1')	4,097(61)	0,963(4)	0,844(14)	-0,097(61)
C(2)	4,324(47)	0,969(3)	0,861(9)	-0,323(47)
C(2')	4,232(65)	0,962(4)	0,805(11)	-0,232(65)
C(4)	4,249(48)	0,969(3)	0,861(9)	-0,248(48)
C(4')	4,164(63)	0,963(4)	0,844(14)	-0,163(63)
C(5)	4,037(52)	0,969(3)	0,861(9)	-0,037(52)
C(5')	4,279(65)	0,962(4)	0,805(11)	-0,278(65)
C(6)	4,282(46)	0,969(3)	0,861(9)	-0,281(46)
H(1')	0,803(24)	1,130	1,200	+0,197(24)
H(3)	0,855(23)	1,130	1,200	+0,145(23)
H(4')	0,787(23)	1,130	1,200	+0,213(23)
H(5)	0,819(22)	1,130	1,200	+0,180(22)
H(41)	0,789(28)	1,130	1,200	+0,211(28)
H(42)	0,947(26)	1,130	1,200	+0,052(26)
H(5')	0,732(21)	1,130	1,200	+0,268(21)
H(6)	0,742(23)	1,130	1,200	+0,258(23)
H(21')	0,766(26)	1,130	1,200	+0,233(26)
H(22')	0,778(22)	1,130	1,200	+0,221(22)
H(51')	0,774(25)	1,130	1,200	+0,226(25)
H(52')	0,800(26)	1,130	1,200	+0,199(26)

Fonte: Elaborada pelo autor

6.1.1 Análise topológica (Análise de Bader).

Todos os pontos críticos de ligação (BCP) estão em concordância com os valores esperados para cada uma das ligações químicas na molécula. Todas as ligações covalentes mostraram valores negativos do Laplaciano ($\nabla^2\rho$), com alta concentração da densidade eletrônica (ρ) em torno das ligações duplas. As ligações C–S também exibiram razoáveis valores dos descritores topológicos, característicos deste tipo de ligações químicas. O que demonstra um bom modelamento da densidade de carga ao redor do átomo de S.

Figura 57 – Pontos críticos de ligação (BCP) e caminhos de ligação (BP) da DE do sal 3TCHNO₃.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A análise dos BCP também comprova a interação intramolecular C–H...O entre o C6–H6 do anel *cyt* e o átomo O5' do grupo hidroxila. O Laplaciano positivo junto à concentração de DE observada no BCP sobre o caminho de ligação para esta interação se encontra de acordo ao valor esperada para interações intramoleculares desta classe.¹³⁶

Um resumo dos principais descritores topológicos é apresentado na Tabela 12, especificamente das principais ligações químicas covalentes e interações inter e intramoleculares. A Tabela 12 reporta também os descritores, para os modelos de DC por refinamento multipolar teórico (RM_{teo}) e cálculos de primeiros princípios em fase gasosa. Não foram observadas diferenças consideráveis entre os diferentes modelos. No entanto, algumas sutis discrepâncias são

devidas à não inclusão de parâmetros térmicos, no caso do RM teórico, assim como a ausência do efeito do campo cristalino nos cálculos em fase gasosa. Estas condições de modelamento afetam principalmente os valores reportados do descritor da elipticidade ε .

Figura 58 - Mapas laplaciano experimental para o plano médio dos agrupamentos: (a) $\text{NO}_3 - \text{cyt}$ e (b) oxa-S. Teórico em fase gasosa: (c) $\text{NO}_3 - \text{cyt}$ e (d) oxa-S. Por refinamento multipolar teórico: (e) $\text{NO}_3 - \text{cyt}$ e (f) oxa-S.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Uma análise comparativa entre os mapas laplacianos em condições experimentais e teóricas (periódicas e em fase gasosa) mostra também que a maioria das características químicas da DC são similares. A comparação permite determinar e visualizar o efeito do campo cristalino sobre a distribuição da DC. Neste caso, somente algumas modificações sutis, principalmente nos contornos ao redor dos átomos do íon NO_3^- foram observadas. Isto também é devido ao efeito dos parâmetros vibracionais incluídos unicamente no modelo experimental.

Os mapas laplacianos projetados sobre o plano médio do anel *cyt* evidenciam o caráter aromático deste anel. Ao mesmo tempo que exibe dois acúmulos de carga em torno do átomo de O2 do grupo carbonila, referentes ao par solitários de elétrons, os quais são distribuídos de forma paralela e simetricamente em torno do vetor de ligação C2=O2. Devido a que este átomo não exibe algum tipo de interação intermolecular, como será discutido posteriormente, o laplaciano sobre este átomo apresenta uma distribuição de carga homogênea.

Vale a pena destacar que a orientação do plano médio do grupo NO3, não é completamente planar em relação ao plano médio do anel *cyt*. Por esta razão é somente possível visualizar a concentração de carga sobre o átomo O2N. Este desvio na planaridade de aproximadamente 24,40° entre os planos destes agrupamentos estaria relacionado com a estabilização da carga após o processo de protonação.

Por outro lado, os mapas laplacianos projetados sobre o plano médio dos átomos C2'-S3'-C4' do anel oxa-S, revelam informação importante da distribuição da DC sobre o átomo de enxofre. Assim a topologia dos mapas, revela acúmulos de carga sobre a região internuclear deste átomo, correspondente à presença do par solitário de elétrons. No entanto, no mapa laplaciano experimental é observado que o acúmulo da carga não é tão simétrico quanto nos mapas teóricos. Este aspecto também estaria relacionado com a presença dos parâmetros de vibracionais (modelados anarmônicamente), os quais geram um comportamento de anisotropia com relação à concentração da carga.

Como discutido anteriormente, todas as características moleculares ajustam muito bem com a densidade de deformação multipolar. Isto também contribui à confirmação do senso químico que a modelagem da DC possui. Todas as DE das ligações covalentes bem como a DE dos pares solitários de elétrons nos átomos S, N e O são também observados nos mapas de deformação da densidade.

Tabela 12 - Descritores topológicos dos modelos de DC. Propriedades dos pontos críticos de ligação (BCP) do sal 3TCH-NO₃.

Ligação	ρ [e Å ⁻³]	$\nabla^2\rho$ [e Å ⁻⁵]	R_{ij} [Å]	d_i	d_j	ε
C4–N3	2,366	-32,402	1,3546	0,8277	0,5269	0,09
	2,268	-19,770	1,3545	0,7596	0,5949	0,20
	2,186	-23,954	1,3592	0,8100	0,5491	0,24
C4–N4	2,461	-32,306	1,3224	0,8054	0,5171	0,17
	2,412	-23,803	1,3216	0,7563	0,5654	0,20
	2,294	-31,959	1,3280	0,8173	0,5106	0,12
N1–C1'	1,610	-12,820	1,4988	0,8765	0,6223	0,18
	1,640	-9,408	1,4981	0,8339	0,6641	0,12
	1,603	-15,001	1,5061	0,8969	0,6088	0,10
C2–O2	3,019	-23,953	1,2197	0,8116	0,4081	0,05
	2,929	-34,154	1,2175	0,7734	0,4441	0,11
	2,666	-1,846	1,2143	0,8063	0,4080	0,32
S3'–C2'	1,233	-4,231	1,8017	1,0150	0,7867	0,15
	1,192	-2,588	1,8024	0,9880	0,8144	0,04
	1,228	-7,823	1,8060	0,9509	0,8538	0,07
S3'–C4'	1,315	-4,734	1,8124	0,9811	0,8313	0,12
	1,190	-3,192	1,8135	0,9471	0,8664	0,17
	1,208	-7,628	1,8180	0,9412	0,8754	0,07
O1N...H3	0,301	2,143	1,7341	1,1392	0,5949	0,02
	0,313	1,800	1,7456	1,1200	0,6255	0,06
	0,188	5,241	1,7270	1,1463	0,5551	0,14
O2N...H41	0,150	1,717	1,9611	1,2692	0,6919	0,59
	0,192	1,508	1,9693	1,2084	0,7609	0,05
	0,126	2,860	1,9601	1,2710	0,6634	0,14
O5'...H6	0,075	1,435	2,2555	1,4001	0,8553	0,28
	0,093	1,541	2,1924	1,3363	0,8561	0,10
	0,096	1,453	2,2640	1,3986	0,8467	0,04

Valores da primeira fila – modelo multipolar experimental (MM), segunda fila – MM teórico e terceira fila cálculos em fase gasosa. R_{ij} – comprimento do caminho de ligação entre BCPs [3,-3] dos atratores ou núcleos. d_i e d_j são as distâncias (Å) do BCP ao núcleo. ε - Elipticidade do BCP.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Chama a atenção, a deformação ao redor do átomo S, no qual apesar da dificuldade para modelar a DE para esta classe de átomos, apresentou um comportamento razoável. O modelamento da DC para átomos de S é um problema clássico nos estudos de DC de moléculas

orgânicas enxofradas, isto principalmente devido à presença de camadas eletrônicas altamente difusas (do terceiro período). Daí a importância para determinar o conjunto de funções radiais mais adequadas para a densidade de deformação (equação 9), principalmente em átomos de S.⁹³ Portanto, pode-se concluir que o modelo proposto da DC experimental mostra uma deformação a qual ajusta com a topologia esperada para este tipo de átomo.

Figura 59 - Densidade eletrônica de Deformação estática. (a) Isosuperfícies desenhadas $\pm 0.25 e^{-}\text{\AA}^{-3}$. Mapas de deformação de densidade eletrônica nos planos médios dos agrupamentos: (b) Cyt-NO₃, (c) NO₃⁻ e (d) oxa-S. As isosuperfícies em roxo são densidades negativas e as vermelhas são densidades positivas. Entretanto nos mapas os contornos em vermelho e azul são densidades negativas e positivas, respectivamente. Os contornos de linha amarela correspondem as curvas de nível zero.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Da deformação é possível determinar que há uma concentração da DC negativa correspondente ao par solitário de elétrons produto da hibridização para a configuração eletrônica do átomo S3', da mesma maneira como já foi observado nos mapas laplacianos. E os quais estão localizados em posições axiais com relação ao plano médio do anel oxa-S cuja conformação é de tipo envelope C3'-endo (Figura 59 a). Por outro lado, há uma distribuição de carga em torno do átomo O5', a qual corresponde ao par solitário de elétrons do grupo hidroxila. Esta distribuição estaria apontando na direção da DC do átomo de H do fragmento aromático C6-H6 do anel cyt, corroborando a interação intramolecular, previamente mencionada.

6.1.2 Testes de qualidade dos dados e do modelo experimental.

O Gráfico de dispersão do fator de escala F_{obs}/F_{calc} (fatores de estrutura observados sobre fatores de estrutura calculados) versus a relação $\sin(\theta)/\lambda$ (resolução do experimento de difração) se manteve constante em torno do valor unitário, ao longo do intervalo inteiro da resolução, o que sugere a concordância do modelo multipolar com relação aos dados experimentais obtidos do experimento de difração em alta resolução. Unicamente um desvio não significativo, menor que o 5% nos dados de mais alta resolução foi observado, o que está relacionado com a completeza da medida (ver Figura 60 - esquerda).

O gráfico fractal dimensional ou gráfico de Mendl-Henn,⁹⁵ exibiu uma distribuição da densidade eletrônica residual do tipo Gaussiana estreita e simétrica. Sendo essa uma característica bastante favorável, a qual indica que o MM descreve todas as características da distribuição de DC experimental (Figura 60 - direita). Finalmente, a Tabela 10 apresenta um resumo sobre os parâmetros estatísticos do refinamento multipolar, indicando principalmente a quantidade de dados que foram tomados em conta, bem como os parâmetros envolvidos no refinamento todo do MM.

Figura 60 - Gráfico do fator de escala F_{obs}/F_{calc} versus $\sin(\theta)/\lambda$ (esquerda). Gráfico de dimensão fractal da DE residual (direita).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Entretanto, foi observado que nos mapas de Fourier diferença e na análise das densidades residuais, apresentaram-se uma alta planicidade e valores muito baixos de densidade eletrônica residual. Indicando que essencialmente não ficaram características remanentes da DE sem modelar após o tratamento dos dados (Figura 61).

Figura 61 - Mapa de Fourier diferença, densidade residual após refinamento MM.
Fonte: Elaborada pelo autor.

6.1.3 Topologia das interações intermoleculares

O empacotamento cristalino do sal 3TCH-NO₃ esta governado principalmente por ligações de hidrogênio fortes do tipo N-H...O e O-H...N. em termos gerais o empacotamento cristalino é conformado pela acoplamento de cadeias unidimensionais de pares iônicos formadas por ligações de hidrogênio nas direções cristalográficas *a* e *b* resultando, portanto, na formação de planos moleculares em ziguezague os quais são empilhados por interações fracas na direção (10-1) como visto na Figura 62.¹¹⁴

Desta forma, são observados os BCP associados às interações intermoleculares N-H...O⁻ entre os íons NO₃⁻ e 3TCH⁺, o que permite obter uma ideia da força com a qual estes íons interagem. Como esperado o laplaciano mostrou valores positivos e significativos, principalmente para a interação N3-H3...O1N⁻. A qual é considerada como a responsável pela transferência do próton durante a formação do sal. No entanto, esta interação apresenta um grau intermeio de caráter eletrostático uma vez que a densidade de energia potencial é consideravelmente maior à energia cinética. Ao mesmo tempo, a interação N4-H41...O2N⁻ reforça a estabilidade do sinton supramolecular responsável pela interação do par iônico, possui valores significativos de DC sobre o BCP, mas com valores de densidades de energia um pouco discrepantes, sendo que a densidade de energia potencial é menor do que a cinética o que conferiria um caráter parcialmente eletrostático. Portanto, levando em consideração os valores de densidade de energia (ver Tabela 13), pode-se concluir que estas interações configuram um

sistema de ligações de hidrogênio assistidas por ressonância (LHAR), o que explicaria de fato a alternância entre o caráter eletrostático e covalente entre elas.

Dentro desta análise ganha destaque a concentração de carga sobre o BCP para a interação N4-H42...O3N, responsável pela formação das cadeias de pares iônicos na direção cristalina *a*, a qual apresenta um grau eletrostático convencional para ligações de hidrogênio fortes. Entretanto, as ligações bifurcadas O5'-H5'...(O2N,O3N) responsáveis por arquitetar cadeias helicoidais de pares iônicos na direção cristalográfica *b*, apresentam descritores topológicos semelhantes, tendo contribuições de densidade de igual magnitude.

