

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA – IQ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO CINÉTICO E CRISTALOGRÁFICO DO PRINCIPAL
METABÓLITO TÓXICO DE CETOCONAZOL E DE POTENCIAIS
HOSPEDEIROS CALIXARENICOS**

PATRÍCIA DA CRUZ SOUZA

Goiânia-Go
2020

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das dissertações e teses disponibilizados são de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o autor e o orientador firmam o compromisso de que ele não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

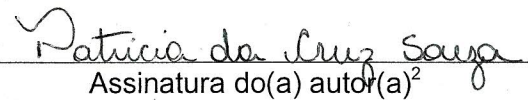
Nome completo do autor: Patricia da Cruz Souza

Título do trabalho: Estudo cinético e cristalográfico do principal metabólito tóxico do cetocozanol e de potenciais hospedeiros calixarênicos

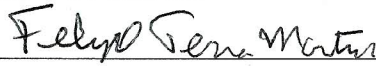
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ **SIM** ☐ **NÃO**¹

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 09 / 03 / 2020

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento, imagens coladas não serão aceitas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO CINÉTICO E CRISTALOGRÁFICO DO PRINCIPAL
METABÓLITO TÓXICO DE CETOCONAZOL E DE POTENCIAIS
HOSPEDEIROS CALIXARENICOS**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Goiás, como
um dos requisitos para a obtenção de
título de mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Terra Martins

Goiânia-Go

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Souza, Patricia da Cruz

Estudo cinético e cristalográfico do principal metabólito tóxico de
cetoconazol e de potenciais hospedeiros calixarênicos [manuscrito] /
Patricia da Cruz Souza. - 2020.

71 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Terra Martins.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto
de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2020.
Bibliografia.

Inclui gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Engenharia de cristais. 2. Polimorfismo. 3. Calixarenos. 4.
Cetoconazol. I. Martins, Felipe Terra, orient. II. Título.

CDU 546



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº **324** da sessão da Defesa de Dissertação de Mestrado de **Patrícia da Cruz Souza**, que confere o título de **Mestra em Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos **17 (dezessete) dias do mês de fevereiro de 2020 (dois mil e vinte)**, a partir das **08h00min**, na **Sala 203 do IQ I**, realizou-se a sessão pública da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "**ESTUDO CINÉTICO E CRISTALOGRÁFICO DO PRINCIPAL METABÓLITO TÓXICO E IMPUREZA DE CETOCONAZOL E DE POTENCIAIS HOSPEDEIROS CALIXARÊNICOS**". Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, **Prof. Dr. Felipe Terra Martins (UFG)**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista (UFG/UFSCar)** e **Prof. Dr. Luiz Henrique Quieroz Keng Júnior (UFG)**. Durante a arguição os membros da banca fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Prof. Dr. Felipe Terra Martins (UFG), Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos 17 (dezessete) dias do mês de fevereiro de 2020.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

ESTUDO CINÉTICO E CRISTALOGRÁFICO DO PRINCIPAL METABÓLITO TÓXICO DE CETOCONAZOL E DE POTENCIAIS HOSPEDEIROS CALIXARÊNICOS

Documento assinado eletronicamente por **Felipe Terra Martins, Professor do Magistério Superior**, em 17/02/2020, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alzir Azevedo Batista, Professora do Magistério Superior**, em 17/02/2020, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Henrique Keng Queiroz Junior, Professor do Magistério Superior**, em 17/02/2020, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1166865** e o código CRC **E620C86F**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e coragem pra continuar.

A Universidade Federal de Goiás em especial ao programa de Pós-Graduação em Química do IQ-UFG pelos recursos oferecidos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Felipe Terra Martins, nesses anos de convivência posso afirmar que obtive inúmeros aprendizados, os quais me proporcionaram um grande crescimento profissional e pessoal. Agradeço muito a oportunidade e a confiança.

A meu esposo, por sempre me incentivar durante toda essa trajetória.

Aos meus pais por me ampararem em tudo e me incentivarem a estudar.

Aos meus amigos do LPDC, agradeço os conselhos e a solicitude de todos. Não tenho palavras pra expressar o quanto sou grata por todos os momentos que compartilhei com vocês. Muito obrigada!

A CAPES pela bolsa de mestrado e concessão dos auxílios financeiros.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: REPRESENTAÇÃO DA CELA UNITÁRIA QUE APRESENTA AS DIMENSÕES $A \times B \times C$. OS ÂNGULOS ENTRE OS EIXOS SÃO α , β , E γ . A CELA UNITÁRIA É A UNIDADE QUE, REPETIDA NAS TRÊS DIREÇÕES, GERA O CRISTAL....	12
FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS TIPOS DE POLIMORFISMO.	14
FIGURA 3: CALIX[4]ARENO NA CONFORMAÇÃO CONE EM I E CONFORMAÇÃO ALTERNADA EM II.	16
FIGURA 4: REPRESENTAÇÃO DA SÍNTESE DO P-TERC-BUTILCALIX[N]ARENO.....	17
FIGURA 5: MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DO CALIX P-TERC-BUTILCALIX[N]ARENO.	17
FIGURA 6: REPRESENTAÇÃO DO CALIX[4]ARENO NA FUNÇÃO DE HOSPEDEIRO-CONVIDADO.....	18
FIGURA 7: ESTRUTURA MOLECULAR DO CETOCONAZOL.....	20
FIGURA 8: REAÇÃO DE DESACETILAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DO DICLORIDRATO DE N-DESACETIL CETOCONAZOL.....	28
FIGURA 9: REPRESENTAÇÃO DA UNIDADE ASSIMÉTRICA CRISTALOGRÁFICA DO DICLORIDRATO DE NDC. ELIPSÓIDES TÉRMICOS A UMA PROBABILIDADE DE 50% REPRESENTAM OS ÁTOMOS NÃO HIDROGENÓIDES E OS ANÉIS ESTÃO ROTULADOS. NO ANEL C, ELIPSÓIDES NA COR ROXA REPRESENTAM OS ÁTOMOS QUE PARTICIPAM DA DESORDEM.....	30
FIGURA 10: EMPACOTAMENTO CONSTRUÍDO PELAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NA MESMA CAMADA E ENTRE AS CAMADAS DE NDC.	33
FIGURA 11: DIFRATOGRAMA CALCULADO DA AMOSTRA DE NDC SIMULADO PARA CuK α	34
FIGURA 12: ESPECTRO DE ^1H RMN DO KTZ EM PH 2 A 37 ° C (3,387 MMOL L $^{-1}$ EM D $_2$ O). NA PARTE INTERNA, O SINGLETE ATRIBUÍDO AOS HIDROGÊNIOS METÁLICOS DO ÁCIDO ACÉTICO LIVRE É DESTACADO NOS ESPECTROS ADQUIRIDOS EM FUNÇÃO DO TEMPO NA MESMA AMOSTRA.....	35
FIGURA 13: EVOLUÇÃO TEMPORAL DAS CONCENTRAÇÕES DE KTZ E ÁCIDO ACÉTICO (AcOH) DETERMINADAS A PARTIR DE EXPERIMENTOS QUANTITATIVOS DE ^1H RMN (ÁREAS INTEGRADAS DO SINGLETO A CERCA DE 2,087 PPM).	36

FIGURA 14: CONFORMAÇÕES ESTÁVEIS PARA O CÁLIX[4]ARENOS.	38
FIGURA 15: REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA AQUI REPORTADA CONTENDO NA UNIDADE ASSIMÉTRICA DUAS MOLÉCULAS DE TETRA(METOXICARBONILMETOXI)CALIX[4]ARENO. OS HIDROGÊNIOS FORAM OMITIDOS PRA UMA MELHOR VISUALIZAÇÃO.	39
FIGURA 16: UNIDADE ASSIMÉTRICA CRISTALOGRÁFICA DO TETRA(METOXICARBONILMETOXI)CALIX[4]ARENO. ELIPSOIDES A UMA PROBABILIDADE DE 50% REPRESENTAM OS ÁTOMOS, EXCETO ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO, OMITIDOS EM PROL DE UMA MAIOR CLAREZA DA REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL.	39
FIGURA 17: (A) CONFORMAÇÃO CONE OBSERVADA NESTE ESTUDO E (B) CONFORMAÇÃO 1,3 ALTERNADA, REPORTADA NA LITERATURA PARA O MESMO COMPOSTO.	41
FIGURA 18: PLANO BASAL TRANSPASSADO, ATRAVÉS DOS CARBONOS METILÊNICOS DA CAVIDADE DOS CÁLIX[4]ARENOS QUE ESTÃO PRESENTES NA UNIDADE ASSIMÉTRICA. RESSALTA-SE, QUE ESTAS MOLÉCULAS SÃO APENAS DA ESTRUTURA AQUI REPORTADA.	42
FIGURA 19: SOBREPOSIÇÃO ENTRE AS DUAS ESTRUTURAS QUE COMPÕE A UNIDADE ASSIMÉTRICA DO POLIMORFO AQUI REPORTADO.	43
FIGURA 20: EMPACOTAMENTO CABEÇA-CAUDA COM AS INTERAÇÕES DE HIDROGÊNIO REPRESENTADAS EM AZUL.	44
FIGURA 21: REPRESENTAÇÃO DO EMPACOTAMENTO EM FILEIRAS NA FORMA DE CABEÇA-CAUDA. AS INTERAÇÕES DE HIDROGÊNIO REPRESENTADAS EM AZUL E À INTERAÇÃO C–H···π AO LONGO DO EIXO B EM PRETO.	46
FIGURA 22: UNIDADE ASSIMÉTRICA CRISTALOGRÁFICA DO CALIX[4]ARENO. NA FIGURA PODEMOS OBSERVAR AS MOLÉCULAS DE CÁLIX FAZENDO A INCLUSÃO DO DMF NA CAVIDADE PRINCIPAL, JUNTAMENTE COM A MOLÉCULA DE ÁGUA.	48
FIGURA 23: UNIDADES ASSIMÉTRICAS CRISTALOGRÁFICAS DO CALIX[4]ARENO. ELIPSÓIDES TÉRMICOS A UMA PROBABILIDADE DE 50% REPRESENTAM OS ÁTOMOS, EXCETO ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO QUE FORAM DEMONSTRADOS APENAS NA MOLÉCULA DE ÁGUA PARA UMA MELHOR CLAREZA DA IMAGEM.	49
FIGURA 24: REPRESENTAÇÃO DO PLANO BASAL TRANSPASSADO POR CADA MOLÉCULA DE CALIXARENO PRESENTE NA UNIDADE ASSIMÉTRICA. ...	51

FIGURA 25: AS INTERAÇÕES INTRA E INTERMOLECULARES PRESENTES NA ESTRUTURA ESTÃO TRACEJADAS EM AZUL PARA UMA MELHOR CLAREZA DA IMAGEM.....	52
FIGURA 26: REPRESENTAÇÃO DO EMPACOTAMENTO ENTRE OS PLANOS QUE SE FORMAM CAUDA A CAUDA. A DISTÂNCIA DE 2,76 Å REPRESENTA A DISTÂNCIA ENTRE OS PLANOS. ASSIM, ELA É RESULTADO DA INTERAÇÃO DO HIDROGÊNIO HIDROXÍLICO COM O ÁTOMO DE OXIGÊNIO DA OUTRA MOLÉCULA.....	54
FIGURA 27: VISUALIZAÇÃO DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO PRESENTE NA ESTRUTURA DO HEXA(CARBOXIMETOXI)CALIX[6]ARENO COM DMSO. NA REPRESENTAÇÃO, A MOLÉCULA (A) QUE ESTÁ À ESQUERDA DA FIGURA É OBJETO DE ESTUDO DESTE TRABALHO E À DIREITA A MOLÉCULA JÁ EXISTENTE NA LITERATURA.....	56
FIGURA 28: SOBREPOSIÇÃO ENTRE A CONFORMAÇÃO DAS DUAS ESTRUTURAS. EM ROXO, TEMOS O SOLVATOMORFO AQUI REPORTADO E EM CINZA A MOLÉCULA JÁ EXISTENTE NA LITERATURA.....	59
FIGURA 29: DETALHAMENTO DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO DAS INTERAÇÕES PRESENTES NAS ESTRUTURAS.	60
FIGURA 30: FORMAÇÃO DO EMPACOTAMENTO ENTRE OS PLANOS CAUDA-A-CAUDA DAS MOLÉCULAS DE CALIX[6]ARENO COM DMSO.	62
FIGURA 31: FORMAÇÃO DO EMPACOTAMENTO ENTRE AS MOLÉCULAS DE CALIX[6]ARENO COM DMSO. ESTE EMPACOTAMENTO É REFERENTE À MOLÉCULA JÁ REPORTADA NA LITERATURA.....	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: DADOS ESTRUTURAIS DO DICLORIDRATO DE NDC.	29
TABELA 2: ÂNGULOS DE TORÇÃO SELECIONADOS PARA A MOLÉCULA DE DICLORIDRATO DE NDC.	31
TABELA 3: GEOMETRIA DE LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO CONECTANDO AS MOLÉCULAS DE NDC AOS ÍONS CLORETO.....	32
TABELA 4: DADOS ESTRUTURAIS DO TETRA(CARBONILETOXMETOXI)CALIX[4]ARENO.	40
TABELA 5: GEOMETRIA DAS INTERAÇÕES DE HIDROGÊNIO PRESENTE NAS MOLÉCULAS DE CÁLIX[4]ARENOS.....	45
TABELA 6: DADOS ESTRUTURAIS DO CALIX[4]ARENO.....	50
TABELA 7: GEOMETRIA DE LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO CLÁSSICAS QUE CARACTERIZAM AS INTERAÇÕES INTER E INTRAMOLECULARES DO CALIX[4]ARENO, ASSIM COMO, DO DMF COM A MOLÉCULA DE ÁGUA PRESENTES NA ESTRUTURA.	53
TABELA 8: ÂNGULOS CALCULADOS ATRAVÉS DO PLANO BASAL E CADA ANEL FENÓLICO PRESENTES NAS DUAS ESTRUTURAS. PARA A MOLÉCULA (A) REALIZOU-SE OS CÁLCULOS PARA ESTE TRABALHO E A MOLÉCULA (B) JÁ CONSTA NA LITERATURA.	58
TABELA 9: GEOMETRIA DE LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO QUE CARACTERIZAM AS INTERAÇÕES INTER E INTRAMOLECULARES DO CALIX[6]ARENO COM A MOLÉCULA DE DMSO DA ESTRUTURA AQUI REPORTADA	61

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. Engenharia de cristais, cristalografia e modificações cristalinas	11
1.2. Polimorfismo	13
1.3. Calixarenos e sua importância.....	15
1.4. Síntese dos calixarenos.....	16
1.5. Calix[n]arenos e a hospedagem de fármacos.....	18
1.6. Cetoconazol.....	20
2. OBJETIVOS.....	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1. Reagentes e amostras de fármacos	23
3.2. Preparo das soluções	23
3.2.1. Cetoconazol	23
3.2.2. Tetra(metoxicarbonilmetoxi)calix[4]areno	24
3.2.3. Complexo de inclusão de calix[4]areno e DMF.....	24
3.2.4. Solvatomorfo de hexa(carboximetoxi)calix[6]areno com DMSO	24
3.3. Difração de Raios X por Monocristal (DRXM).....	25
3.4. Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	26
4. RESULTADO E DISCUSSÕES	28
4.1. Dicloridrato de N-desacetil cetoconazol.....	28
4.2. Calixarenos	38
4.2.1. Calix[4]areno cone	38
4.2.2. Complexo de inclusão de calix[4]areno e DMF	48
4.2.3. Hexa(carboximetoxi)calix[6]areno e polimorfismo.....	56
5. CONCLUSÃO	65
6. REFERÊNCIAS	67

RESUMO

A engenharia de cristais pode ser apresentada como o entendimento das interações intermoleculares presentes dentro do empacotamento cristalino. Este entendimento pode ser utilizado para planejar novas modificações cristalinas que apresentem propriedades físicas e químicas diferentes. Desse modo, a engenharia de cristais se apresenta como uma técnica que proporciona o aperfeiçoamento das estruturas tridimensionais, a fim de torná-las mais solúveis e estáveis. Este estudo irá apresentar 4 formas cristalinas, elucidadas pela técnica de difração de raios X por monocristal, obtidas durante ensaios de cocrystalização entre o fármaco antifúngico cetoconazol e hospedeiros moleculares a base de calixarenos. Os resultados demonstram que as moléculas de calixarenos aqui reportadas, podem ser utilizadas como hospedeiro-convidado na inclusão de solventes com moléculas pequenas. O Tetra(metoxicarbonilmetoxi)calix[4]areno pode ser obtido, também na conformação cone. Todavia, no caso do fármaco cetoconazol, os dados cristalográficos apresentaram a estrutura do N-desacetil-cetoconazol. Um citotóxico do fármaco, a caracterização desta estrutura poderá ser utilizada como padrão analítico, possibilitando a indústria farmacêutica um melhoramento do fármaco. Como propostas futuras, as moléculas aqui reportadas, poderão ser objeto de estudo por meio da engenharia de cristais, para a inclusão e melhoramento de novos fármacos e solventes.

Palavras-chave: Engenharia de cristais, polimorfismo, calixarenos e cetoconazol.