Por último, o empilhamento das camadas moleculares (10-1) leva à formação de alguns contatos intermoleculares consideráveis e interações intermoleculares fracas, principalmente com o átomo de enxofre, e as DE π -conjugadas no anel *cyt*. Cujas concentrações de carga sobre os BCP estão em torno de 0,10 e. $\text{\AA}^{-3}$ tornando-as consideráveis (Tabela 13).

Figura 62 - Principais interações intermoleculares (a) e (b). E empacotamento cristalino (c) na direção cristalográfica *b* e (d) projeção sobre o plano (101) do sal 3TCH-NO₃.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 13 - Descritores topológicos das interações entra e intermoleculares no sistema 3TCH-NO₃.

Interações	d_1	d_2	ρ	$\nabla^2 \rho$	ϵ	G_{BCP}	V_{BCP}	$ V_{BCP} /G_{BCP}$	E_{BCP}
N(3)-H(3)...O(1N) ⁱ	0,5936	1,1392	0,30	2,12	0,02	551,36	-708,89	1,29	-157,53
N(4)-H(41)...O(2N) ⁱ	0,6917	1,2692	0,16	1,72	0,51	315,06	-288,81	0,92	26,26
C(6)-H(6)...O(5') ⁱ	0,8656	1,4001	0,07	1,39	0,27	183,79	-131,28	0,71	52,51
N(4)-H(42)...O(3N) ⁱⁱ	0,7694	1,2766	0,21	0,79	0,28	262,55	-367,57	1,40	-105,02
C(5)-H(5)...O(1N) ⁱⁱ	0,8915	1,3431	0,10	1,46	0,03	210,04	-183,79	0,88	52,51
O(5')-H(5')...O(2N) ⁱⁱⁱ	0,5662	1,2992	0,15	2,21	0,63	367,57	-315,06	0,86	52,51
C(4')-H(4')...S(3') ^{iv}	1,0715	1,7666	0,07	0,71	0,35	105,02	-78,77	0,75	26,26
C(2)...O(1') ^{iv}	1,4829	1,5097	0,06	0,62	0,74	105,02	-78,77	0,75	26,26
O(1N)...C(2) ^v	1,4496	1,4704	0,08	0,79	0,29	131,28	-105,02	0,80	26,26

Códigos de simetria: *i* x,y,z ; *ii* $1+x,y,1+z$; *iii* $1-x,-1/2+y,1-z$; *iv* $x-1,y,z$; *v* $1+x,y,z$. d_1 e d_2 são as distâncias (Å) do BCP aos núcleos da interação. ϵ : elipticidade do BCP. ρ : densidade eletrônica no BCP ($e.\text{\AA}^{-3}$). $\nabla^2 \rho$: valor do laplaciano ($e.\text{\AA}^{-5}$). G_{BCP} , V_{BCP} : Densidades de energia cinética e potencial no BCP ($\text{kJ/mol} \cdot \text{\AA}^{-3}$). E_{bcp} : Densidade de energia eletrônica total no BCP ($\text{kJ/mol} \cdot \text{\AA}^{-3}$).

Fonte: Elaborada pelo autor.

A isosuperfície de potencial eletrostático, ou o mapa de potencial eletrostático experimental determinado sobre a densidade de carga demonstra as regiões nucleofílicas e eletrofílicas na molécula. Concentrações de carga são observadas sobre os agrupamentos químicos envolvidos em interações inter e intramoleculares, como era de se esperar. Chama a atenção o potencial eletronegativo sobre a superfície do átomo S' (Figura 63). Essa característica infere a importância deste átomo na estrutura, como também a habilidade desta molécula (3TC), com propriedades farmacêuticas, para realizar interações do tipo fármaco–receptor em processos farmacológicos.

Figura 63 – Potencial Eletrostático experimental da 3TCHNO₃. Isosuperfície de Densidade de Carga a $0,5e.\text{\AA}^{-3}$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

6.2 Análise da Densidade de Carga da Lamivudina base livre (Forma II)

A lamivudina (3TC) base livre ou como reportada inicialmente na literatura como lamivudina Forma II, foi um dos primeiros reportes da estrutura cristalográfica para este fármaco nos anos 90 pelos pesquisadores Harris et al.¹⁶ Trata-se de uma forma sólida monocomponente, tendo na sua unidade assimétrica uma molécula de 3TC. A estrutura cristaliza no grupo espacial tetragonal $P4_32_12$.

Apesar de que a estrutura da 3TC Forma II já é conhecida, nenhum estudo experimental da Densidade de Carga tem sido realizado para este importante composto. Esta molécula exibe uma versatilidade química, dado os diversos tipos de formas sólidas derivadas dela e que têm sido reportadas na literatura, além das estruturas reportadas neste documento de Tese.

Figura 64 - Modelo de Átomos Independentes (IAM) da 3TC forma II. Modelo ORTEP-3 obtido à temperatura de 100 K. Os elipsoides são mostrados ao 50% de probabilidade e os átomos de hidrogeno com um raio arbitrário.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Como observado no sal $3TCNO_3$, esta molécula apresenta uma conformação canônica convencional similar aos compostos nucleosídeos derivados desta classe. Assim, vemos uma orientação *anti* entre os vetores das ligações químicas carbonila $-C=O$ do anel *cyt* e intracíclica $-C-O$ do anel *oxa-S*. Entretanto, há uma posição axial do agrupamento hidroxila $-O5'H$ com relação ao plano médio do anel *oxa-S*, com orientação sinperiplanar à direção do grupo *cyt*. Neste

caso a conformação do anel *oxa-S* é do tipo C3'-*exo*, tendo o átomo S3' no ponto de inflexão, *anti*- orientado à direção do vetor da ligação C1'—N1.

Tabela 14 - Dados cristalográficos de alta resolução e dos refinamentos IAM e multipolar para a forma 3TC.

Identificação do cristal		3TC forma II
Fórmula molecular		C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
Massa formula mínima (g/mol)		229.26
Dimensões do cristal (mm ³)		0,20 × 0,20 × 0,15
Sistema cristalino		tetragonal
Grupo espacial		P4 ₃ 2 ₁ 2
Unidade assimétrica Z/Z'		8/1
Comprimento de onda, Å		0.71073
Temperatura [K]		100.0(2)
Dimensões da a (Å)=		8.6385(12)
Cela unitária b (Å)=		8.6385(12)
c (Å)=		26.330(5)
Volume da cela [Å ³]		1964.8(7)
Densidade calculada (mg/cm ³)		1.55
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)		0.32
Intervalo de θ (°)		2.820 - 60.028
Intervalo dos índices		-20 ≤ h ≤ 20, -20 ≤ k ≤ 20, -63 ≤ l ≤ 62
Resolução sen(θ)/λ (Å ⁻¹)		1.219
Reflexões coletadas		173297
Reflexões independentes		13975
Índice de simetria (R _{int})		0.0677
Completeza para θ _{máx} (%)		99
F ₀₀₀		960
Refinamento IAM		
Dados/restrições/Parâmetro refinados		13975/0/180
Qualidade de ajuste sobre F ²		1.152
Índices residuais para I>2σ(I)		R ₁ = 0.0415, wR ₂ = 0.0934
Índices residuais para todos os dados		R ₁ = 0.0716, wR ₂ = 0.1061
Δρ _{máx} / Δρ _{min} (e/Å ³)		0.61/-0.34
Refinamento Multipolar		
Dados/Parâmetro refinados		10477/578
Qualidade do ajuste		1.797
Índices residuais refinamento em F		
R(F) [F > 3σ(F)] (todos os dados) / wR(F) [F > 3σ(F)]		0.038 (0.075) / 0.021
Δρ _{máx} / Δρ _{min} (e/Å ³)		0.300/-0.319

Fonte: Elaborada pelo autor.

O refinamento IAM baseado em dados de alta resolução ($\sin(\theta)/\lambda \sim 1.1 \text{ \AA}^{-1}$) permite observar todas as densidades eletrônicas residuais ao redor das ligações químicas covalentes (ver Figura 65). Ao mesmo tempo em que DE residuais estão presentes nas regiões dos pares solitários de elétrons principalmente dos átomos N3, S3', O2 e O5'. Novamente, como no Modelo multipolar da forma 3TCNO₃, este é um bom indicativo para o desenvolvimento de um refinamento multipolar para esta estrutura, bem como sugere uma boa confiabilidade da qualidade dos dados experimentais (dados de intensidade).

Figura 65 - Densidade eletrônica observada no refinamento IAM para molécula 3TC. As densidades estão plotadas a 0,25 e.Å⁻³.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O MM desenvolvido sobre os dados experimentais para 3TC forma II apresenta alguns problemas, apesar das características vistas no refinamento IAM. Um dos principais problemas está relacionado à DC ao redor do átomo de enxofre. Uma vez que, a maioria dos modelos propostos não podem descrever todos os detalhes ao redor da densidade de deformação para este átomo, tanto como, em princípio, poderia ser desejado. Portanto, várias mudanças foram apresentadas durante o modelamento. Uma delas é a escolha de conjuntos de parâmetros para a otimização das funções radiais R das densidades de valência de deformação (equação 9), isto é, os parâmetros $n(l)$ e ζ . Este é atualmente um dos problemas mais recorrentes no modelamento de DC para compostos moleculares enxofrados.^{93, 137, 138} Neste caso a situação pode ser mais drástica devido ao posicionamento do átomo S3' na conformação C3'-*exo* dentro do anel *oxa-S*, o que em princípio daria mais liberdade vibracional a este átomo, tornando desta forma mais complexo o seu modelamento.

Neste refinamento a convergência não foi atingida quando os parâmetros κ' da densidade de deformação foram incluídos nos átomos S3' e O2 sendo, portanto, estes parâmetros restringidos à unidade com o intuito de conseguir a convergência. Entretanto, coeficientes de Gram-Charlier da terceira ordem para a inclusão do movimento térmico anarmônico foram considerados nos átomos S3' e O2, respetivamente. Esta inclusão melhorou consideravelmente as estatísticas do refinamento MM, bem como as características observadas no mapa de Fourier da densidade residual. Este aspecto pode ser explicado devido à liberdade vibracional para estes átomos nas suas posições dentro na molécula, além do fato de possuírem as mais altas populações eletrônicas.

Tabela 15 - População monopolar, parâmetros radiais e cargas atômicas líquidas multipolar.

Átomo	P _{val}	κ	κ'	Carga atômica
S(3')	5,828(56)	1,057(4)	1,060	+0,172(56)
O(1')	6,271(59)	0,980(4)	0,979(62)	-0,271(59)
O(2)	6,306(53)	0,978(4)	0,987	-0,306(53)
O(5')	6,454(50)	0,964(4)	1,219(37)	-0,453(50)
N(1)	5,088(60)	0,991(3)	0,873(28)	-0,087(60)
N(4)	5,063(74)	1,000(6)	0,895(38)	-0,063(74)
N(3)	5,090(58)	0,991(3)	0,873(28)	-0,089(58)
C(2)	4,061(62)	1,008(4)	0,825(11)	-0,061(62)
C(6)	4,069(62)	1,008(4)	0,825(11)	-0,069(62)
C(4)	4,095(66)	1,008(4)	0,825(11)	-0,095(66)
C(1')	4,132(88)	0,984(7)	0,849(17)	-0,132(88)
C(5)	4,049(70)	1,008(4)	0,825(11)	-0,048(70)
C(4')	4,118(88)	0,984(7)	0,849(17)	-0,117(88)
C(2')	4,624(88)	0,976(6)	0,768(12)	-0,623(88)
C(5')	4,420(84)	0,976(6)	0,768(12)	-0,419(84)
H(6)	0,758(32)	1,130	1,200	+0,242(32)
H(5)	0,861(32)	1,130	1,200	+0,138(32)
H(2')	0,866(41)	1,130	1,200	+0,133(41)
H(5'A)	0,677(40)	1,130	1,200	+0,323(40)
H(4')	0,707(36)	1,130	1,200	+0,293(36)
H(5')	0,708(37)	1,130	1,200	+0,291(37)
H(1')	0,741(36)	1,130	1,200	+0,258(36)
H(4B)	0,802(29)	1,130	1,200	+0,197(29)
H(5'B)	0,800(26)	1,130	1,200	+0,199(26)
H(3')	0,663(37)	1,130	1,200	+0,336(37)
H(4A)	0,747(36)	1,130	1,200	+0,253(36)

Número total de monopolos: 81.9999

Fonte: Elaborada pelo autor

Em uma tentativa para tratar de resolver estes problemas experimentais, foi realizado um refinamento multipolar utilizando fatores de estrutura teóricos estáticos obtidos por cálculos de primeiros princípios em condições de contorno (programa CRYSTAL14), da mesma maneira como realizado na análise de DC do composto 3TCNO₃. Isto com o objetivo de extrair os parâmetros κ' otimizados para serem posteriormente incluídos no refinamento experimental,

principalmente nos átomos S e O. Esta metodologia recomendada por Volkov et al,⁹² permitiu a obtenção de um modelo mais coerente, o qual foi avaliado mediante análise da topologia molecular (análise de Bader).⁴³

Apesar de ter-se obtido convergência e parâmetros estatísticos razoáveis para o refinamento MM, foi observado em todas as estratégias para o modelamento da DC uma carga multipolar positiva sobre o átomo de enxofre. Os dados aqui reportados sugeririam a priori, que a carga multipolar líquida para este átomo está dispersa como efeito da liberdade vibracional devido ao posicionamento na conformação C3'-*exo*.

6.2.1 Análise Topológica

O modelo multipolar construído com ajuda de alguns parâmetros extraídos de cálculos teóricos em condições de contorno (refinamento do MM baseado com fatores de estrutura teóricos estáticos) resultou em um modelo de DC o qual apresenta um comportamento químico razoável, apesar do problema de convergência observada durante o desenvolvimento do refinamento da expansão multipolar.

Figura 66 – Pontos críticos de ligação (BCP), de anel e BP da densidade eletrônica experimental da 3TC forma II.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Todos os BCP e BP das ligações químicas covalentes foram observados. Inclusive os BCP associados às ligações covalentes C-S do anel *oxa-S* mostraram um comportamento razoável

para esta classe de ligações químicas. Os valores de densidade eletrônica (ρ) para estas ligações variam entre $1,26 - 1,21 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$, enquanto que os laplacianos ($\nabla^2\rho$) variam entre $-5,68 - -2,82 \text{ e.}\text{\AA}^{-5}$. Estes valores estão em uma boa concordância com os valores esperados para esta classe de ligações químicas (isto é, ligações σ do tipo C–S).^{137, 138} Isto apesar dos problemas observados durante o modelamento da carga eletrônica ao redor do átomo S.¹³⁶ O que pode ser também conferido observando os mapas laplacianos para o plano médio do anel *oxa-S* (Figura 67), onde o acúmulo de carga (par solitário de elétrons) sobre o átomo S3' não é tão proeminente no modelo experimental quando comparado com os modelos teóricos, o que reforça a ideia da dispersão da carga para este átomo. Ao mesmo tempo foi observado que os valores dos descritores topológicos para a maioria das ligações encontram-se em boa concordância com os observados no refinamento MM teórico (baseado nos fatores de estrutura teóricos estáticos). Também é possível observar os BCP associados à interação intramolecular C6–H6...O5', a qual apresentou um valor ρ de $0,076 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ e um $\nabla^2\rho$ de $1,97 \text{ e.}\text{\AA}^{-5}$ respectivamente (Tabela 16).