ABSTRACT

The engineering of crystals can be presented as the understanding of intermolecular interactions present within the crystalline packaging. This understanding can be used to plan new crystalline modifications that have different physical and chemical properties. Thus, crystal engineering presents itself as a technique that provides the improvement of three-dimensional structures, in order to make them more soluble and stable. This study will present 4 crystalline forms, elucidated by the X-ray diffraction technique, obtained during cocrystallization tests between the antifungal drug ketoconazole and molecular hosts based on calixarenes. The results demonstrate that the calixarenes molecules reported here can be used as a host-guest in the inclusion of solvents with small molecules. The tetra(methoxycarbonylmethoxy)calix[4]arene can be obtained, also in the cone conformation. However, in the case of the drug ketoconazole, the crystallographic data of N-deacetyl-ketoconazole can be used as an analytical standard, allowing the pharmaceutical industry to improve the drug. For future proposal, the molecules reported here, can be the object of study through crystal engineering, for the inclusion and improvement of new drugs and solvents.

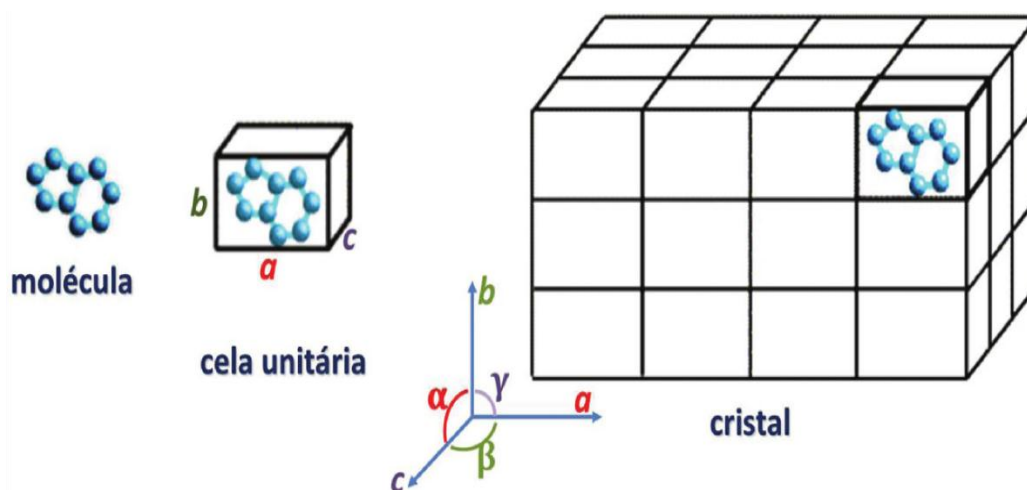
Keywords: Crystal engineering, polymorphism, calixarenes and ketoconazole.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Engenharia de cristais, cristalografia e modificações cristalinas

A engenharia de cristais vem crescendo e se desenvolvendo nos últimos 50 anos, esse crescimento está associado às interações entre a química e a cristalografia. Esta interação foi abordada por William Henry Bragg, quando ele identificou que o anel benzênico, possui um tamanho e forma que podem ser mantidos com poucas mudanças entre uma estrutura cristalina e outra, esta identificação foi resultado da comparação entre a cela unitária do naftaleno e antraceno (DESIRAJU, 1989; DESIRAJU, 2013). Deste modo, a cristalografia ao longo dos anos vem sendo aplicada ao estudo dos cristais. Na estrutura cristalina, a cela unitária do cristal seria a sua unidade básica que consiste em um pequeno grupo de átomos que formam um padrão repetitivo ao longo da estrutura tridimensional, este padrão repetitivo nos fornece o fator de empacotamento atômico (FEA). Assim, o FEA é um índice que varia de 0 a 1 e representa a fração do volume de uma célula unitária, com objetivo informar quantos átomos podem ser organizados numa estrutura cristalina e determinar a qualidade no empilhamento. Porém, não existem estruturas cristalinas cujo FEA é igual a um, pois se isso ocorresse não existiria espaços entre os átomos nos interstícios. Entretanto, se o FEA é próximo à zero, trata-se de uma estrutura amorfa.

A estrutura de uma cela unitária é definida pelos vetores translacionais a , b e c e os ângulos entre eles α , β e γ , formando um arranjo geométrico característico a um dos sete sistemas cristalinos possíveis: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, tetragonal, trigonal, cúbico e hexagonal (CULLITY BD, 1978; TILLEY, 2014). Na imagem a seguir há uma representação de todos os componentes da cela unitária.



Fonte: <http://qnint.s bq.org.br>

Figura 1: Representação da cela unitária que apresenta as dimensões $a \times b \times c$. Os ângulos entre os eixos são α , β , e γ . A cela unitária é a unidade que, repetida nas três direções, gera o cristal.

Neste contexto, a engenharia de cristais pode ser apresentada como o entendimento das interações intermoleculares presentes dentro do empacotamento cristalino. Este entendimento pode ser utilizado para planejar novas modificações cristalinas que apresentem propriedades físicas e químicas diferentes (CARACELLI, 2011; DESIRAJU, 2011; MOULTON, 2001). A engenharia de cristais fundamenta-se na síntese supramolecular racional, o que consiste na perícia e identificação de características químico-estruturais relacionadas à estruturação de formas sólidas a partir de moléculas já conhecidas sem a necessidade de romper ou formar ligações covalentes (BERNSTEIN, 2002). Dentro desta abordagem, muitos fatores e variáveis devem ser levados em consideração na tentativa de encontrar condições termodinâmicas favoráveis para a nucleação dos diferentes tipos de amostras cristalinas, como polimorfos, solvatos, co-cristais e sais de fármacos (HILFIKER, 2006). Assim, a engenharia de cristais se apresenta como uma técnica que proporciona o aperfeiçoamento das estruturas tridimensionais que se tem interesse, a fim de torná-las mais solúveis e estáveis. Entre as várias estruturas que se pode obter dentro da engenharia de cristais, muitas podem apresentar polimorfismo (HALEBLIAN, 1969).

1.2. Polimorfismo

O polimorfismo pode ser identificado como a capacidade de uma determinada substância apresentar-se no estado sólido com, pelo menos, duas estruturas cristalinas distintas. Os fármacos, em sua grande maioria são pequenas moléculas orgânicas que apresentam a capacidade de se cristalizar em estruturas diferentes, onde o composto pode apresentar mais de uma espécie cristalina, com características moleculares similares, porém com características físico-químicas diferentes. Entretanto, se faz relevante ressaltar que todos os fármacos possivelmente apresentem polimorfismo, e este, é capaz de modificar a estrutura cristalina do fármaco convertendo-o na sua forma mais estável. Assim, a estrutura do medicamento poderá viabilizar desvios de qualidade durante o processo produtivo e influenciarão o desempenho dos medicamentos (HALEBLIAN, 1969; BRITTAİN, 2000)

Um único componente pode apresentar polimorfismos que se diferem na rede cristalina, neste caso, as classificações específicas seriam: polimorfismo conformacional ou de empacotamento. No conformacional, uma molécula com estrutura flexível pode apresentar empacotamento e conformações diferentes, entretanto no polimorfismo de empacotamento, as moléculas de diferentes polimorfos estão empacotadas de formas diferentes dentro da cela unitária. Neste contexto, o polimorfismo pode ocorrer, também em outras formas sólidas multi-componentes, tais como os solvatos, co-cristais e sais de fármacos (HALEBLIAN, 1969; BRITTAİN, 2000; YU, 2000).

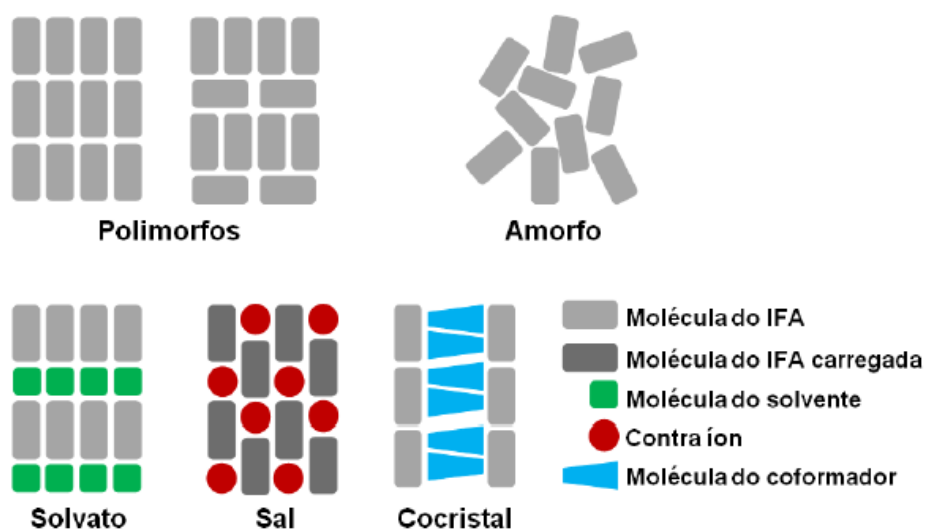


Figura 2: Representação esquemática dos tipos de polimorfismo.

Os solvatos ocorrem em situações, onde o sólido cristalino realiza a inclusão de moléculas de solventes na sua rede cristalina. Quando a molécula de solvente em questão é a água, o termo utilizado é hidratos. Em alguns casos os solvatos podem ser usados para inclusão de solventes, nessas condições o empacotamento faz uso dessas moléculas para preencher espaços vazios intermoleculares. Com objetivo de provocar modificações na estrutura molecular do composto. Os solvatos que não possuem hidratação, não são normalmente selecionados para a inclusão devido ao risco de dessolvatação, preocupações com toxicidade com solventes orgânicos que não são considerados seguros também existem. Raramente, a única fase cristalina da molécula de um fármaco é um solvato e, como tal, é necessário entender o comportamento de dessolvatação do ponto de vista da cinética e da termodinâmica antes de desenvolver uma forma solvatada, isto porque processamento, manuseio e armazenamento podem ser afetados (PRADO, 2015; BRITAIN, 2000; YU, 2000; REUTZEL-EDENS, 2003; MARKUS, 2006). Destacamos que neste estudo, o polimorfismo será analisado em relação às moléculas de calixarenos.

1.3. Calixarenos e sua importância

Um calixareno é um macrociclo baseado em um produto de hidroxialquilação entre um fenol e um aldeído. A palavra calixareno é derivada do calix ou do cálice, porque esse tipo de molécula se assemelha a um vaso e a palavra areno se refere ao bloco de construção aromático (GUTSCHE, 1989). Estes compostos se formam por unidades fenólicas ligadas com pontes metilênicas. A cavidade é hidrofóbica e pode conter moléculas menores ou íons que pertencem à classe de cavidades conhecidas na química do hospedeiro-convidado. Estas moléculas possuem inúmeras aplicações, principalmente nas áreas medicinais, industriais e analítica (ATKINS, 2002; LAZZAROTTO, 1995).

Muitos grupos podem ser inseridos na coroa superior, que seria a parte formada quando os anéis estão todos juntos. Os oxigênios comumente situados na parte inferior da coroa são usados geralmente para fixar uma variedade de grupos funcionais (GRAGG, 2005). A coroa do cálix[n]areno pode ser preparada com 4, 6 ou 8 anéis fenólicos, entretanto a medida que os anéis aromáticos aumentam, o número de conformações mais estáveis também aumentam, podemos destacar por exemplo o p-terc-butilcalix[4]arenos, este apresenta duas conformações, sendo uma com todos os grupos OH no mesmo lado do plano molecular e uma outra onde dois grupos estão para cima e outros dois para baixo (GRAGG, 2005; GUTSCHE, 1983; STOIKOV *et. al.*, 2016; GUTSCHE, 1995). Esta conformação pode ser melhor observada na figura 3.

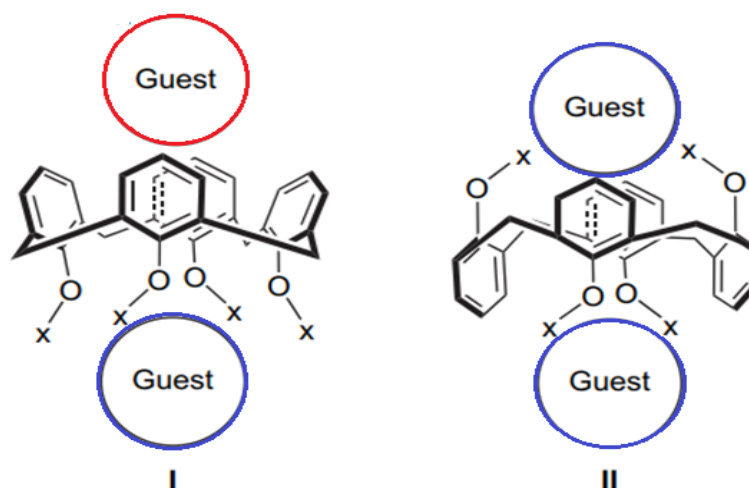


Figura 3: Calix[4]areno na conformação cone em I e conformação alternada em II.

A liberdade conformacional só é possível em detrimento da livre rotação presente na ligação sigma (metilênica) entre as unidades fenólicas (GUTSCHE, 1995). A nomenclatura do calixareno é direta e envolve contar o número de unidades repetidas no anel e incluí-lo no nome. Um calix[4]areno tem quatro unidades no anel e um calix[6]areno tem seis. Um substituinte na posição para é adicionado ao nome como p-metilcalix[6]areno (GUTSCHE, 1989; ATKINS, 2002).

1.4. Síntese dos calixarenos

A síntese do calixareno consiste em utilizar componentes aromáticos derivados de fenol, resorcinol ou pirogalol. Para o fenol, o aldeído mais usado é o formaldeído, enquanto aldeídos maiores como o acetaldeído ou maiores que este, são geralmente necessários em reações de condensação com diidroxibenzeno e 1,2,3-benzenotriol. A reação química acontece com substituições aromáticas eletrofílicas seguidas de uma eliminação de água e depois uma segunda substituição aromática. A reação é catalisada por ácido ou catalisada por base. Desse modo, podemos representar aqui a síntese do p-terc-butilcalix[n]areno. Como podemos ver na imagem a seguir (GUTSCHE, 1981; GUTSCHE, 1983).

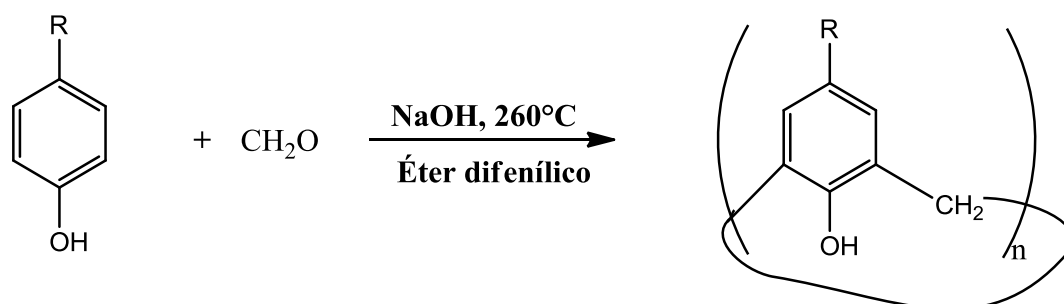


Figura 4: Representação da síntese do p-terc-butilcalix[n]areno.

Para a produção deste calixareno, a base utilizada determinará o tamanho da cavidade do macrocíclico. Desta modo, a formação de um cone com 4 unidades fenólicas será favorecida pela utilização de bases com cátions menores como LiOH e NaOH. Entretanto, quando se utiliza bases com cátions maiores teremos a formação de cones com 6 unidades fenólicas (GUTSCHE, 1981; GIBBS, 1993).

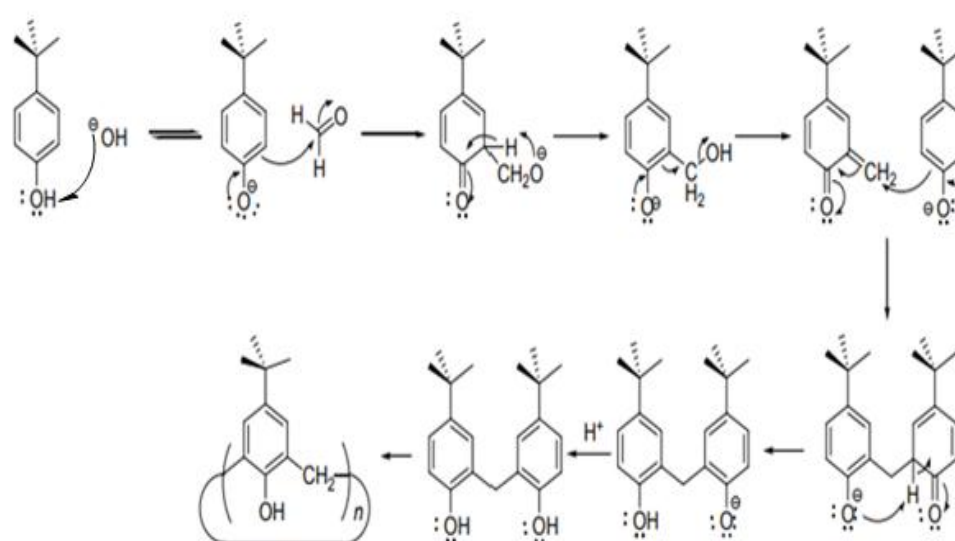


Figura 5: Mecanismo para a formação do calix p-terc-butilcalix[n]areno.

O calixareno é uma plataforma com diversidade de tamanho, cavidade, arranjo espacial, diferentes números e tipos de locais para interações. A estrutura do calix pode influenciar na sua solubilidade, pois moléculas não funcionalizadas são apolares e por isso são insolúveis em água. Mesmo em solventes orgânicos a solubilidade é baixa. Entretanto, substituintes orgânicos na posição “para” favorecem a solubilidade em

compostos orgânicos e substituintes sulfonados podem tornar o calix mais solúvel em água (ASFARI, 1988).