Figura 67 - Mapas laplacianos: experimental do grupo (a) *cyt* e (b) *oxa-S*, teórico em fase gasosa (c) *cyt* e (d) *oxa-S* e por refinamento multipolar teórico (e) *cyt* e (f) *oxa-S*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 16 - Descritores topológicos dos modelos de DC. Propriedades dos pontos críticos de ligação (BCP) do 3TC forma II.

Ligação	ρ [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	$\nabla^2 \rho$ [$\text{e } \text{\AA}^{-5}$]	R_{ij} [$\text{\AA}$]	d_i	d_j	ε
C4–N3	2,426	-27,682	1,3341	0,7749	0,5591	0,10
	2,237	-16,514	1,3351	0,7437	0,5915	0,09
	2,353	-25,800	1,3375	0,7881	0,5470	0,37
C4–N4	2,539	-27,832	1,3295	0,7459	0,5836	0,18
	2,219	-16,968	1,3289	0,7510	0,5779	0,18
	2,266	-29,036	1,3292	0,8363	0,4926	0,09
N3–C2	2,406	-25,293	1,3526	0,7529	0,5997	0,12
	2,162	-15,039	1,3523	0,7485	0,6038	0,14
	2,261	-31,851	1,3548	0,8057	0,5463	0,04
C2–O2	2,960	-33,390	1,2425	0,8122	0,4304	0,10
	2,577	-25,887	1,2407	0,7699	0,4709	0,05
	2,550	-7,556	1,2406	0,8225	0,4181	0,26
N1–C1'	1,736	-15,047	1,4706	0,8547	0,6159	0,13
	1,594	-5,730	1,4725	0,8280	0,6445	0,18
	1,740	-17,374	1,4725	0,8721	0,6002	0,08
S3'–C2'	1,228	-2,815	1,8076	0,9247	0,8829	0,27
	1,057	-2,157	1,8044	0,9674	0,8370	0,06
	1,237	-7,946	1,8051	0,9468	0,8570	0,07
S3'–C4'	1,261	-5,678	1,8075	0,9123	0,8953	0,32
	1,130	-3,571	1,8058	0,9473	0,8584	0,12
	1,231	-8,059	1,8073	0,9307	0,8751	0,08
C5'–O5'	1,919	-20,739	1,3990	0,8979	0,5011	0,09
	1,599	-3,603	1,4170	0,8161	0,6008	0,06
	1,706	-11,223	1,4174	0,9358	0,4812	0,05
O5'...H6	0,076	1,964	2,1137	1,3624	0,7513	0,11
	0,141	1,378	2,1203	1,2828	0,8375	0,04
	0,103	1,692	2,1405	1,3073	0,8136	0,06

Valores da primeira fila – modelo multipolar experimental (MM), segunda fila – MM teórico e terceira fila cálculos em fase gasosa. R_{ij} – comprimento do caminho de ligação entre BCPs [3,-3] dos atratores ou núcleos. d_i e d_j são as distâncias ($\text{\AA}$) do BCP ao núcleo. ε - Ellipticidade do BCP.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Entretanto, a isosuperfície da densidade eletrônica de deformação eletrostática apresentou propriamente todas as características associadas às ligações químicas, bem como a hibridização

eletrônica dos orbitais dos átomos. Nesse aspecto, foi possível observar o par solitário de elétrons, principalmente sobre o átomo citosínico N3. Ao mesmo tempo que os mapas laplacianos também exibem acúmulo de carga para este átomo (Figura 67). Essa característica é um dos detalhes mais importantes na estrutura, uma vez que estes elétrons são os principais responsáveis pela versatilidade química que esta molécula exibe. Uma deformação mais difusa é observada sobre a região do átomo S3'. O que era esperado como foi observado no refinamento, uma vez que a carga deste átomo é aparentemente dispersa, assim como mencionado anteriormente.

Figura 68 - Densidade eletrônica de deformação estática experimental da 3TC. (a) Isosuperfícies desenhadas $\pm 0.25 \text{ e}^- \text{Å}^{-3}$. Mapas de deformação de densidade eletrônica nos planos médios dos agrupamentos: (b) *cyt* e (d) *oxa-S*. As isosuperfícies em roxo são densidades negativas e as vermelhas são densidades positivas. Entretanto nos mapas os contornos em vermelho e azul são densidades negativas e positivas, respectivamente. Os contornos de linha amarela correspondem as curvas de nível zero.

Fonte: Elaborada pelo autor.

6.2.2 Testes de qualidade dos dados e do modelo

Apesar dos erros e vícios observados nos resultados do refinamento MM, os parâmetros estáticos foram bem-comportados. O diagrama de dispersão do fator de escala $F_{\text{obs}}/F_{\text{calc}}$ (Fator de

estrutura observado sobre o calculado) versus a resolução ($\sin(\theta)/\lambda$) mostrou no geral uma tendência constante sobre o valor unitário, no qual nenhuma diferença significativa do coeficiente $F_{\text{obs}}/F_{\text{calc}}$ maior que 0,05 unidades foi observado ao longo da resolução atingida no experimento. Entretanto, o gráfico de dimensão fractal Meindl-Henn exibe uma distribuição gaussiana ao redor de $-0,35$ e $0,38 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ da densidade eletrônica residual.

Figura 69 - Gráfico do fator de escala $F_{\text{obs}}/F_{\text{calc}}$ versus $\sin(\theta)/\lambda$ (esquerda). Gráfico de dimensão fractal da DE residual (direita) para o modelo da 3TC.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Um resumo dos parâmetros estatísticos do refinamento MM é mostrado Tabela 14. Os fatores de concordância R maiores que 3,0% revelam um problema significativo com a qualidade dos dados experimentais, uma vez que este valor é um pouco mais alto para os valores convencionais desta classe de refinamentos. Neste aspecto, pode-se suspeitar da qualidade dos dados de intensidade principalmente a baixa resolução (altos valores dos erros das intensidades $I\sigma$). Não obstante, este problema não é consideravelmente sério, uma vez que a topologia molecular apresenta valores dos descritores topológicos razoáveis os quais são condizentes com as características moleculares desta estrutura.

6.2.3 Topologia das interações intermoleculares

O empacotamento cristalino desta forma sólida é basicamente arquitetado por três tipos de ligações de hidrogênio fortes. As interações $\text{O5}'\text{-H5}'\text{B}\dots\text{O5}'$ as quais geram cadeias unidimensionais e perpendiculares nas direções cristalográficas a e b , e são interceptadas na direção cristalina c pelas interações $\text{N4-H4B}\dots\text{O2}$ e $\text{N4-H4A}\dots\text{O5}'$ (Figura 70).

Estas três ligações apresentam descritores topológicos recorrentes para esta classe de interações, onde os valores $\nabla^2\rho$ são positivos e com valores médios de 1,5 a $2 \text{ e.}\text{\AA}^{-5}$, característicos

de interações de camada fechada (ver Tabela 17). Baseados nos valores das densidades de energia potencial sobre os BCP, é possível determinar que a ligação $O5'-H5'B...N3$ é a mais forte do empacotamento, apresentando um comportamento de interação eletrostáticas com um leve grau de covalência, sendo que esta interação envolve a concentração de carga do par solitário de elétrons sobre o átomo N3, como observado nos mapas laplacianos (Figura 67).

Figura 70 - Principais interações intermoleculares observadas no empacotamento cristalino da 3TC (forma II). (b) possíveis contatos interatômicos do tipo S...S. Empacotamentos cristalinos: (c) ao longo da direção cristalográfica *a* e (d) ao longo da direção *b*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Um aspecto que chama a atenção no empacotamento cristalino, está relacionado com possível presença de interações fracas do tipo C-H...S e de contatos interatômicos do tipo S...S. Ambas interações apresentando distancias interatômicas menores que a somatória dos raios de

van der Waals. Os descritores topológicos revelam uma baixa concentração de DC sobre os BCP para estas possíveis interações (em torno de $0.05 \text{ e. \AA}^{-5}$), ao tempo que apresentam valores $\nabla^2\rho$ superiores de $0,50 \text{ e. \AA}^{-5}$. Já a elipticidade para o contato S...S apresenta um valor significativamente alto, o que em princípio definiria uma instabilidade para esta interação.

Contudo, uma inspeção sobre o mapa laplaciano projetado para os átomos S3' de moléculas 3TC próximas (Figura 70 b), revelou que o acúmulo de carga na região internuclear do um átomo S3' aponta na direção de uma aparente depleção de carga sobre a distribuição de DC de um átomo S3' vizinho. Os mapas laplacianos quanto experimental como o teórico por RM_{teo} revelam, portanto, uma interação devido à indução de um momento polar entre estes átomos $\text{S}^{\delta-} \dots \text{S}^{\delta+}$. Já na literatura há reportes sobre esta classe de contatos, inclusive mediante estudos teóricos-experimentais de DC.^{137,139-141}

Figura 71 - Mapas laplacianos experimental (esquerda) e por refinamento multipolar teórico (direita) demonstrando a possibilidade de interações S...S.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 17 - Descritores topológicos das interações intra e intermoleculares no sistema 3TC (forma II).

Interações	d_1	d_2	ρ	$\nabla^2 \rho$	ε	G_{BCP}	V_{BCP}	$ V_{BCP} /G_{BCP}$	E_{BCP}
O5'-H5'B...N3 ⁱ	0.5596	1.2153	0.26	3.67	0.15	682.63	-682.63	1,00	0.00
N4-H4B...O2 ⁱⁱ	0.7318	1.348	0.06	1.82	0.43	236.30	-157.53	0,67	105.02
N4-H4A...O5' ⁱⁱⁱ	0.7779	1.3695	0.08	1.85	0.45	262.55	-183.79	0,70	78.77
C6-H6...O5' ^{iv}	0.7515	1.3622	0.08	1.96	0.12	262.55	-183.79	0,70	78.77
C1'-H1'...O2 ^{iv}	1.0117	1.3206	0.13	1.88	0.22	288.81	-262.55	0,91	52.51
C6-H6...O1' ^{iv}	0.9701	1.3402	0.09	1.88	0.49	262.55	-183.79	0,70	78.77
N4-H4A...O1' ⁱⁱⁱ	1.2488	1.4358	0.05	0.93	0.53	131.28	-78.77	0,60	52.51
N4-H4B...O1' ⁱⁱⁱ	1.1845	1.4602	0.05	0.91	0.65	131.28	-78.77	0,60	52.51
C2'-H3'...S3' ^v	0.9927	1.7641	0.03	0.66	0.19	78.77	-52.51	0,67	26.26
S3'...S3' ^v	1.6211	1.6476	0.06	0.53	1.56	78.77	-78,77	1,00	13.13

Códigos de simetria: *i* -1+x,y,z; *ii* -1/2+y,1/2-x,1/4+z; *iii* 1-y,-x,1/2-z; *iv* x,y,z; *v* y,x,1-z. d_1 e d_2 são as distâncias (Å) do BCP aos núcleos da interação. ε : elipticidade do BCP. ρ : densidade eletrônica no BCP (e.Å⁻³). $\nabla^2 \rho$: valor do laplaciano (e.Å⁻⁵). G_{BCP} , V_{BCP} : Densidades de energia cinética e potencial no BCP (kJ/mol . Å⁻³). E_{bcp} : Densidade de energia eletrônica total no BCP (kJ/mol . Å⁻³).

Fonte: Elaborada pelo autor.

O mapeamento do potencial eletrostático sobre uma isosuperfície de DE experimental mostrou as áreas mais negativas (ou seja, menos positivas) associadas com os átomos mais eletronegativos presentes na estrutura, os átomos O2 e O5' dos grupos carbonila e hidroxila, respetivamente. Isto sugere que estes átomos são os mais nucleofílicos e, portanto, a maioria das interações moleculares são devido a eles, como de fato é observado no empacotamento cristalino. A região sobre o átomo N3 exhibe também um potencial consideravelmente negativo, o que está de acordo com a presença do par solitário de elétrons deste átomo (o valor de potencial é ao redor de -0.30 e.Å⁻¹). Por outro lado, o potencial eletrostático experimental está entre valores neutros e levemente positivos sobre a região atômica superficial do átomo de enxofre. De fato, este aspecto está de acordo com o fenômeno da dispersão da carga ao redor deste átomo, como pode ser visto com os resultados das cargas atômicas multipolares e da densidade de deformação.

Figura 72 - Potencial eletrostático experimental da 3TC, mapeado sobre uma isosuperfície da DC a $0,5e \text{ \AA}^{-3}$.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Entretanto, com o intuito de verificar o comportamento da carga sobre o átomo S3'. Foi avaliado a isosuperfície de potencial eletrostático em condição gasosa (Figura 73). A isosuperfície revelou um comportamento similar ao observado experimentalmente, tendo inclusive uma considerável concentração de carga positiva sobre as superfícies laterais do átomo S3'. O que sugere que o comportamento da carga estaria vinculado à conformação nuclear da estrutura e não necessariamente à influência das interações intermoleculares ou campo cristalino. Por outro lado, este aspecto explicaria a possibilidade desta molécula para fornecer contatos $S^{\delta-} \dots S^{\delta+}$ mediante um mecanismo de indução de carga.

Figura 73 - Potencial eletrostático teórico (fase gasosa) da 3TC, mapeado sobre uma isosuperfície da DC a $0,5e \text{ \AA}^{-3}$.
Fonte: Elaborada pelo autor.

6.3 Análise da Densidade de Carga do sal picrato de lamivudina (3TCH-pic)

Foi realizada uma análise da DC da forma sólida 3TCH-pic, discutida na secção 5.4. Com o intuito de avaliar o comportamento da configuração eletrônica envolta do sinton supramolecular de três centros aceptores - dois doadores (3A/2D). O qual é um sinton pouco recorrente entre estruturas geradas pelos adutos cristalinos derivados do ácido pícrico.