As moléculas de calix[n]arenos podem ser usadas em reações como catalisadores, porém a sua eficiência varia com o tamanho e a forma das moléculas de substrato. São conhecidos também, pela multifuncionalidade de acomodar e transportar íons e moléculas neutras em suas cavidades. Entre as várias estruturas macrocíclicas que podem ser usadas para a construção de receptores moleculares, os calix[6]arenos ganham destaque, pois sua cavidade é adequada para a inclusão seletiva de moléculas orgânicas. Há um grande número de aplicações envolvendo calix[n]arenos devido à sua fácil modificação estrutural (GiBBS, 1993; DANJOU *et. al.*, 2015).

1.5. Calix[n]arenos e a hospedagem de fármacos.

Na literatura há inúmeros relatos de aplicações dos calix[n]arenos na química supramolecular. Dentre as várias propriedades descritas, temos, por exemplo as inclusões de cátions, ânions, solventes, materiais nanoporosos e liberação controlada de moléculas bioativas (GUTSCHE, 1995). A imagem a seguir faz uma representação de um calix[4]areno como hospedeiro.



Figura 6: Representação do calix[4]areno na função de hospedeiro-convidado.

Desta forma, a estrutura do calixareno proporciona um modelo adequado para hospedeiro-convidado supramolecular, podendo assim, ser usado na criação de compostos macrocíclicos como moléculas hospedeiras, que ligam substratos à sua cavidade hidrofóbica. Complexos que formam hospedeiro-convidado como os calixarenos modificados são capazes de auxiliar o transporte de substratos para a fase aquosa (MARTINS *et. al.*, 2016; DANJOU *et. al.*, 2015).

Cátions como Ca^{+2} , K^{+1} , Na^{+1} e Mg^{+2} são de extrema importância para o metabolismo do corpo humano. Dados da literatura apontam que, os calixarenos são moléculas capazes de transportar estes íons através de cavidades específicas. Por volta de 1960 surgiram os primeiros macrociclos, com capacidade de acomodar cátions na cavidade central. Entretanto na época os compostos ficaram conhecidos como éteres de coroa, que apresentavam cavidades circulares bidimensionais. Atualmente, os calixarenos, possuem coroas tridimensionais que envolvem eficientemente o cátion, protegendo-o do meio exterior e abrindo inúmeras aplicações na área farmacêutica (RUDKEVICH, 2007; ATWOOD, 2012).

Calixarenos possuem baixa toxicidade, o que permite sua aplicação na medicina como hospedeiro-convidado. A inclusão de moléculas hidrofóbicas dentro da cavidade principal já é alvo de estudo há vários anos, porém a inclusão de espécies pela coroa inferior não é muito investigada até mesmo em função de seu diâmetro estreito. Construção de associados supramoleculares é uma tendência importante e promissora no campo da catálise. Sistemas catalíticos baseados em calixarenos exibem alta seletividade para a maioria das reações orgânicas e a atividade desses catalisadores depende da cavidade da molécula hospedeira e do hóspede a ser inserido (DESIRAJU, 2010; DANJOU *et. al.*, 2015).

Atualmente, são encontrados muitos exemplos de sistemas de liberação controlada como ciclodextrinas e calixarenos. Os calixarenos vem merecendo destaque pelo grande potencial como transportador de fármacos, formando complexos de inclusão, melhorando suas propriedades, como

solubilidade, estabilidade ou biodisponibilidade dos fármacos transportados(STOIKOV, 2016; GRAGG, 2005; GUTSCHE, 1983).

1.6. Cetoconazol

O cetoconazol (CTZ) é um medicamento antifúngico descoberto na década de 1980. Este composto se caracteriza como um pó branco, inodoro, facilmente solúvel em diclorometano, solúvel em meio ácido, porém pouco solúvel em etanol e pouco solúvel em água (FERNÁNDEZ – MONTES, 1998).

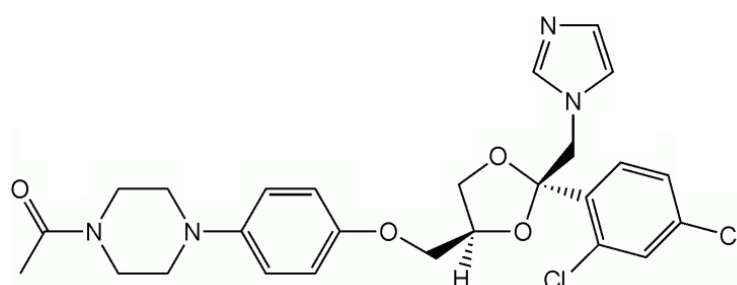


Figura 7: Estrutura molecular do cetoconazol.

O CTZ é derivado imidazólico sintético, empregado como agente antimicótico. Apresenta atividade contra o *trichomonas vaginalis*, blastomicose, candidíase disseminada ou localizada. O CTZ foi o primeiro agente antifúngico em uma série de derivados azólicos com um amplo espectro de atividade contra micoses superficiais e sistêmicas(MHASKE, 2011; RODRIGUEZ, 1997). Os antifúngicos azólicos são divididos em dois sub-grupos: os imidazólicos, neste caso, são drogas que apresentam toxicidade elevada, o que compromete a sua maior utilização. Os principais antifúngicos deste grupo são: CTZ, miconazol e clotrimazol. O outro subgrupo se trata dos triazólicos que devido a seu espectro de atividade e excelente perfil de segurança, os antifúngicos triazólicos tornaram-se os mais utilizados no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas (IFIs). Os principais representantes desse grupo são: fluconazol, itraconazol e voriconazol (ARNOLD, 2010; DE VASCONCELOS, 2011; FERNÁNDEZ-MONTES, 1998).

Uma grande preocupação em relação ao uso deste medicamento por via oral é a possibilidade de hepatotoxicidade grave (STRICKER, 1986). A *Food and Drug Administration*, órgão que faz o controle de medicamentos nos Estados Unidos, recentemente limitou o uso deste comprimido por vias orais. Assim como, a Agência Europeia de Medicamentos não recomendou o uso de CTZ na forma oral, por este apresentar um potencial de lesão hepática (FUKAMI, 2016). Um consumo elevado de CTZ pode causar danos hepáticos fatais. O seu principal metabólito o N-desacetil-cetoconazol (NDC) desempenha um papel importante nesses danos (FINDOR, 1998; ZHOU, 2012). Embora a lesão hepática seja assintomática e possivelmente reversível, se faz necessário uma monitoração cuidadosa dos pacientes que fazem uso do farmaco. Isto se deve ao fato, de sua toxicidade ser independente da dose. Com isto, imprevisivelmente desenvolvida, tornando-se uma grande preocupação para o seu uso clínico (FINDOR, 1998; ZHOU, 2012; HAEGLER, 2017).

Estudos relatam que o CTZ é metabolizado com enzimas hepáticas. Entretanto, há poucos relatos que descrevam essas vias metabólicas (HAEGLER, 2017; REMMEL, 1987; KIM, 2017). Dados da literatura apontam que o CTZ causou alterações patológicas no fígado de ratos (WHITEHOUSE, 1990; WHITEHOUSE, 1988). Este metabólito foi apontado como um dos principais metabolitos hepáticos presentes no fígado do rato (ZHOU, 2012; WHITEHOUSE, 1990; WHITEHOUSE, 1988).

Estudos relatam que somente em solução aquosa, sem outro aditivo farmacêutico, a altas temperaturas de 80 °C, 85 °C e 90 °C, também foi encontrado que a hidrólise do CTZ segue uma cinética de primeira ordem associada a mudança de pH (ENAYATIFARD *et al.*, 2011). Com base na relevância toxicológica do NDC, fomos motivados aqui a expandir nosso conhecimento sobre sua formação a partir do CTZ.

2. OBJETIVOS

O CTZ é um dos compostos heterocíclicos da classe dos azóis conhecido pelo seu amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas. Assim como, os calix[n]arenos são moléculas macrocíclicas detentoras também, de perfis farmacológicos notáveis, além de serem muito investigadas na química supramolecular devido suas habilidades de formação de complexos do tipo hospedeiro-convidado. Deste modo, inicialmente a proposta deste trabalho era cocrystalizar o calixareno hospedando uma molécula de CTZ, com o intuito de modificar propriedades físico-químicas relacionados à liberação do fármaco. Estes ensaios realizados nos permitiram obter importantes conformações de calixarenos e obter os dados cristalográficos de um citotóxico do fármaco CTZ. Pela primeira vez uma forma cristalina de NDC, como um sal dicloridrato, foi elucidada, o que nos permitiu estabelecer relações estruturais com seu medicamento original CTZ. A fim de conhecer melhor o perfil de degradação do CTZ nós também investigamos a cinética de sua hidrólise por RMN em meio fisiológico (pH 2, 37 ° C).