Esforços por realizar medidas de difração de raios X em alta resolução que permitissem a construção de um modelo de DC para este composto não foram bem sucedidas. Apesar da qualidade dos cristais que este composto apresentou, os quais permitiram a determinação da estrutura pelo método convencional IAM. Não houve forte espalhamento da amostra para valores altos do ângulo θ , impossibilitando a obtenção de intensidades de reflexão em alta resolução.

Ao mesmo tempo, a desordem posicional do grupo $-O5'H$, a qual persiste inclusive a baixa temperatura, impossibilitaria também a realização de um modelamento multipolar por refinamento de mínimos quadrados, em vista da forte correlação dos parâmetros posicionais e vibracionais sobre estes átomos. Assim a construção de um modelo de DC pelo método convencional de Hansen & Coppens não seria viabilizado para esta classe de estruturas.

Apesar de que na atualidade há diferentes metodologias para superar este tipo de problemas. Como por exemplo o refinamento de *invarioms*, uma abordagem desenvolvida por Dittrich et al.¹⁴² Esta metodologia implica a transferibilidade de DE de agrupamentos químicos

previamente refinados por multipolos e disponíveis em bases de dados, os quais podem ser incorporados no modelo após um normal refinamento IAM, e construir assim a DE total do sistema. Mas para uma aplicação sucedida deste tipo de abordagem a fim de determinar a DC é necessário a obtenção de dados de boa qualidade a uma resolução mínima de $\sin(\theta)/\lambda \sim 1 \text{ \AA}^{-1}$, o qual não foi possível para esta amostra.

Desta maneira, foi proposta a avaliação da DC mediante uma abordagem teórica em fase gasosa por meio de cálculos de DFT para um nível de teoria usando o funcional híbrido M06-2X e um *bases-set* 6-31++g(d,p). Este cálculo (do tipo *single-point*) permitiu a determinação da função de onda molecular para a estrutura do 3TCH-pic. Levando em consideração o posicionamento axial do grupo -O5'H em relação ao plano médio do anel *oxa-S* e *syn*-orientado na direção do anel *cyt*.

Com a função de onda calculada sob estas restrições estruturais. Procedeu-se à determinação da densidade eletrônica e posteriormente a realização da topologia molecular sobre a mesma, mediante o programa AIMAIL. Tendo ênfase principalmente sobre o sinton supramolecular 3A/2D.

Figura 74 - Pontos críticos de ligação (BCP, pontos vermelhos) e caminhos de ligação (BP, linhas laranjas) da DE calculada em fase gasosa para a estrutura do 3TCH-pic.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Da análise topológica realizada sobre a estrutura do sal 3TCH-pic, com ênfase sobre a região do sinton supramolecular 3A/2D. Foi possível observar alguns dos BCP e dos caminhos de ligação (BP) para as interações intermoleculares envolvidas no sinton. Porém, contrário ao esperado, não foi observado BCP e BP sobre a interação dos que envolve os átomos O7P...H3. Desta maneira apesar de que na secção 5.4.1 foi justificada esta interação, perante os parâmetros geométricos determinados para estes átomos (cumprimentos e ângulo de interação), os cálculos teóricos da DE em fase gasosa não favorecem a formação da mesma.

Em contrapartida, a análise topológica revelou uma possível deslocalização da carga por causa da ressonância no anión picrato. Principalmente pela distribuição homogênea dos BCP em torno dos grupos -NO₂ no *pic*, e inclusive pela presença de BCP e BP entre os átomos de oxigênio O7P, O1P e O2P. Esta ressonância é mais pronunciada sobre o fragmento que envolve os átomos O1P e O7P, devido à planaridade observada no agrupamento nitro (O6P-N3P-O7P) com relação ao plano médio do anel aromático. Como consequência esta ressonância comprometeria a disposição do par solitário de elétrons no átomo O7P, desfavorecendo a formação da interação N3-H3...O7.

Já o mapa laplaciano projetado sobre o plano médio dos átomos N4, N3 e O1P permite visualizar a morfologia da DE sobre o sinton supramolecular (Figura 75). Um aspecto destacável é a polarização da DE sobre o átomo O7P, a qual exhibe inclusive as distribuições dos máximos de concentração de carga (pares de elétrons solitários) localizados perpendicularmente ao vetor da ligação N3P-O7P, e apontando frontalmente à distribuição eletrônica do átomo O1P. Por outro lado, ganha destaque uma possível interação O^{δ-}... O^{δ+} entre o átomo O2 da carbonila presente no anel *cyt*, com o átomo O7P, provavelmente pelo efeito de despolarização sobre a direção do vetor de ligação N3P-O7P. Assim, os efeitos indutivos pelas distribuições dos máximos de carga observados no mapa de laplaciano, evidenciariam a probabilidade de não gerar uma interação intermolecular entre o átomo O7P e o átomo H3.

Os descritores topológicos das ligações e interações intermoleculares do sinton supramolecular (Tabela 18) apresenta valores convencionais. Valores similares de concentração de DC e $\nabla^2\rho$ nas ligações do anión *pic*⁻ são indicativos do efeito de ressonância sobre este sistema. As ligações de hidrogênio apresentaram valores positivos de $\nabla^2\rho$ em torno da faixa 1,5 – 3,0 e.Å⁻², o que caracteriza ligações de hidrogênio fortes com um considerável caráter

eletrostático. As densidades de energia sobre os BCP, foram calculados usando o tratamento de Cremer & Kraka respectivamente.¹⁴³

Figura 75. Mapa de laplaciano sobre o plano médio dos átomos N3, N4 e O1P.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 18 - Descritores topológicos das ligações e interações e intermoleculares do sinton supramolecular 2D/3A no sistema 3TCH-pic.

Átomos	R_{BCP}	ρ	$\nabla^2 \rho$	ε	G_{BCP}	V_{BCP}	E_{BCP}
O1N...H3	1,9834	0,155	2,489	0,02	58,79	-49,78	9,01
O1P...H41	1,9676	0,166	2,929	0,02	68,10	-56,42	11,68
O2P...H41	2,3395	0,076	1,229	0,39	27,18	-20,88	6,30
O1P—C1P	1,2518	2,497	-6,358	0,03	1385,04	-2943,25	-1558,22
N3—H3	0,9323	2,556	-62,723	0,03	121,94	-1952,26	-1830,32
C4—N3	1,3609	2,156	-22,455	0,07	553,88	-49,78	-1165,49
C4—N4	1,3123	2,377	-24,057	0,13	725,49	-2106,22	-1380,72
N4—H41	0,8326	3,294	-91,689	0,03	184,71	-2866,74	-2682,03
N2P—O1P	1,2378	3,287	-24,326	0,11	939,52	-2541,62	-1602,10
N3P—O7P	1,2233	3,389	-26,312	0,11	989,21	-2695,09	-1705,88

Fonte: Elaborada pelo autor.

Entretanto, ao observar as superfícies interatômicas acompanhadas da integração dos raios atômicos sobre os átomos envolvidos no sinton (Figura 76), é possível ter uma noção da morfologia da carga. A qual se mostra consideravelmente esférica no átomo O7P, em

comparação às morfologias dos átomos O1P e O2P, como resultado da polarização ou perturbação devido à participação nas ligações intermoleculares.

Figura 76 - Superfícies interatômicas e volumes atômicos por integração dos raios atômicos sobre os átomos do sinton supramolecular.

Fonte: Elaborada pelo autor.

6.4 Análise das energias eletrônicas cristalinas das formas sólidas – *Energy frameworks*

Em uma tentativa por ancorar os conceitos dos cálculos teóricos e de algumas das propriedades associadas à distribuição da DE em estruturas cristalinas. Foram realizadas com ajuda do programa Crystal Explorer,¹⁰² determinações das energias de interação intermolecular para cada uma das formas sólidas que foram reportadas neste documento. Esta energia de interação total é geralmente definida como:

$$E_{\text{Tot}} = k_{ele}E_{ele} + k_{pol}E_{pol} + k_{dis}E_{dis} + k_{rep}E_{rep} \quad (28)$$

A qual é a contribuição de quatro tipos de energias: eletrostática (E_{ele}), polarização (E_{pol}), dispersão (E_{dis}) e repulsão ou troca-correlação (E_{rep}). Os termos k são fatores de escala otimizados a partir de um processo de calibração de cálculos mecanoquânticos de alguns

compostos de referência, e dependem do tipo de nível de teoria no qual é realizado o cálculo da função de onda e da energia.¹⁴⁴

O cálculo destas energias está intrinsicamente relacionado com a determinação das densidades eletrônicas das moléculas. Assim, em princípio as densidades eletrônicas e consequentemente as energias de interação, podem ser estabelecidas pela determinação da função de onda do sistema.

No entanto, uma abordagem experimental, levando em conta efeitos da deformação da densidade eletrônica pelo campo cristalino, levaria a uma determinação mais realista e acurada da energia total de interação. Mas isto não é tarefa fácil, como já foi discutido previamente. Devido à impossibilidade de realizar em todos os casos determinações experimentais das DC. Sendo assim, propôs-se realizar uma apreciação teórica destas energias e utilizar uma ferramenta nova, como são os gráficos de redes de energia ou *energy frameworks*. Com o intuito de visualizar a propagação das energias de interação entorno das redes cristalinas, e obter uma ideia da estabilidade energética destes sistemas, desde uma abordagem mais simplificada, porém, bastante aproximada. E tratar de entendermos os mecanismos pelos quais as moléculas se arquivam dentro dos arranjos cristalinos. Esta é uma peça chave para os estudos de engenharia de cristais.

Portanto, os *energy frameworks* é uma ferramenta visual, que permite determinar a propagação das energias de interação ao longo do arranjo cristalino, e extrair ideias de como as interações intermoleculares favorecem ou não na estabilização rede cristalina.

Para a construção do *energy framework* é primeiro realizado o cálculo das energias de interação de cada um dos componentes que formam a unidade assimétrica, para cada uma das formas sólidas. Nesse sentido são criados *clusters* de moléculas para cada um dos componentes com um raio atômico de 3,8 Å (com exceção da forma sólida 3TC-pIB, onde foi utilizado um raio de 4,0 Å devido à presença de átomos de iodo na estrutura).¹⁴⁵ Todos os cálculos realizados nesta análise foram usando DFT com o nível de teoria CE-B3LYP/6-31G(d,p), o qual é o convencional funcional híbrido de troca e correlação, adaptado para o programa Crystal Explorer mediante um método de ajuste matemático específico para otimização e minimização do desvio médio dos valores de energia.¹⁴⁴

Uma vez são estabelecidas as energias de interação, a plataforma visual do programa Crystal Explorer, permite plotar a rede tridimensional de energia em função das dimensões do empacotamento cristalino, sendo que só três tipos de redes de energia são permitidos: rede de

energias coulombianas (vermelha), de dispersão (amarela) e totais (azul). Para isso o programa usa elementos geométricos para a representação da energia. Assim são projetados cilindros ou tubos ao longo das redes cristalinas, cujas dimensões (tamanho do tubo) são proporcionais aos valores das energias. Para os gráficos das redes foram usados os critérios de: tamanho de tubo de 80 unidades e um valor de corte para representar energias superiores a 20 kJ/mol.¹⁴⁶

A continuação é realizada uma breve descrição dos *energy-frameworks* calculados para cada uma das formas sólidas derivadas da 3TC e FTC:

3TCH-SO₄

Figura 77 - *Energy frameworks* da forma 3TCH-SO₄ plotados ao longo da direção cristalográfica *c*.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Contribuições semelhantes da energia coulombiana e de dispersão à energia total do sistema. Rede alta altamente simétrica, o que representa uma alta estabilidade, pelo balanço das forças de atração e repulsão.

3TCH-PF₆

Figura 78 - *Energy frameworks* da forma 3TCH-PF₆ plotados ao longo da direção cristalográfica *a*.
Fonte: Elaborada pelo autor.

A rede possui uma alta contribuição da energia coulombiana. Há uma considerável contribuição de energias de desestabilização, o que torna este sistema instável. Não é tão evidente quanto no sol 3TCHSO₄ o balanço das forças de atração-repulsão.

FCTH-Cl

Figura 79 - *Energy frameworks* da forma FCTH-Cl plotados ao longo da direção cristalográfica *a*.
Fonte: Elaborada pelo autor.

A maior contribuição à rede provem da interação coulombiana entre os pares iônicos, isto é, da interação eletrostática entre os íons. A dispersão é produto do acoplamento dos planos moleculares estabilizados principalmente pelo π -stacking. Configura-se uma rede de energia total simétrica e estável, que permite o balanço na distribuição das cargas.

3TCH-succ

Figura 80 - *Energy frameworks* da forma 3CTH-succ plotados ao longo da direção cristalográfica *a*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Esta rede de energia contém uma forte contribuição das energias coulombianas, envolvidas na formação do sinton entre o carboxílico e o grupo cyt, demonstrando sua natureza eletrostática. Entretanto, há uma forte contribuição eletrostática das ligações de hidrogênio principalmente com as moléculas de água. Ao mesmo tempo, observam-se energias de desestabilização (linhas amarelas na rede de energia coulombiana) associadas à presença das moléculas de água na rede. Estes aspectos apontam a uma menor coesão do empacotamento cristalino.

3TCH-pBNO₂

Figura 81 - *Energy frameworks* da forma 3TCH-pBNO₂ plotados ao longo da direção cristalográfica *b*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Esta rede apresenta também uma forte contribuição da energia coulombiana à energia total, o que condiz com a característica do sistema ser salino. Assim as interações desse sistema são predominantemente eletrostáticas, e mais pronunciadas sobre o sinton supramolecular I (seção 4.2.1). Igualmente a dispersão se propaga na direção do π -stacking. E observa-se também algumas energias desestabilizadoras, principalmente nas interações que envolvem as moléculas de água.

3TC-pFB

Figura 82- *Energy frameworks* da forma 3TC-pFB plotados ao longo da direção cristalográfica *a*.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Esta rede possui uma grande contribuição da energia eletrostática associada ao sinton supramolecular responsável pela interação entre a 3TC e o coformador. A energia de dispersão surge como resultado do acoplamento (π -stacking) dos planos moleculares ao longo da direção cristalográfica *c*, e se propaga nessa mesma direção. Esta rede de energia sugere um empacotamento cristalino mais compacto.

3TC-pIB

Figura 83 - *Energy frameworks* da forma 3TC-pIB plotados ao longo da direção cristalográfica *a*.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Para esta rede há maior contribuição da energia coulombiana à energia total da rede cristalina. Sendo demonstrada que grande parte da propagação da energia total está na direção onde acontecem os síntons supramoleculares I, que possuem um alto valor de energia eletroestática. A energia de dispersão é propagada na mesma direção do π -stacking, entre as camadas moleculares ao longo da direção cristalográfica *a*. A rede como tal representa um empacotamento de menor coesão quando compara à do seu homólogo 3TC-pFB.

3TC-cina

Figura 84 - *Energy frameworks* da forma 3TC-cina plotados ao longo da direção cristalográfica *b* e *a* (inferior direito).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Apesar de que nesta estrutura não há formação de cargas, como acontece nos sais, a maior contribuição à rede de energia total provém da energia coulombiana, associada principalmente ao sinton molecular II. O qual apesar das suas interações não serem assistidas por carga, estas possuem um certo grau de caráter eletrostático. A energia de dispersão ganha intensidade devido ao forte π -stacking produto do empilhamento dos planos moleculares (secção 5.2.2).

3TCH-pic

Figura 85 - *Energy frameworks* da forma 3TCH-pic plotados ao longo da direção cristalográfica *a*.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Esta estrutura por se tratar de um sal, a sua rede de energia representa uma forte contribuição da energia coulombiana à rede de energia total. Principalmente pelas interações de caráter eletrostático associadas ao sinton supramolecular 3A/2D (secção 5.4.1). A energia de dispersão é propagada também ao longo da direção cristalográfica *c*, onde acontece o π -stacking.

3TCH-NO₃

Figura 86 - *Energy frameworks* da forma 3TCH-NO₃ plotados ao longo da direção cristalográfica *a* e *c* (*framework* do centro correspondente à energia de dispersão).
Fonte: Elaborada pelo autor.

A rede de energia total condiz com o esperado para um composto salino, onde a grande maioria das interações são puramente eletrostáticas, devido à formação das cargas após a protonação. Não obstante, esta rede não apresenta uma forte coesão, sendo inclusive observadas energias de desestabilização na rede coulombiana, (linhas amarelas) como consequência da proximidade entre os cátions $3TC^+$.

3TC (forma II)

Figura 87 - *Energy frameworks* da forma 3TC (forma II) plotados ao longo da direção cristalográfica *a*.
Fonte: Elaborada pelo autor.

A rede de energia total tem uma maior contribuição da energia coulombiana. No entanto, há uma propagação semelhante das energias coulombianas e de dispersão ao longo das direções cristalográficas *a* e *b* devido ao empacotamento tetragonal. Dado a simetria na propagação das energias, pode-se considerar este sistema como uma rede de energia estável.

7 CONCLUSÕES

Este estudo permitiu elucidar nove novas formas sólidas inéditas derivadas de dois fármacos antirretrovirais amplamente usados, a lamivudina (3TC) e a emtricitabina (FTC). A quantidade de novas formas sólidas revela a versatilidade química que esta classe de compostos pode exibir, e mais importante, a qualidade de compostos cristalinos que estas formam, o que permitiu realizar experimentos de difração em monocristais sucedidos, inclusive em alta resolução.

Algumas características conformacionais foram recorrentes entre algumas das formas sólidas, sendo um aspecto destacável a descoberta de novos sítios supramoleculares inéditos para este tipo de compostos. Por outro lado, as abordagens do *continuo sal-cocrystal*, e as variações Δ_{C-O} e Δ_{C-N} permitiu em alguns casos conferir a natureza das interações com as quais fármaco-coformador interagem, e dar uma correta categorização para cada uma das formas sólidas aqui documentadas. A categorização de formas sólidas derivadas de IFA, é um tema amplamente debatido, por questões de patente e propriedade intelectual.

Em muitos casos, empacotamentos cristalinos bastantes coesos foram observados, o que permite inferir a estabilidades que as novas formas podem exibir, permitindo assim inferir, se estas formas são candidatos ideais para abordar a problemática enquanto a purificação e extração durante os processos de manufatura destes fármacos. O reconhecimento dos empacotamentos cristalinos e dos padrões de interações intermoleculares, são peças chave para a modulação de propriedades físico-químicas e farmacêuticas. Um exemplo disso é a formação de uma solução sólida de IFA, a qual pode ser modulada pelo reconhecimento da arquitetura supramolecular e pelas relações estequiométricas dos componentes. Este é o caso da solução sólida 3TC:FTC (forma I) recentemente publicada, cuja formação foi o resultado de um planejamento racional baseado nos lineamentos da engenharia de cristais.¹⁴⁷

Uma importantíssima contribuição enquanto a descrição acurada da estrutura eletrônica desta classe de compostos também é apresentada, sendo um estudo inovador para este tipo de fármacos. Mediante a análise de densidade de carga e sua topologia, foi possível estabelecer o papel que os átomos desenvolvem dentro da estrutura, principalmente o papel que o átomo de enxofre apresenta, o que permite inferir propriedades farmacológicas, como um possível mecanismo de interação fármaco-receptor, isto baseado com dados experimentais, o que dá um maior peso às observações aqui relatadas.

A sinergia dos estudos de DC e de engenharia de cristais permitiu, portanto, inferir aspectos básicos no que se refere às energias de interação cristalina e consequentemente às estabilidades de todos os sistemas que foram reportados neste trabalho. Esta abordagem bastante pragmática é um campo que ainda está em desenvolvimento, e o que se busca é tratar de correlacionar a cada vez mais as características eletrônicas dos sistemas com as propriedades físico-químicas dos mesmos. Isto explica o porquê dos poucos relatos na literatura ancorando estas abordagens.

Em vista da quantidade de resultados discutidos no texto, algumas caracterizações suplementares de estado sólido estão reportadas somente nos apêndices deste documento. No entanto, é importante correlacionar as características dos empacotamentos cristalinos (principalmente as energias de interação) com as propriedades macroscópicas como os pontos de fusão. Portanto, nós pretendemos seguir aprofundando nestas metodologias, e exaurir ao máximo os conceitos teóricos das DC e energias a nível molecular, e extrapolar estes resultados a sistemas macroscópicos, no intuito de prever propriedades físico-químicas e farmacêuticas de compostos com potencial aplicação farmacológica.

REFERENCIAS

- 1 GILLI, G. et al. Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the .beta.-diketone fragment. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 3, p. 1023-1028, 1989.
- 2 DESIRAJU, G. Crystal engineering: a brief overview. **Journal of Chemical Sciences**, v. 122, n.5, p. 667-675, 2010.
- 3 ALMARSSON, O.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? **Chemical Communications**, n. 17, p. 1889-1896, 2004. doi: 10.1039/B402150A.
- 4 WOUTERS, J.; QUERE, L.; THURSTON, D. E. **Pharmaceutical salts and co-crystals**. Londres: Royal Society of Chemistry, 2011.
- 5 SCHULTHEISS, N.; HENCK, J.-O. Role of co-crystals in the pharmaceutical development continuum. In: WOUTERS, J.; QUERE, L.; THURSTON, D. E. (Ed.) **Pharmaceutical salts and co-crystals**. Londres: Royal Society of Chemistry, 2011. cap. 6. p. 110-127.
- 6 EBENEZER, S.; MUTHIAH, P. T. Design of co-crystals/salts of aminopyrimidines and carboxylic Acids through recurrently occurring synthons. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 7, p. 3766-3785, 2012.
- 7 DESIRAJU, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, n. 21, p. 2311-2327, 1995.
- 8 CHILDS, S. L.; STAHLY, G. P.; PARK, A. The salt–cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 323-338, 2007.
- 9 DA SILVA, C. C. P. et al. Controlled synthesis of new 5-fluorocytosine cocrystals based on the pKa rule. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 9, p. 4383-4393, 2014.
- 10 SCOGS (Select Committee on GRAS Substances). USA, 2018. **Administration drugs**. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS>>. Acesso em: 01 jun. 2017.
- 11 BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites virais. 2016. Disponível em: <[HTTP://WWW.AIDS.GOV.BR/PCDT/7](http://WWW.AIDS.GOV.BR/PCDT/7)>. Acesso em: 10 mai. 2016.
- 12 HEPCENTRO. **Hepatite B**. Disponível em: <[HTTP://WWW.HEPCENTRO.COM.BR/HEPATITE_B.HTM](http://WWW.HEPCENTRO.COM.BR/HEPATITE_B.HTM)>. Acesso em: 10 maio 2016.

13 DE CLERCQ, E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 33, n. 4, p. 307-320, 2009.

14 CNN. **Doctor treats Ebola with HIV drug in Liberia** -- seemingly successfully. USA. 2014. Disponível em: <<https://edition.cnn.com/2014/09/27/health/ebola-hiv-drug/index.html>>. Acesso em: 15 maio 2016.

15 HENSLEY, L. E. et al. Lack of effect of lamivudine on Ebola virus replication. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 550-552, 2015.

16 HARRIS, R. K. et al. 'Polymorphism' in a novel anti-viral agent: Lamivudine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 12, p. 2653-2660, 1997. doi: 10.1039/A704709F.

17 LUPIN LIMITED. Nilesh Bhimsingh Dumre et al. **An improved process for the manufacture of cis(-)-lamivudine**. EP2086955A2, 30 Oct. 2006, 12 Aug. 2009.

18 HETERO RES FOUNDATION. Bandi Parthasaradhi Reddy et al. **Process for preparing lamivudine polymorph form**. US008536151B2, 01 Sept. 2008, 09 June 2011.

19 CHADHA, R.; ARORA, P.; BHANDARI, S. Polymorphic forms of lamivudine: characterization, estimation of transition temperature, and stability studies by thermodynamic and spectroscopic studies. **ISRN Thermodynamics**, v. 2012, 2012. doi:10.5402/2012/671027.

20 GOODYEAR, M. D. et al. Practical enantioselective synthesis of lamivudine (3TC™) via a dynamic kinetic resolution. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 49, p. 8535-8538, 2005.

21 CASO, M. F. et al. Highly stereoselective synthesis of lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC) by a novel N-Glycosidation procedure. **Organic Letters**, v. 17, n. 11, p. 2626-2629, 2015.

22 PINHEIRO, E. D. S.; ANTUNES, O. A. C.; FORTUNAK, J. M. D. A survey of the syntheses of active pharmaceutical ingredients for antiretroviral drug combinations critical to access in emerging nations. **Antiviral Research**, v. 79, n. 3, p. 143-165, 2008.

23 CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD. Yanlong Liu; Fei Liu; Xiquan Zhang. **Lamivudine oxalate and preparation method thereof**. US20130053560 A1, 25 Feb. 2010, 28 Feb. 2013

24 Mohan Prasad; Santosh Richhariya; Kaptan Singh. **Crystalline 1-menthyl (2r, 5s)-5-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-2h-pyrimidin-1-yl)[1, 3]oxathiolan-2-carboxylate and process for preparation thereof**. PCT Int. Appl. WO2007077505A3, 30 Dec. 2005, 11 Dec. 2007.

25 PERUMALLA, S. R.; SUN, C. C. Design and preparation of a 4:1 Lamivudine–Oxalic acid CAB cocrystal for improving the Lamivudine purification process. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 8, p. 3990-3995, 2014.

- 26 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Essential medicines and health products: who model lists of essential medicines.** Disponível em: <[HTTP://WWW.WHO.INT/MEDICINES/PUBLICATIONS/ESSENTIALMEDICINES/EN/](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/)> Acesso em: 15 mar. 2016.
- 27 HAMILTON, R. **Tarascon pocket pharmacopoeia 2015 deluxe lab-coat edition.** Burlington, MA: Jones & Bartlett Publishers, 2015.
- 28 BRAGG, W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by crystals. **Proceedings of the Royal Society of London Series A**, v. 88, n. 605, p. 428-438, 1913.
- 29 MASSA, W. **Crystal structure determination.** Berlin: Springer, 2004.
- 30 WOOLFSON, M. M.; WOOLFSON, M. M. **An introduction to X-ray crystallography.** Cambridge: Cambridge University Press, 1997.
- 31 GATTI, C.; MACCHI, P. **Modern charge-density analysis.** Berlin: Springer, 2012.
- 32 HAUPTMAN, H. The direct methods of x-ray crystallography. **Science**, v. 233, n. 4760, p. 178-183, 1986.
- 33 GÁBOR, O.; ANDRÁS, S. Ab initio structure solution by charge flipping. **Acta Crystallographica Section A**, v. 60, n. 2, p. 134-141, 2004.
- 34 PATTERSON, A. L. A Fourier series method for the determination of the components of interatomic distances in crystals. **Physical Review**, v. 46, n. 5, p. 372-376, 1934.
- 35 MACCHI, P. Modern charge density studies: the entanglement of experiment and theory. **Crystallography Reviews**, v. 19, n. 2, p. 58-101, 2013.
- 36 COPPENS, P. **X-ray charge densities and chemical bonding.** Chester, England: International Union of Crystallography, 1997.
- 37 GIACOVAZZO, C. **Fundamentals of crystallography.** Oxford: Oxford University Press, 2002.
- 38 BROWN, P. J. et al. Intensity of diffracted intensities. In: **INTERNATIONAL tables for crystallography volume C: mathematical, physical and chemical tables.** Dordrecht: Springer Netherlands, 2004. p. 554-595.
- 39 SHELDRICK, G. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica A**, v. 64, n. 1, p. 112-122, 2008.
- 40 HOSER, A. A. **Optimisation of the refinement procedure of charge density data and examples of its application.** 2013. 213p. Ph. D. Thesis (Chemistry) - Department of Chemistry, University of Warsaw, Warsaw, 2013.