Os objetivos específicos são, portanto:

- Obter estruturas inéditas de calixarenos;
- Determinar os monocristais obtidos pela técnica de difração de raios X por monocristal;
- Comparar as estruturas com as já existentes na literatura;
- Inferir o papel das conformações encontradas na atividade biológica;
- Prover padrões analíticos para controle de qualidade de impurezas do CTZ, indisponíveis até o momento na difração de raios X por monocristal e por pó (técnicas precisas e não destrutíveis);
- Identificar a aplicabilidade das moléculas apresentadas e fazer propostas para futuras pesquisas.
- Fazer a análise cinética da hidrólise do NDC, utilizando a técnica de RMN em meio fisiológico (pH 2, 37 ° C).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Reagentes e amostras de fármacos

Nesse trabalho as amostras cristalinas foram preparadas com reagentes de grau analítico P.A., utilizou-se como solvente dimetilformamida (DMF), ácido clorídrico (HCl) concentrado (37%), dimetilsulfóxido (DMSO) e clorofórmio. Todos os reagentes foram obtidos das fontes comerciais Sigma Aldrich® e Synth®. O fármaco CTZ foi adquirido pela farmácia da UFG, e os calixarenos foram sintetizados e fornecidos pelo Grupo de Estudos em Química Orgânica (GEQOB), da Universidade Federal de Minas Gerais.

3.2. Preparo das soluções

A massa do reagente foi pesada em uma balança analítica de cinco casas decimais e o volume do solvente foi aferido utilizando uma pipeta automática convencional. O recipiente de vidro onde foi acondicionada a matriz de cristalização apresentava uma forma cilíndrica com medidas de cinco centímetros de altura e um centímetro de diâmetro conhecidos como “frascos de penicilina”. Algumas amostras permaneceram sobre agitação magnética por cerca de 48 horas. Os frascos foram vedados durante o período de repouso contendo apenas algumas perfurações pra que o solvente evaporasse de forma lenta. Os ensaios de cristalização foram preparados através dos procedimentos a seguir:

3.2.1. Cetoconazol

A formação do sal foi realizada envolvendo os seguintes procedimentos:

- 1) Dissolução de 5 mg de CTZ em 2 mL de água destilada com 50µL de HCl concentrado à temperatura ambiente com pH 2.
- 2) A solução permaneceu em repouso por 10 dias à temperatura ambiente até completa evaporação da matriz de cristalização.

3.2.2. Tetra(metoxycarbonilmetoxi)calix[4]areno

A formação do tetra(metoxycarbonilmetoxi)calix[4]areno foi realizada envolvendo os seguintes procedimentos:

- 1) Dissolução de 3,80 mmol ou 2,7 mg de tetra(metoxycarbonilmetoxi)calix[4]areno em 0,5 mL de DMSO e 1 mL de clorofórmio à temperatura ambiente.
- 2) A amostra ficou sobre agitação magnética por 48 horas com o frasco vedado.
- 3) A solução permaneceu em repouso por 16 semanas à temperatura ambiente até completa evaporação da matriz de cristalização.

3.2.3. Complexo de inclusão de calix[4]areno e DMF

A formação do Calix[4]areno foi realizada envolvendo os seguintes procedimentos:

- 1) Dissolução de 4,72 mmol ou 2 mg de calix [4] areno em 300 µL de DMF, 1 mL de metanol e 1 mL de clorofórmio à temperatura ambiente.
- 2) A solução permaneceu em repouso por quatro semanas à temperatura ambiente até completa evaporação da matriz de cristalização.

3.2.4. Solvatomorfo de hexa(carboximetoxi)calix[6]areno com DMSO

A formação do hexa(carboximetoxi)calix[6]areno foi realizada envolvendo os seguintes procedimentos:

- 1) Dissolução de 0,01 mmol ou 1,1 mg de Hexa(carboximetoxi)calix[6]areno em 0,5 mL de DMSO à temperatura ambiente.
- 2) A solução permaneceu em repouso por 12 semanas à temperatura ambiente até completa evaporação da matriz de cristalização.

3.3. Difração De Raios X Por Monocristal (DRXM)

Os cristais formados foram inicialmente analisados em um microscópio com luz polarizada. Monocristais apropriados para coleta de dados de difração devem apresentar faces bem definidas e ausência de defeitos como rachadura ou conglomeração (geminção). Em seguida, os monocristais foram separados do recipiente de cristalização e montados em uma fibra de vidro em um μ m loop (MiTeGen MicroLoops TM) com auxílio de uma cola.

Os monocristais foram então centralizados em relação ao feixe de Raios X no goniômetro do difratômetro Bruker-AXS Kappa Duo que possui um detector APEX II CCD (Dispositivo de Carga Acoplada), localizado no Instituto de Física da UFG. As coletas dos dados de difração de Raios X foram realizadas a temperatura ambiente (298 ± 2 K), sendo a fonte de radiação $CuK\alpha$ ($\lambda = 1,5418$ Å) de uma microfonte de $I\mu$ S com monocromador de espelhos em multicamadas. Inicialmente foram coletados os dados para indexação da cela unitária, por meio da varredura de φ . Após determinação dos parâmetros da cela unitária foi realizada a pesquisa no banco de dados do CSD (*Cambridge Structural Database*) para conferir se o depósito da estrutura havia ocorrido, caso inédito o processo de coleta dos dados era prosseguido. A etapa final da coleta de dados é de obtenção de informações sobre os índices de Miller (hkl), cossenos diretores e intensidade dos feixes difratados, isso foi realizado por meio de varreduras de φ e ω utilizando o software APEX2.

O tratamento dos dados brutos foi realizado incluindo indexação, integração, redução e escalonamento das reflexões de Bragg nos programas APEX2, Bruker SAINT e SADABS (SADABS, 2009), incluindo a correção por absorção do tipo multiscan (BLESSING, 1995). A resolução da estrutura foi realizada com os métodos diretos utilizando os softwares SHELX-2014, SIR92 e SIR2004 (SHELDRICK, 2008; ALTOMARE *et al.*, 1994; BURLA *et al.*, 2005). O refinamento da estrutura foi realizado por meio dos métodos dos mínimos quadrados de matriz completa (SHELX2014) (SHELDRICK, 2008), onde a diferença entre os fatores de estruturas (F_2) calculados e

observados foram minimizados, acompanhada da análise dos parâmetros estatísticos. Todos os programas para refinamento da estrutura foram acessados com o uso do programa de interface WINGX (FARRUGIA, 1999).

Os átomos não hidrogenóides foram localizados diretamente nos mapas de densidade eletrônicas, calculados a partir da síntese de Fourier, utilizando os programas anteriores. Esses átomos tiveram seus parâmetros anisotrópicos de deslocamento térmicos refinados livremente, exceto para algumas estruturas que apresentaram desordem. Nesses últimos, os parâmetros isotrópicos de deslocamento térmico foram fixados em $0.05 U_{eq}$ e refinados com o parâmetro de ocupação livre, posteriormente o parâmetro de ocupação foi fixado e os sítios dos átomos desordenados foram refinados anisotropicamente em relação aos parâmetros térmicos. Isso resultou em dois sítios desordenados para os carbonos. O refinamento dessa desordem resultou em dois sítios com 50% de ocupação.

Alguns dos átomos de hidrogênio tiveram suas posições identificadas diretamente do mapa de densidade eletrônica e outros foram posicionados estereoquimicamente. Apesar disso, todos os parâmetros de deslocamento térmico isotrópicos foram fixados em [$U_{iso} = 1.2U_{eq}$ (C_{sp2} ou N) ou $1.5U_{eq}$ (O)], usando o modelo *riding* com distâncias de ligação fixas em 0,93 Å (aromáticos), 0,98 Å (N-H) e 0,84 Å (O-H em água).

Após o refinamento, os arquivos gerados de extensão “.cif” foram submetidos à análise no programa checkCIF e foram depositados no CSD. Por fim, a preparação das figuras, análises geométricas (ângulos, distâncias) e supramoleculares foram feitas utilizando os programas MERCURY (MACRAE et al., 2008), DIAMOND (PUTZ H.; BRANDENBURG, 2017), ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) e CHIMERA (PETTERSEN et al., 2004).

3.4. Ressonância Magnética Nuclear(RMN)

Os dados de RMN foram adquiridos usando um espectrômetro Bruker Avance III 500 operando a 11,75T e conectado a uma sonda de banda larga de ressonância tripla com gradiente z de 5 mm sintonizada para registrar a frequência de 500,13 MHz a 37 ° C. Os espectros foram adquiridos usando

supressão de água (zgpg para Bruker) com 3,27 s de tempo de aquisição (D1 foi de 5s). Foram realizadas 64 varreduras, bem como 4 varreduras simuladas. Foi utilizada uma solução inicial de CTZ em D₂O acidificado (pH = 2; 500 µL) na concentração de 3.387 mmol L⁻¹. Conc. Foi adicionado HCl para acidificar esta solução e, após o final do experimento (10 dias), o pH foi mensurado, sendo igual ao início do experimento. A hidrólise de CTZ foi seguida ao longo do tempo após a integração da área do singlete a ca. 2,087 ppm, pertencentes aos hidrogênios metílicos do ácido acético recém-hidrolisado. Com base nessas áreas, as concentrações do ácido acético recém-hidrolisado e, portanto, do CTZ restante, foram determinadas usando o método ERETIC (Electronic REference To Access In vivo Concentrations) com uma referência externa comprada da Bruker (sacarose 2 mM , DSS 0,5 mM, NaN₃ 2 mM em 90% H₂O / D₂O) (AKOKA *et al.*, 1999).

Tabela 1: Dados de refinamento do dicloridrato de NDC.

Temperatura	273K
Fórmula química	C ₂₄ H ₂₈ Cl ₄
Peso molecular(g/ mol)	562,30
Comprimento de onda(Å)	0,71073
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$
Dimensões da cela unitária(Å)	
a (Å)	8,3682(3)
b (Å)	11,7194(5)
c (Å)	14,9358(7)
α (°)	86,490(3)
β (°)	77,727(2)
γ (°)	70,489(2)
Volume da cela unitária (Å ³)	1349,02(10)
Z/Z'	2
Densidade calculada (g/cm ³)	1,384
Coeficiente de absorção	0,472
Intervalo dos índices	
h	-9 a 9
k	-13 a 13
l	-17 a 17
Reflexões coletadas	4793
Índice de simetria R _{int}	0,0731
Completeza para θ máx (%)	0,999
F(000)	584,0
Parâmetros refinados	293
Qualidade de ajuste sobre F ²	1,085
Número de depósito no (CCDC)	1960004

A unidade assimétrica cristalográfica do dicloridrato de NDC é ilustrada na figura 9. Nesta ilustração, é possível observar os elipsóides característicos da anisotropia de rede com átomos posicionados em um único sítio de ocupação e a desordem presente na molécula de NDC.

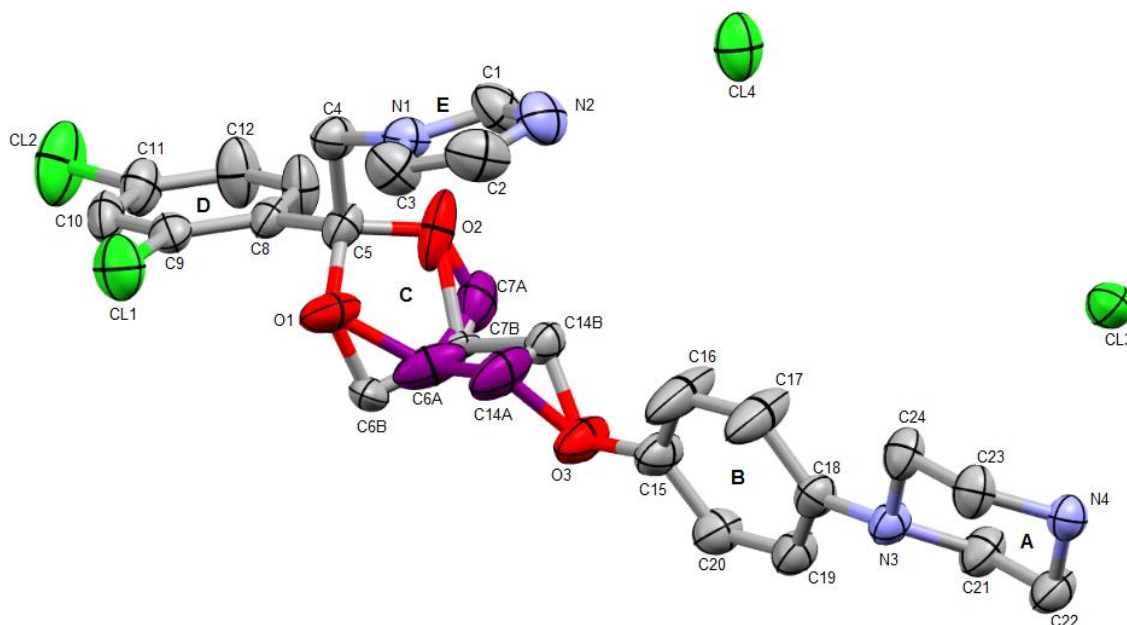


Figura 9: Representação da unidade assimétrica cristalográfica do Dicloridrato de NDC. Elipsóides térmicos a uma probabilidade de 50% representam os átomos não hidrogenóides e os anéis estão rotulados. No anel C, elipsóides na cor roxa representam os átomos que participam da desordem.

A estrutura identificada apresentou desordem com dois sítios de ocupação com população 50%. Esta desordem se deve a duas orientações possíveis do anel C e do carbono metilênico C14. Além disso, podemos observar na conformação da molécula de NDC que os anéis B, D e E são planares com desvio médio-quadrático (RMSD) próximos de zero. Os valores calculados são 0,0182Å; 0,0051Å e 0,0009Å, respectivamente. Todavia, para o anel A, existe uma conformação cadeira, que apresenta um RMSD de 0,0037 Å para os quatro átomos de carbono que definem a base da cadeira. No caso do anel C, temos uma conformação envelope, cujo átomo de carbono quaternário do anel C5 está no ponto de inflexão. Assim, para esta desordem presente no anel, foram gerados dois cálculos de RMSD. O primeiro para os átomos que estavam dentro do mesmo plano no anel C (C5, O1, O2 e C7B), cujo valor correspondente foi de: 0,3024 Å. O segundo cálculo foi composto pelos átomos (C5, O1, O2, C6A e C7A) que estavam fora do plano do anel, e o valor apresentado foi de 0,4568 Å. Através do cálculo do desvio, nota-se a razoável diferença de ocupação entre os átomos na desordem.

Entre o plano do anel A e do B, foi observado um ângulo $23,68(14)^\circ$, deste modo, podemos inferir que os dois anéis estão levemente inclinados. Em relação ao ângulo encontrado entre os anéis B e C, foram realizados dois cálculos, o primeiro envolvendo os carbonos C6A e C7A, o segundo com C6B e C7B respectivamente. Os valores encontrados foram $89,2(2)^\circ$ e $89,2(4)^\circ$, dessa forma, é possível observar que os átomos que compõem a desordem do anel C estão no mesmo plano apesar de ocuparem posições diferentes. Em relação aos anéis D e E, foi observado um ângulo entre os planos de apenas $10,00(14)^\circ$, evidenciando que estes são aproximadamente coplanares.

Na tabela 2, encontram-se os valores dos principais ângulos de torção para o dicloridrato de NDC. De acordo com os valores observados para os ângulos de torção, temos para os átomos C7B–C14B–O3–C15, um valor de -180° , e para C8–C5–C4–N1 o valor apresentado foi de 176° . Dessa forma, podemos inferir que os anéis B e C não são coplanares e D e E são coplanares, porém rotacionados em direções opostas ao longo da ligação C4-C5. Ao observar os anéis A e B, nota-se que os mesmos não são coplanares, uma vez que o ângulo de torção entre eles é de 136° .

Tabela 2: Ângulos de torção selecionados para a molécula de dicloridrato de NDC.

Fragmentos	Valores de torção
C17–C18–N3–C21	136°
C7B–C14B–O3–C15	180°
C13–C8–C5–O2	18°
C5–O2–C4–N1	55°
C8–C5–C4–N1	176°

Na estrutura, há interações intermoleculares clássicas que como: N2–H2N $\cdots$ Cl4 e N4–H4B $\cdots$ Cl4, e as não clássicas, C7A–H7A $\cdots$ Cl2 e C14–H14B $\cdots$ Cl4. Todavia, vale ressaltar que apenas foram discutidas as

interações mais importantes. A tabela 3 apresenta os parâmetros geométricos das interações supracitadas.

Tabela 3: Geometria de ligação de hidrogênio conectando as moléculas de NDC aos íons cloreto.

$D-H \cdots A$	$D-H/\text{\AA}$	$H \cdots A/\text{\AA}$	$D \cdots A/\text{\AA}$	$D-H \cdots A/^\circ$
N4-H4NA $\cdots$ Cl4	0,89	2,34	3,1235(3)	146
N4-H4NB $\cdots$ Cl3	0,89	2,33	3,1796(3)	159
N2-H2N $\cdots$ Cl4	0,86	2,22	3,0574(4)	166
C2-H2 $\cdots$ Cl3	0,93	2,77	3,6342(2)	156
C4-H4A $\cdots$ Cl3	0,97	2,58	3,5278(2)	165
C7A-H7A $\cdots$ Cl2	0,97	2,72	3,6628(2)	162
C14-H14B $\cdots$ Cl4	0,97	2,65	3,6010(2)	167
C24-H24A $\cdots$ CL3	0,97	2,76	3,6044(2)	146
C24-H24A $\cdots$ CL3	0,97	2,76	3,6044(2)	146
C24-H24B $\cdots$ CL3	0,97	2,79	3,5575(2)	137

Na análise da conformação molecular temos a presença de várias interações intermoleculares que estabilizam a estrutura cristalina. Os nitrogênios protonados presentes nos anéis A e E interagem por ligação de hidrogênio com os íons cloretos. As moléculas de NDC são arranjadas lado a lado. Neste empacotamento as estruturas são intercaladas por uma camada contendo dois cloretos. Os íons cloretos atuam conectando as unidades de NDC na mesma camada e entre as camadas através das ligações de hidrogênio, completando tridimensionalmente o empacotamento cristalino.