- 41 DEBYE, P. Zerstreuung von Röntgenstrahlen. **Annalen der Physik**, v. 351, n. 6, p. 809-823, 1915.
- 42 COPPENS, P. Comparative X-ray and neutron diffraction study of bonding effects in s-Triazine. **Science**, v. 158, n. 3808, p. 1577-1579, 1967.
- 43 BADER, R. F. W. **Atoms in molecules: a quantum theory**. New York: Clarendon Press, 1994.
- 44 MACCHI, P.; SIRONI, A. Chemical bonding in transition metal carbonyl clusters: complementary analysis of theoretical and experimental electron densities. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 238–239, p. 383-412, 2003. doi: 10.1016/S0010-8545(02)00252-7.
- 45 KUBICKI, M. et al. Experimental electron density of 1-Phenyl-4-nitroimidazole and topological analysis of C–H···O and C–H···N hydrogen bonds. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 106, n. 14, p. 3706-3714, 2002.
- 46 KRAWCZUK, A.; MACCHI, P. Charge density analysis for crystal engineering. **Chemistry Central Journal**, v. 8, n. 1, p. 68, 2014.
- 47 STEWART, R. Electron population analysis with rigid pseudoatoms. **Acta Crystallographica A**, v. 32, n. 4, p. 565-574, 1976.
- 48 HANSEN, N.; COPPENS, P. Testing aspherical atom refinements on small-molecule data sets. **Acta Crystallographica A**, v. 34, n. 6, p. 909-921, 1978.
- 49 CLEMENTI, E.; ROETTI, C. Roothaan-Hartree-Fock atomic wavefunctions: Basis functions and their coefficients for ground and certain excited states of neutral and ionized atoms, $Z \leq 54$. **Atomic Data and Nuclear Data Tables**, v. 14, n. 3, p. 177-478, 1974.
- 50 SLATER, J. C.; KIRKWOOD, J. G. The Van Der Waals forces in gases. **Physical Review**, v. 37, n. 6, p. 682-697, 1931.
- 51 ELLENA, J. **Influencia de los efectos cooperativos sobre las propiedades electrotáticas de nitroanilinas**. 1998. 161p. Tesis (Doctorado en Física) - Departamento de Física, Universidad de La Plata, La Plata, 1998.
- 52 BADER, R. **Atoms in molecules a quantum theory**. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- 53 OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U.; RAMOS, M. N. A topologia molecular QTAIM e a descrição mecânico-quântica de ligações de hidrogênio e ligações de di-hidrogênio. **Química Nova**, v. 33, n. 5, p. 1155-1162, 2010.
- 54 DE BRITO, A. C. F. et al. Synthesis, crystal structure, photophysical properties and theoretical studies of a novel bis(phenylisoxazolyl) benzene derivative. **Journal of Molecular Structure**, v. 1163, p. 197-204, 2018. doi: 10.1016/j.molstruc.2018.03.009.

- 55 ABRAMOV, Y. On the possibility of kinetic energy density evaluation from the experimental electron-density distribution. **Acta Crystallographica A**, v. 53, n. 3, p. 264 - 272, 1997.
- 56 ESPINOSA, E.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; MOLINS, E. From weak to strong interactions: a comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H...F–Y systems. **Journal of Chemical Physics**, v. 117, n. 12, p. 5529-5542, 2002.
- 57 GATTI, C. Chemical bonding in crystals: new directions. **Zeitschrift für Kristallographie: crystalline materials**, v. 220, n. 5/6, p. 399-457, 2005.
- 58 BADER, R. F. W.; ESSÉN, H. The characterization of atomic interactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 80, n. 5, p. 1943-1960, 1984.
- 59 VOLKOV, A. et al. On the calculation of the electrostatic potential, electric field and electric field gradient from the aspherical pseudoatom model. **Acta Crystallographica A**, v. 62, n. 5, p. 400-408, 2006.
- 60 MCWEENY, R. **Methods of molecular quantum mechanics**. 2nd ed. London: Academic Press, 1992.
- 61 SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory**. Mineola: Dover Publications, 1996.
- 62 Roothaan, C. C. J. New Developments in molecular orbital theory. **Reviews of Modern Physics**, v. 23, n. 2, p. 69-89, 1951.
- 63 PARR, R. G.; WEITAO, Y. **Density-functional theory of atoms and molecules**. Oxford: Oxford University Press, 1989.
- 64 KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138, 1965.
- 65 KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A chemist's guide to density functional theory**. Weinheim: Wiley, 2015.
- 66 DOVESI, R. et al. CRYSTAL14: a program for the ab initio investigation of crystalline solids. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 114, n. 19, p. 1287-1317, 2014.
- 67 PISANI, C.; DOVESI, R. Exact-exchange Hartree–Fock calculations for periodic systems. I. illustration of the method. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 501-516, 1980.
- 68 CRYSTAL TUTORIALS WEB SITE. Torino(Italia): University of Torino, 2017. **Basis set input**. Disponível em: <http://tutorials.crystalsolutions.eu/tutorial.html?td=basis_set&tf=basis_set_tut>. Acesso em: 01 fev. 2018.

- 69 FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09**. Wallingford, USA: Gaussian Ins., 2009.
- 70 HIRSHFELD, F. Bonded-atom fragments for describing molecular charge-densities. **Theoretica Chimica Acta**, v. 44, n. 2, p. 129-138, 1977.
- 71 SPACKMAN, M. A.; BYROM, P. G. A novel definition of a molecule in a crystal. **Chemical Physics Letters**, v. 267, n. 3-4, p. 215-220, 1997.
- 72 GRYL, M.; CENEDESE, S.; STADNICKA, K. Crystal engineering and charge density study of pharmaceutical nonlinear optical material: melamine-barbital co-crystal. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 119, n. 1, p. 590-598, 2015.
- 73 DU, J. J. et al. Using electron density to predict synthon formation in a 4-hydroxybenzoic acid: 4,4'-bipyridine cocrystal. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 3, p. 1786-1798, 2018.
- 74 GRYL, M.; KRAWCZUK-PANTULA, A.; STADNICKA, K. Charge-density analysis in polymorphs of urea-barbituric acid co-crystals. **Acta Crystallographica B**, v. 67, part 2, p. 144-154, 2011.
- 75 ALLEN, F. The Cambridge structural database: a quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica B**, v. 58, n. 3 Part 1, p. 380-388, 2002.
- 76 COLLECT: data collection software. Delft, The Netherlands: Nonius, 1998.
- 77 OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. **Methods in Enzymology**, v. 276, p. 307-326, 1997. doi: 10.1016/S0076-6879(97)76066-X.
- 78 HERBST-IRMER, R.; STALKE, D. Experimental charge-density studies: data reduction and model quality: the more the better? **Acta Crystallographica B**, v. 73, n. 4, p. 531-543, 2017.
- 79 SAINT. Madison, Wisconsin, USA: Bruker, 2012
- 80 SHELDRICK, G. M. **SADABS**. Germany: University of Göttingen, 1996
- 81 PRINCE, E. **International tables for crystallography, mathematical, physical and chemical tables**. Dordrecht: Wiley, 2004.
- 82 FLACK, H. On enantiomorph-polarity estimation. **Acta Crystallographica A**, v. 39, n. 6, p. 876-881, 1983.
- 83 DOLOMANOV, O. V. et al. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. **Journal of Applied Crystallography**, v. 42, n. 2, p. 339-341, 2009.
- 84 FARRUGIA, L. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 4, p. 837-838, 1999.

- 85 HUBSCHLE, C. B.; SHELDRICK, G. M.; DITTRICH, B. ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL. **Journal of Applied Crystallography**, v. 44, n. 6, p. 1281-1284, 2011.
- 86 KORITSANSZKY, T. et al. **XD2006** - a computer program package for multipole refinement, topological analysis of charge densities and evaluation of intermolecular energies from experimental and theoretical structure factors: manual version september 2007: program version 5.42 september 2007. Disponível em: <<http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/xd-home/docs/xd2006manual.pdf>>. Acesso em : 23 jan. 2016.
- 87 WHITTEN, A. E.; SPACKMAN, M. A. Anisotropic displacement parameters for H atoms using an ONIOM approach. **Acta Crystallographica B**, v. 62, n. 5, p. 875-888, 2006.
- 88 MADSEN, A. SHADE web server for estimation of hydrogen anisotropic displacement parameters. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 5, p. 757-758, 2006.
- 89 MUNSHI, P. et al. Estimated H-atom anisotropic displacement parameters: a comparison between different methods and with neutron diffraction results. **Acta Crystallographica A**, v. 64, n. 4, p. 465-475, 2008.
- 90 CLEMENTI, E.; RAIMONDI, D. L. Atomic screening constants from SCF functions. **Journal of Chemical Physics**, v. 38, n. 11, p. 2686-2689, 1963.
- 91 STEWART, R. F.; DAVIDSON, E. R.; SIMPSON, W. T. Coherent X-ray scattering for the hydrogen atom in the hydrogen molecule. **Journal of Chemical Physics**, v. 42, n. 9, p. 3175-3187, 1965.
- 92 VOLKOV, A.; ABRAMOV, Y. A.; COPPENS, P. Density-optimized radial exponents for X-ray charge-density refinement from ab initio crystal calculations. **Acta Crystallographica A**, v. 57, n. 3, p. 272-282, 2001.
- 93 DOMINIAK, P. M.; COPPENS, P. Finding optimal radial-function parameters for S atoms in the Hansen-Coppens multipole model through refinement of theoretical densities. **Acta Crystallographica A**, v. 62, n. 3, p. 224-227, 2006.
- 94 ZHUROV, V. V.; ZHUROVA, E. A.; PINKERTON, A. A. Optimization and evaluation of data quality for charge density studies. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 2, p. 340-349, 2008.
- 95 MEINDL, K.; HENN, J. Foundations of residual-density analysis. **Acta Crystallographica A**, v. 64, n. 3, p. 404-418, 2008.
- 96 HUBSCHLE, C. B.; DITTRICH, B. MoleCoolQt - a molecule viewer for charge-density research. **Journal of Applied Crystallography**, v. 44, n. 1, p. 238-240, 2011.
- 97 LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.

- 98 GATTI, C.; SAUNDERS, V. R.; ROETTI, C. Crystal field effects on the topological properties of the electron density in molecular crystals: the case of urea. **Journal of Chemical Physics**, v. 101, n. 12, p. 10686-10696, 1994.
- 99 VOLKOV, A. et al. On the origin of topological differences between experimental and theoretical crystal charge densities. **Acta Crystallographica A**, v. 56, n. 4, p. 332-339, 2000.
- 100 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008.
- 101 KEITH, T A. **AIMALL version 16.05.18**. Overland, USA: Gristmill software, 2016
- 102 WOLFF, S.K. et al. **Crystal Explorer version 3.1**. Perth, Australia: University of Western Australia, 2012.
- 103 MARTINS, F. T. et al. Vibrational and thermal analyses of multicomponent crystal forms of the anti-HIV drugs lamivudine and zalcitabine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 110, p. 76-82, 2015.
- 104 ELLENA, J.; PAPARIDIS, N.; MARTINS, F. T. Toward supramolecular architectures of the anti-HIV drug lamivudine: understanding the effect of the inclusion of water in a hydrochloride form. **CrystEngComm**, v. 14, n. 7, p. 2373-2376, 2012.
- 105 MARTINS, F. T. et al. Lamivudine salts with improved solubilities. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 6, p. 2143-2154, 2012.
- 106 TENORIO, J. C. et al. Isostructurality and the conformational role of the 2prime or minute,3prime or minute-moieties in the diversity of lamivudine crystal forms probed in halide salts. **CrystEngComm**, v. 17, n. 28, p. 5187-5194, 2015.
- 107 SHALAEVA, M. et al. Measurement of dissociation constants (pKa values) of organic compounds by multiplexed capillary electrophoresis using aqueous and cosolvent buffers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 7, p. 2581-2606, 2008.
- 108 ELLENA, J. et al. Base-paired and Base-stacked structures of the anti-HIV drug Lamivudine: a nucleoside DNA-mimicry with unprecedented topology. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 10, p. 5138-5147, 2012.
- 109 DICKERSON, R. et al. The anatomy of A-, B-, and Z-DNA. **Science**, v. 216, n. 4545, p. 475-485, 1982.
- 110 BANERJEE, R. et al. Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities. **Crystal Growth & Design**, v. 5, n. 6, p. 2299-2309, 2005.

- 111 MARTINS, F. T. et al. Crystal engineering of an anti-HIV drug based on the recognition of assembling molecular frameworks. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 12, p. 5283-5292, 2009.
- 112 BHATT, P. M. et al. Co-crystals of the anti-HIV drugs lamivudine and zidovudine. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 2, p. 951-957, 2008.
- 113 CAPELETTI DA SILVA, C. et al. Salts of the anti-HIV drug lamivudine with phthalic and salicylic acids. **CrystEngComm**, v. 14, n. 14, p. 4562-4566, 2012.
- 114 TENORIO CLAVIJO, J. C. **Planejamento, obtenção e caracterização de novas formas sólidas do fármaco antirretroviral lamivudina (3TC)**. 2013. 132 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.
- 115 ETTER, M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. **Accounts of Chemical Research**, v. 23, n. 4, p. 120-126, 1990.
- 116 BARBOSA, M. I. F. et al. Ruthenium(II) complexes with hydroxypyridinecarboxylates: Screening potential metallodrugs against Mycobacterium tuberculosis. **Polyhedron**, v. 85, p. 376-382, 2015. doi.org/10.1016/j.poly.2014.08.057.
- 117 CORREA, R. S. et al. Ru(II)-based complexes with N-(acyl)-N',N'-(disubstituted)thiourea ligands: Synthesis, characterization, BSA- and DNA-binding studies of new cytotoxic agents against lung and prostate tumour cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 150, n., p. 63-71, 2015. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.04.008.
- 118 MULLER, P. et al. **Crystal structure refinement: a crystallographer's guide to shelxl**: Oxford: Oxford University Press, 2006.
- 119 SPEK, A. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica D**, v. 65, n. 2, p. 148-155, 2009.
- 120 VAN ROEY, P. et al. Absolute Configuration of the Antiviral Agent (-)-cis-5-Fluoro-1-2-Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolan-5-ylCytosine. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 4, n. 6, p. 369-375, 1993.
- 121 SARAVOLATZ, L. D.; SAAG, M. S. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and Hepatitis B virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 1, p. 126-131, 2006.
- 122 PIRAMAL HEALTHCARE LIMITED. Mita Roy et al. **A process for the isolation of emtricitabine**. WO2012131541A1, 22 Mar. 2012, 04 Oct. 2012.
- 123 THALLADI, V. R. et al. C-H...F interactions in the crystal structures of some fluorobenzenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 34, p. 8702-8710, 1998.
- 124 BHOGALA, B. R.; BASAVOJU, S.; NANGIA, A. Tape and layer structures in cocrystals of some di- and tricarboxylic acids with 4,4'-prime or minute-bipyridines and isonicotinamide. from binary to ternary cocrystals. **CrystEngComm**, v. 7, n. 90, p. 551-562, 2005.

125 MONSANTO CHEMICALS LIMITED. William Emerson; Robert Heimsch. **Preparation of 2-and 4-nitrobenzoic acid**. US2695311A, 23 Aug. 1954, 23 Nov. 1954.

126 SWARTZENTRUBER, M. S.; HARRIS, R. A. Inhibition of metabolic processes by coenzyme-a-sequestering aromatic acids. **Biochemical Pharmacology**, v. 36, n. 19, p. 3147-3153, 1987.

127 SARMA, B. et al. Synthon competition and cooperation in molecular salts of hydroxybenzoic acids and aminopyridines. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 3, p. 1546-1557, 2009.

128 FREITAS DOS SANTOS, L. M. et al. Aerobic biotransformation of 4-fluorocinnamic acid to 4-fluorobenzoic acid. **Biodegradation**, v. 12, n. 1, p. 23-29, 2001.

129 GARBE, D. Cinnamic acid. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.

130 EKMEKCIOGLU, C.; FEYERTAG, J.; MARKTL, W. Cinnamic acid inhibits proliferation and modulates brush border membrane enzyme activities in Caco-2 cells. **Cancer Letters**, v. 128, n. 2, p. 137-144, 1998.

131 CHAKRABORTY, S.; GANGULY, S.; DESIRAJU, G. R. Synthon transferability probed with IR spectroscopy: cytosine salts as models for salts of lamivudine. **CrystEngComm**, v. 16, n. 22, p. 4732-4741, 2014.

132 BERTOLASI, V.; GILLI, P.; GILLI, G. Hydrogen bonding and electron donor-acceptor (EDA) interactions controlling the crystal packing of picric acid and its adducts with nitrogen bases. their rationalization in terms of the pKa equalization and electron-pair saturation concepts. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 7, p. 2724-2735, 2011.

133 CONN, H. J. **Biological stains: a handbook on the nature and uses of the dyes employed in the biological laboratory**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1977.

134 BINGHAM, E.; COHRSEN, B.; POWELL, C. H. **Patty's toxicology, ketones/alcohols/esters/epoxy compounds/organic peroxides**. Berlin: Wiley, 2001.

135 CORRÊA, R. D. S. **Xantonas oxigenadas bioativas: cristalização, estrutura e suas interações intra e intermoleculares**. 2009. 182 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.

136 FRANCUSKI, B. M.; NOVAKOVIC, S. B.; BOGDANOVIC, G. A. Electronic features and hydrogen bonding capacity of the sulfur acceptor in thioureido-based compounds. experimental charge density study of 4-methyl-3-thiosemicarbazide. **CrystEngComm**, v. 13, n. 10, p. 3580-3591, 2011.

137 SOVAGO, I. et al. Experimental electron density and neutron diffraction studies on the polymorphs of sulfathiazole. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 3, p. 1227-1239, 2014.

- 138 OVERGAARD, J.; HIBBS, D. E. The experimental electron density in polymorphs A and B of the anti-ulcer drug famotidine. **Acta Crystallographica A**, v. 60, n. 5, p. 480-487, 2004.
- 139 COHEN-ADDAD, C. et al. Nature of S $\cdots$ O interaction in short X $\cdots$ S $\cdots$ O contacts: charge density experimental studies and theoretical interpretation. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 2, p. 191-196, 1984.
- 140 BOERÉ, R. T. Short contacts of the sulphur atoms of a 1,2,3,5-dithiadiazolyl dimer with triphenylstibine: first co-crystal with an aromatic compound. **CrystEngComm**, v. 18, n. 15, p. 2748-2756, 2016.
- 141 PAVAN, M. S.; SARKAR, S.; ROW, T. N. G. Exploring the rare S-H...S hydrogen bond using charge density analysis in isomers of mercaptobenzoic acid. **Acta Crystallographica B**, v. 73, n. 4, p. 626-633, 2017.
- 142 DITTRICH, B. et al. The generalized invariom database (GID). **Acta Crystallographica B**, v. 69, n. 2, p. 91-104, 2013.
- 143 DIETER, C.; ELFI, K. Chemical bonds without bonding electron density — does the difference electron-density analysis suffice for a description of the chemical bond? **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 23, n. 8, p. 627-628, 1984.
- 144 MACKENZIE, C. F. et al. CrystalExplorer model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. **IUCrJ**, v. 4, n. Pt 5, p. 575-587, 2017.
- 145 CRYSTALEXPLORER WIKI. **Intermolecular interaction energies**. 2017. Disponível em: <http://130.95.176.70/wiki/index.php/Intermolecular_Interaction_Energies> Acesso em: 01 jun. 2018.
- 146 CRYSTALEXPLORER WIKI. **Energy frameworks**. 2018. Disponível em: <http://130.95.176.70/wiki/index.php/Energy_Frameworks> Acesso em: 01 jun. 2018..
- 147 FONSECA, J. D. C. et al. Novel solid solution of the antiretroviral drugs lamivudine and emtricitabine. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 6, p. 3441-3448, 2018.

APÊNDICE A – Parâmetros estruturais das formas sólidas

Forma sólida 3TCHSO₄Tabela 19 - Principais parâmetros estruturais da conformação molecular do sal (3TCH)₂SO₄.

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Confômero	
		3TCH ⁺ -A	3TCH ⁺ -B
Ligações químicas da região imínica da cyt, da união cyt-oxa-S e da união oxa-S-CH ₂ O5H	N1—C1'	1,477(5)Å	1,495(5)Å
	C2—N3	1,378(5)Å	1,373(5)Å
	C2—O2	1,215(5)Å	1,220(5)Å
	C2—N1	1,374(5)Å	1,370(5)Å
	C4'—C5'	1,514(7)Å	1,510(8)Å
	C5'—O5'	1,417(6)Å	1,410(7)Å
Ligação C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S. (Ângulos de torção)	C2—N1—C1'—O1'	148,8(4)°	133,4(4)°
	C6—N1—C1'—O1'	-38,4(5)°	-46,2(5)°
	C2—N1—C1'—C2'	-89,4(4)°	-106,6(4)°
	C6—N1—C1'—C2'	87,0(5)°	73,9(5)°
Anel da ribose modificada oxa-S (Ângulos de torção)	O1'—C1'—C2'—S3'	26,1(4)°	26,4(4)°
	C1'—C2'—S3'—C4'	-33,58(31)°	-35,05(34)°
	C2'—S3'—C4'—O1'	33,5(3)°	35,5(3)°
	S3'—C4'—O1'—C1'	-24,17(39)°	-26,69(42)°
	C4'—O1'—C1'—C2'	-1,3(5)°	-0,1(5)°
Braço 5'-CH ₂ OH (Ângulos de torção)	O1'—C4'—C5'—O5'	-171,4(4)°	164,4(4)°
	S3'—C4'—C5'—O5'	71,7(5)°	46,7(6)°

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 20 - Lista das interações intermoleculares do sal (3TCH)₂-SO₄.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
Confômero 3TCH-A				
N4A—H4Ax...O4S ⁱⁱ	0,860	1,984	2,830	167,62
N3A—H3A...O1S ⁱⁱ	0,860	1,951	2,797	167,21
N4A—H4Ay...O2S ⁱⁱⁱ	0,860	1,996	2,831	163,31
O5'A—HO5'A...O3S ^{iv}	0,820	1,964	2,743	158,41
O5'A—HO5'A...O1S ^{iv}	0,820	2,667	3,319	137,64
Contatos	Distância (Å)	Ângulo (°)		
O2S...C2A ⁱ	3,023	12,153		
O4S...C6A ⁱ	3,111	13,123		
Confômero 3TCH-B				
N4B—H4Bx...O2S ^v	0,860	1,956	2,808	170,83
N3B—H3B...O3S ^v	0,860	1,905	2,727	159,36
N4B—H4By...O4S ⁱ	0,860	1,978	2,755	149,68
O5'B—HO5'B...O5'A ^{vi}	0,820	1,944	2,764	178,12
Contatos	Distância (Å)	Ângulo (°)		
C2B...S3'B ^{vii}	3,370	7,010		

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Códigos de simetria das posições equivalentes: i x,y,z; ii x-1/2,-y+1/2,-z+1; iii x+1/2,-y+1/2,-z+1; iv -x+1,y+1/2,-z+1/2; v x+1,y,z; vi x-1/2,-y+1/2,-z; vii x-1/2,-y-1/2,-z.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Forma sólida 3TCHPF₆Tabela 21 - Principais parâmetros estruturais da conformação molecular do sal 3TCH-PF₆.H₂O

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Sal 3TCH-PF ₆ .H ₂ O
Ligações químicas da região imínica da cyt, da união cyt- oxa-S e da união oxa-S- CH ₂ O5H	N1—C1'	1,498(5)Å
	C2—N3	1,371(5)Å
	C2—O2	1,214(5)Å
	C2—N1	1,384(5)Å
	C4'—C5'	1,513(6)Å
	C5'—O5'	1,429(5)Å
Ligação C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S. (Ângulos de torção)	C2—N1—C1'—O1'	159,3(3)°
	C6—N1—C1'—O1'	-29,1(5)°
	C2—N1—C1'—C2'	-80,2(4)°
	C6—N1—C1'—C2'	91,4(4)°
Anel da ribose modificada oxa-S (Ângulos de torção)	O1'—C1'—C2'—S3'	31,08(36)°
	C1'—C2'—S3'—C4'	-39,77(28)°
	C2'—S3'—C4'—O1'	40,4(3)°
	S3'—C4'—O1'—C1'	-29,20(35)°
	C4'—O1'—C1'—C2'	-1,3(4)°
Braço 5'-CH ₂ OH (Ângulos de torção)	O1'—C4'—C5'—O5'	-67,28(42)°
	S3'—C4'—C5'—O5'	176,24(28)°

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 22- Lista das interações intermoleculares do sal 3TCH-PF₆.H₂O.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N3—H3...O5' ⁱ	0,860	1,956(3)	2,769(4)	157,22(23)
N4—H41...O5' ⁱ	0,860	2,279(3)	3,002(5)	141,71(24)
N4—H42...O1w ⁱⁱ	0,860	2,083(3)	2,914(5)	162,19(25)
O1w'—H2w...O2 ⁱⁱ	0,946(3)	1,806(3)	2,751(4)	176,70(20)
O5'—HO5'...O1w ⁱⁱⁱ	0,820	1,892(3)	2,707(4)	172,54(23)
C4'—H4'...F5 ^{iv}	0,980	2,603(3)	3,569(5)	168,67(24)
C5'—H5'2...F5 ^v	0,970	2,615(3)	3,575(5)	170,68(26)
Contatos	Distância (Å)	Ângulo (°)		
F1...N3 ⁱⁱⁱ	2,9592(49)	17,21		
F1...C2 ⁱⁱⁱ	2,9892(48)	9,11(13)		

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Códigos de simetria das posições equivalentes: i x,y,z+1; ii -x,y+1/2,-z+1; iii x,y,z; iv -x+1,y-1/2,-z+1; v x,y,z-1.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Forma sólida FTCH-Cl

Tabela 23 - Principais parâmetros estruturais da conformação molecular do sal FTCH-Cl.

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Sal FTCH-Cl
Ligações químicas da região imínica da cyt, do grupo -F5, da união cyt-oxa-S e da união oxa-S-CH ₂ O5H	N1—C1'	1,493(7) Å
	C2—N3	1,375(3) Å
	C4—N4	1,311(7) Å
	C2—O2	1,215(7) Å
	C2—N1	1,374(8) Å
	C5—F5	1,337(7) Å
	C4'—C5'	1,518(9) Å
	C5'—O5'	1,407(7) Å
Ligação C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S. (Ângulos de torção)	C2—N1—C1'—O1'	170,7(4)°
	C6—N1—C1'—O1'	0,5(7)°
	C2—N1—C1'—C2'	-68,9(6)°
	C6—N1—C1'—C2'	120,8(6)°
Anel da ribose modificada oxa-S (Ângulos de torção)	O1'—C1'—C2'—S3'	34,9(6)°
	C1'—C2'—S3'—C4'	-35,89(4)°
	C2'—S3'—C4'—O1'	28,7(4)°
	S3'—C4'—O1'—C1'	-12,48(5)°
	C4'—O1'—C1'—C2'	-14,5(7)°
Braço 5'-CH ₂ OH (Ângulos de torção)	O1'—C4'—C5'—O5'	69,8(6)°
	S3'—C4'—C5'—O5'	-49,7(7)°

Fonte: Elabora pelo autor.

Tabela 24 - Lista de intereacoes intermoleculares do sal FTCH-Cl.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N3—H3...C11 ⁱ	0,860	2,186	3,040	172,39(1)
O5'—HO5'...C11 ⁱⁱ	0,820	2,426	3,205	158,98(1)
N4—H4A...O2 ⁱⁱⁱ	0,860	2,247	2,897	132,42(2)
N4—H4B'...C11 ^{iv}	0,860	2,423	3,270	168,48(1)

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Códigos de simetria das posições equivalentes: i x-1,y,z; ii x,y,z+1; iii -x-1,y+1/2,-z+1; iv -x,+y+1/2,-z+1.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Forma sólida 3TCH-succ

Tabela 25 - Principais parâmetros estruturais da conformação molecular do sal 3TCH-succ.H₂O

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Sal 3TCH-succ.H ₂ O
Ligações químicas da região imínica da cyt, da união cyt- oxa-S e da união oxa-S- CH ₂ O5H	N1—C1'	1,501(7)Å
	C2—N3	1,371(7)Å
	C2—O2	1,217(7)Å
	C2—N1	1,388(5)Å
	C4'—C5'	1,503(8)Å
	C5'—O5'	1,407(7)Å
Ligação C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S. (�ngulos de torção)	C2—N1—C1'—O1'	164,41(5)�
	C6—N1—C1'—O1'	-13,23(8)�
	C2—N1—C1'—C2'	-75,53(7)�
	C6—N1—C1'—C2'	106,83(7)�
Anel da ribose modificada oxa-S (�ngulos de torção)	O1'—C1'—C2'—S3'	35,7(6)�
	C1'—C2'—S3'—C4'	-40,0(4)�
	C2'—S3'—C4'—O1'	34,74(4)�
	S3'—C4'—O1'—C1'	-20,0(6)�
	C4'—O1'—C1'—C2'	-10,20(6)�
Braço 5'-CH ₂ OH (�ngulos de torção)	O1'—C4'—C5'—O5'	65,9(6)�
	S3'—C4'—C5'—O5'	-54,3(6)�

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 26 - Lista das interaes intermoleculares do sal 3TCH-succ.H₂O.

D—H...A	D—H (�)	H...A (�)	D...A (�)	D—H...A (�)
N3—H3...O1S ⁱ	0,822(7)	1,859(6)	2,681(9)	177,99(49)
N4—H41...O2S ⁱ	0,860	1,935(6)	2,794(9)	178,76(47)
N4—H42...O2S ⁱⁱ	0,860	2,045(6)	2,856(9)	156,86(48)
O5'—HO5'...O3S ⁱⁱⁱ	0,820	2,026(6)	2,742(9)	145,45(49)
O5'—HO5'...O1w ^{iv}	0,820	2,660(6)	3,097(9)	120,22(47)
O1w—H1w...O5' ^v	0,971(6)	2,436(7)	3,167(9)	131,74(38)
O1w—H1w...O3S ^{vi}	0,971(6)	2,355(7)	3,216(9)	147,41(38)
O1w—H2w...O1S	0,721(6)	2,040(6)	2,747(8)	166,90(48)
C4'—H4'...S3' ^{viii}	0,980	2,898(2)	3,725(8)	142,74(44)

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Cdigos de simetria das posies equivalentes: i -x+2,y+1/2,-z+1/2;
ii -x+1/2+1,-y+1,+z-1/2; iii -x+1/2,-y+1,+z-1/2; iv x-1/2-1,-y+1/2,-z; v x+1/2,-y+1/2,-z; vi -x+1,+y-1/2,-z+1/2;
vii x,y,z; viii x-1/2,-y+1/2,-z.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Forma sólida 3TCH-pNO₂BTabela 27 - Principais parâmetros estruturais da conformação molecular do sal 3TCH-pNO₂B.

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Sal 3TCH-pNO ₂ B
Ligações químicas da região imínica da cyt, da união cyt-oxa-S e da união oxa-S-CH ₂ OH	N1—C1'	1,467(4) Å
	C2—N3	1,383(4) Å
	C2—O2	1,218(4) Å
	C2—N1	1,390(4) Å
	C4'—C5'	1,508(5) Å
	C5'—O5'	1,422(4) Å
Ligação C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S. (Ângulos de torção)	C2—N1—C1'—O1'	131,6(3)°
	C6—N1—C1'—O1'	-49,5(4)°
	C2—N1—C1'—C2'	-111,3(3)°
	C6—N1—C1'—C2'	67,6(4)°
Anel da ribose modificada oxa-S (Ângulos de torção)	O1'—C1'—C2'—S3'	-37,1(3)°
	C1'—C2'—S3'—C4'	13,85(3)°
	C2'—S3'—C4'—O1'	11,6(3)°
	S3'—C4'—O1'—C1'	-36,34(3)°
	C4'—O1'—C1'—C2'	48,6(3)°
Braço 5'-CH ₂ OH (Ângulos de torção)	O1'—C4'—C5'—O5'	-77,0(3)°
	S3'—C4'—C5'—O5'	164,9(2)°
Ligações químicas das funções químicas dos coformadores	C1N—C7N	1,517(5) Å
	O1N—C7N—O2N	125,1(3)°
	C4N—N1N	1,468(4) Å
	N1N—O3N	1,232(4) Å
	N1N—O4N	1,236(4) Å
	O3N—N1N—O4N	123,2(3)°

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 28 - Lista de interações intermoleculares do sal 3TCH-pNO₂B.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N3—H3...O2N ⁱ	0,951(3)	1,725(2)	2,672(4)	173,78(13)
N4—H4A...O1N ⁱ	0,860	1,894(2)	2,753(4)	177,67(22)
N4—H4B...O1N ⁱⁱ	0,860	1,913(2)	2,766(4)	171,25(22)
O1W—H1W...O2 ⁱⁱⁱ	0,873(2)	1,956(2)	2,809(3)	165,40(18)
O5'—H5'...O1W ^{iv}	0,820(3)	1,863(3)	2,671(4)	168,08(19)
O1W—H2W...O5' ^v	0,845(3)	1,913(3)	2,743(4)	166,96(20)
Interações $\pi\cdots\pi$				
Cyt – pNO₂B		Distância (Å)	Ângulo (°)	
		Cg1...Cg2	3,8203(1)	31,651

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Códigos de simetria das posições equivalentes: i x,y+1,z; ii -x+1,y+1/2,-z; iii -x+1,y+1/2,-z+1; iv x,y-1,z; v -x,y+1/2,-z+1. Cyt: Anel citosina (centroide Cg1). pNO₂B: Anel do ácido benzoico (centroide Cg2).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Formas sólidas 3TC-pFB e 3TC-pIB

Tabela 29 - Principais parâmetros estruturais da conformação molecular dos cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB.

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Cocrystal	
		3TC-pFB	3TC-pIB
Ligações químicas da região imínica da cyt, da união cyt-oxa-S e da união oxa-S-CH ₂ O5H	N1—C1'	1,468(5) Å	1,487(7) Å
	C2—N3	1,358(5) Å	1,356(7) Å
	C2—O2	1,236(4) Å	1,244(6) Å
	C2—N1	1,391(4) Å	1,381(7) Å
	C4'—C5'	1,508(6) Å	1,505(8) Å
	C5'—O5'	1,417(6) Å	1,424(8) Å
Ligações C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S. (Ângulos de torção)	C2—N1—C1'—O1'	113,7(3)°	158,5(5)°
	C6—N1—C1'—O1'	-66,4(4)°	-24,2(7)°
	C2—N1—C1'—C2'	-124,5(3)°	-81,4(6)°
	C6—N1—C1'—C2'	55,4(4)°	95,9(6)°
Anel da ribose modificada oxa-S	O1'—C1'—C2'—S3'	19,9(4)°	34,2(5)°
	C1'—C2'—S3'—C4'	-31,84(3)°	-39,23(5)°
	C2'—S3'—C4'—O1'	36,9(3)°	35,4(4)°
	S3'—C4'—O1'—C1'	-32,13(3)°	-21,66(6)°
	C4'—O1'—C1'—C2'	7,8(4)°	-8,2(6)°
Braço 5'-CH ₂ OH (Ângulos de torção)	O1'—C4'—C5'—O5'	175,9(4)°	67,21(7)°
	S3'—C4'—C5'—O5'	58,7(5)°	-53,46(7)°
Ligações químicas das funções químicas dos coformadores	C1F—C7F	1,489(5) Å	-----
	C4F—F1	1,370(4) Å	-----
	O1F—C7F—O2F	123,4(3)°	-----
	C1I—C7I	-----	1,497(9) Å
	C4I—I1	-----	2,104(6) Å
	O1I—C7I—O2I	-----	124,0(6)°

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 30 - Lista de interações intermoleculares do dos cocristais 3TC-pFB e 3TC-pIB.

D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (°)
3TC-pFB				
O1F–H1F...N3 ⁱ	0,820(3)	1,800(3)	2,612(4)	170,06(24)
O5'–H5'...O2 ⁱ	0,820(3)	1,876(3)	2,693(4)	174,57(27)
N4–H4A...O2F ⁱⁱ	0,860(3)	2,044(3)	2,890(4)	167,55(26)
N4–H4B...O5' ⁱⁱⁱ	0,860(3)	2,152(4)	2,965(5)	157,47(25)
3TC-pIB				
O2I–H21I...N3 ^{iv}	0,820(6)	1,800(6)	2,606(8)	167,05(55)
N4–H4A...O1I ^v	0,860(7)	2,045(6)	2,892(9)	168,52(58)
O5'–H5'...O2 ^{iv}	0,820(7)	2,028(7)	2,743(10)	145,46(54)
C5–H5...O2 ^{vi}	0,930(8)	2,357(6)	3,117(11)	138,73(52)
Interações $\pi\cdots\pi$		Distância	Ângulo (°)	
3TC-pFB				
Cyt – pFB	Cg1...Cg2	4,0178(1)	29,557* 26,484 ⁺	

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Códigos de simetria das posições equivalentes: i $x+1, +y, +z+1$; ii $x-1, +y, +z-1$; iii $-x+1, +y-1/2, -z+1$; iv $x-1, +y+1, +z$; v $x+1, +y-1, +z$; vi $x, +y+1, +z$. Cyt: Anel citosina (centroide Cg1). pFB: Anel do ácido pFB (centroide Cg2). * Ângulo com relação ao plano cyt. ⁺Ângulo com relação ao plano pFB.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Forma sólida 3TC-cina

Tabela 31 - Principais parâmetros estruturais das moléculas de 3TC no cocrystal 3TC-cina.

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Cocrystal 3TC-cinna
Ligações químicas da região imínica da cyt, da união cyt- oxa-S e da união oxa-S- CH ₂ O5H	N1—C1'	1,495(3) Å
	C2—N3	1,368(3) Å
	C2—O2	1,241(3) Å
	C2—N1	1,395(3) Å
	C4'—C5'	1,512(3) Å
	C5'—O5'	1,420(3) Å
Ligação C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S.	C2—N1—C1'—O1'	161,7(2)°
	C6—N1—C1'—O1'	-11,5(3)°
	C2—N1—C1'—C2'	-77,5 (3)°
	C6—N1—C1'—C2'	109,2(2)°
Anel da ribose modificada oxa-S	O1'—C1'—C2'—S3'	33,7(2)°
	C1'—C2'—S3'—C4'	-37,95(2)°
	C2'—S3'—C4'—O1'	34,01(2)°
	S3'—C4'—O1'—C1'	-20,1(2)°
	C4'—O1'—C1'—C2'	-8,9(2)°
Braço 5'-CH ₂ OH (Ângulos de torção)	O1'—C4'—C5'—O5'	64,38(25)°
	S3'—C4'—C5'—O5'	-55,35(24)°

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 32 - Lista das interações intermoleculares do cocrystal 3TC-cina.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O1C—H1C...N3 ⁱ	0,976(2)	1,656(2)	2,578(2)	155,81(11)
N4—H4A...O2C ⁱⁱ	0,860	2,026(2)	2,868(3)	166,01(14)
N4—H4B...O2 ⁱⁱⁱ	0,860	2,197(1)	2,996(2)	154,48(14)
C4C—H4C...O5' ^{iv}	0,930	2,557(2)	3,485(3)	175,79(17)
C2C—H2C...O2C ⁱⁱⁱ	0,930	2,590(2)	3,513(3)	171,69(15)
C5—H5...O2 ⁱⁱⁱ	0,930	2,407(2)	3,169(3)	139,12(14)
O5'—H5'...O2C ^v	0,820	2,080(2)	2,888(3)	168,50(15)
Interações $\pi\cdots\pi$				
		Distância (Å)	Ângulo (°)	
Cyt-Cyt	Cg1...Cg1	4,0075(1)	30,425	
cina-cina	Cg2...Cg2	4,3606(1)	50,806	

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Códigos de simetria das posições equivalentes: i $-x+1, y+1/2, -z+1$; ii $-x+1, y-1/2, -z+1$; iii $x+1, y, z$; iv $-x+2, y+1/2, -z$; v $x+1, y-1, z$. Cyt: Anel citosina (centroide Cg1). Cina: Anel do ácido cinâmico (centroide Cg2).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Forma sólida 3TCH-pic

Tabela 33 - Principais parâmetros estruturais da conformação molecular do sal 3TCH.pic.

Fragmento molecular	Parâmetro estrutural	Sal 3TCH.pic
Ligação da hidroxila fenólica	C1P—O1P	1,253(4) Å
Ligações químicas da região imínica da cyt, da união cyt-oxa-S e da união oxa-S-CH ₂ OH	N1—C1'	1,507(4) Å
	C2—N3	1,387(4) Å
	C2—O2	1,220(3) Å
	C2—N1	1,373(4) Å
	C4'—C5'	1,504(4) Å
	C5'—O5'	1,454(4) Å
Ligação C1'-N1', junção da base cyt com o grupo oxa-S (Ângulos de torção)	C5'—O5'B	1,4055(58)
	C2—N1—C1'—O1'	166,6(2)°
	C6—N1—C1'—O1'	-9,3(4)°
	C2—N1—C1'—C2'	-72,9(3)°
Anel da ribose modificada oxa-S (Ângulos de torção)	C6—N1—C1'—C2'	111,3(3)°
	O1'—C1'—C2'—S3'	33,1(3)°
	C1'—C2'—S3'—C4'	-36,54(20)°
	C2'—S3'—C4'—O1'	32,1(2)°
	S3'—C4'—O1'—C1'	-18,22(3)°
Braço 5'-CH ₂ OH (Ângulos de torção)	C4'—O1'—C1'—C2'	-9,8(3)°
	O1'—C4'—C5'—O5'	80,1(3)°
	S3'—C4'—C5'—O5'	-39,9(3)°
	O1'—C4'—C5'—O5B'	-157,12(30)°
	S3'—C4'—C5'—O5B'	82,92(33)°

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 34 - Parâmetros das interações π do sal 3TCH-pic.

Interações $\pi \cdots \pi$		Distância (Å)	Ângulo (°)
Cyt - Cyt	Cg1 $\cdots$ Cg1	5,2830	50,265(41)
Pic - Pic	Cg2 $\cdots$ Cg2	5,2830	52,0,87(36)
Cyt - Pic	Cg1 $\cdots$ Cg2	4,1699(2)	40,953(44)* 37,707(41) ⁺

Cyt: Anel citosina. Pic: Anel do íon picrato. * Ângulo com relação ao plano cyt. ⁺ Ângulo com relação ao plano pic.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 35 - Lista das interações intermoleculares do sal 3TCH-pic.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N3—H3...O1P ⁱ	0,9416	1,925(2)	2,758(3)	146,12(14)
N3—H3...O7P ⁱ	0,9416	2,475(2)	3,259(3)	140,74(13)
N4—H4A...O1P ⁱ	0,860	1,937(2)	2,702(3)	147,52(15)
N4—H4A...O2P ⁱ	0,860	2,312(2)	2,970(3)	133,39(15)
O5'—HO5'...O4P ⁱⁱ	0,820	2,715(2)	3,349(4)	135,34(25)
O5'—HO5'...O5P ⁱⁱ	0,820	2,436(2)	3,103(4)	139,07(25)
N4—H4B...O2 ⁱⁱⁱ	0,860	2,093(2)	2,930(3)	164,31(16)
C6—H6...O6P ^{iv}	0,930	2,497(2)	3,235(4)	136,50(19)
C5—H5...O7P ^{iv}	0,930	2,475(2)	3,326(3)	152,28(18)
C3P—H3P...O5'B ^v	0,930	2,283(5)	3,212(6)	177,33(21)
O5'B—H5'B...S3' ^{vi}	0,820	2,625(1)	3,334(5)	145,69(35)

Termos: D (Doador) e A (Aceptor). Códigos de simetria das posições equivalentes: i $x+1,y,z$; ii $-x+1/2+1,-y+1,z-1/2$; iii $-x+2,y+1/2,-z+1/2$; iv $-x+1,y+1/2,-z+1/2$; v $-x+1/2+1,-y+1,z+1/2$; vi $x-1,y,z$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

APENDICE B – Propiedades térmicas de algunas formas sólidas.

Análise térmica por microscopia ótica

Figura 88 - Microscopia ótica polarizada Térmica das formas sólidas do fármaco 3TC.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA)

Figura 89 – DSC (linha vermelha) e TGA (linha azul) da forma sólida 3TCH-SO₄.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 90 - DSC e TGA da forma sólida 3TCH-succ.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 91 - DSC da forma sólida 3TCH-pNO₂B.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 92 - DSC da forma sólida 3TC-cina.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 93 - DSC da forma sólida 3TCH-pic.
Fonte: Elaborada pelo autor.