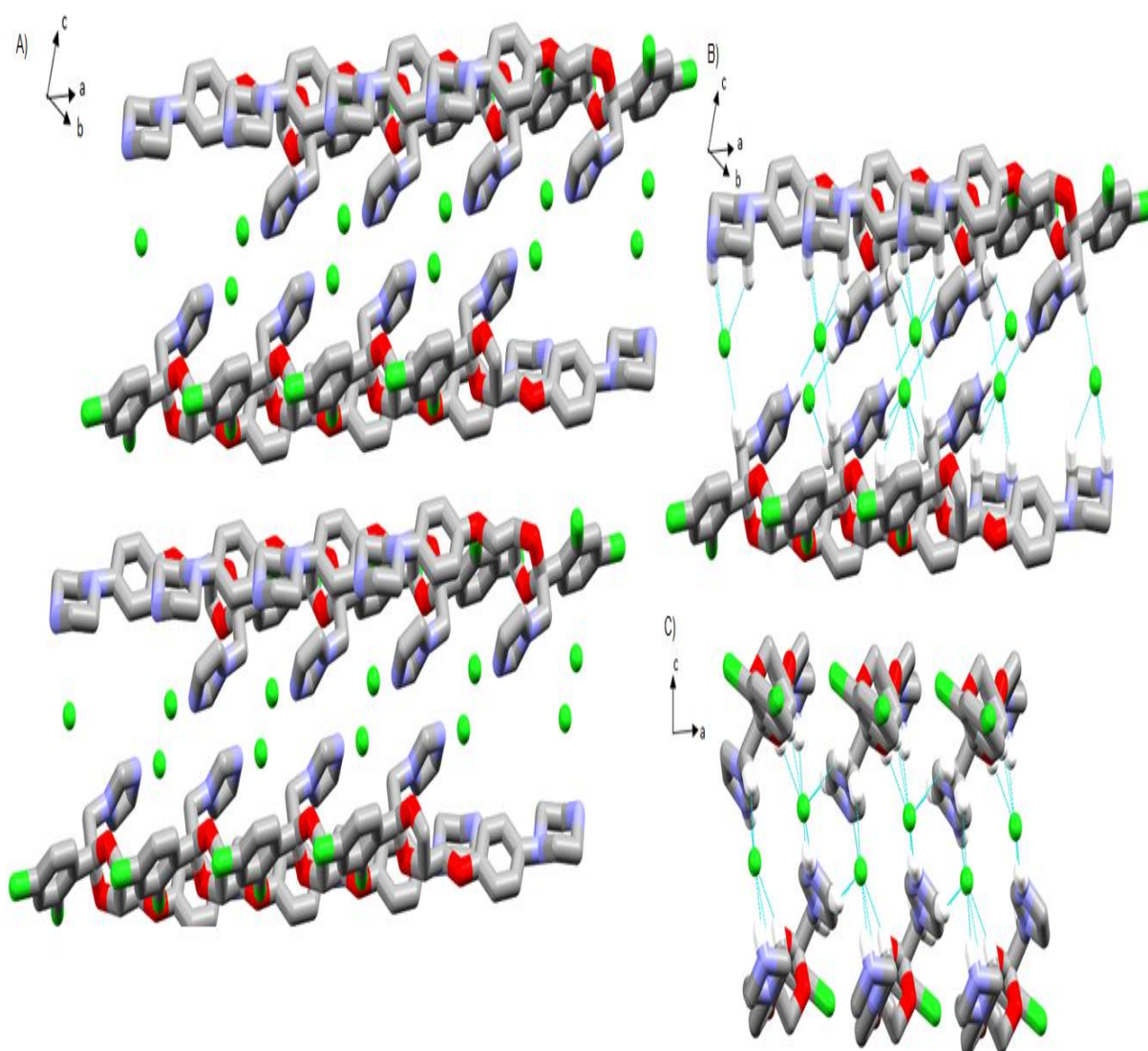


Figura 10: Empacotamento construído pelas principais interações intermoleculares na mesma camada e entre as camadas de NDC.

Na figura 10, temos a representação do empacotamento ao longo dos eixos cristalográficos a e b. Na imagem A e B, nota-se que as camadas são formadas em torno dos íons cloretos por ligações de hidrogênio ao longo dos eixos a e b. A imagem C, representa a formação de camadas do NDC que se prolongam ao longo do eixo a.

Faz-se relevante mencionar que o CTZ é um agente antifúngico azólico que tem sido associado à hepatotoxicidades. O mecanismo de sua toxicidade hepática ainda não foi muito bem explorado. Entretanto, estudos apontam que um metabólito reativo pode ser a causa da toxicidade. Dentre

os vários metabolitos do CTZ constatados na literatura, o metabolito desacetilado NDC, é o principal. Isto porque, ao sofrer metabolização o NDC se torna um potente agente citotóxico derivado de seu composto original. Ressaltando que a toxicidade depende da dose e do tempo de uso do medicamento (RODRIGUEZ, 1997; MHASKE, 2011; BLASS, 2016). Deste modo, a molécula de NDC apresentada neste estudo foi obtida em meio reacional ácido com o uso de HCl. A solução final usada para o preparo da matriz de cristalização que resultou em um pH 2. Ressaltamos também que, nesta pesquisa a difração de raios X por monocristal, forneceu os dados cristalinos pertencentes a impureza NDC. Configurando assim, uma importante contribuição para análise e controle de qualidade de insumos do fármaco CTZ. Como resultado deste trabalho, na imagem a seguir apresentamos o difratograma calculado da amostra obtida.

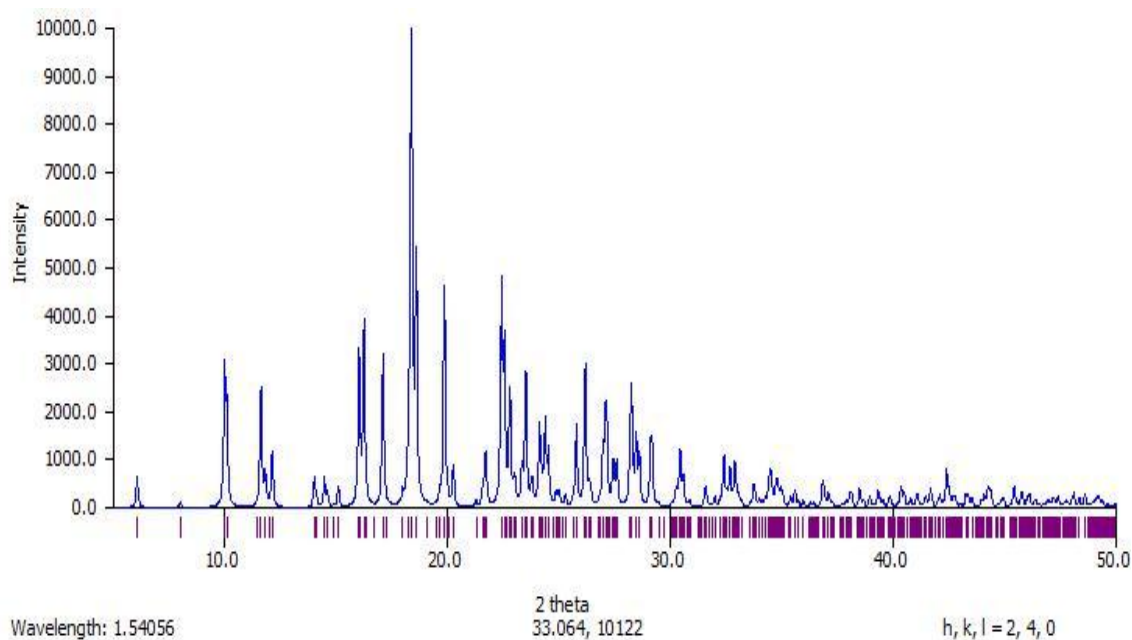


Figura 11: Difratograma calculado da amostra de NDC simulado para CuK α .

Analisando paralelamente o uso deste medicamento por via oral, se faz importante ressaltar que, o pH do estômago varia entre 1 a 2, mas em indivíduos com gastrite este valor pode ser ainda menor (CHANG, 2006). Tendo em vista os dados apresentados, testes em laboratório foram

realizados com o objetivo de simular o pH do estômago e observar a formação deste citotóxico. Com isto, a amostra passou por testes de RMN para identificar a ordem da reação e o tempo de formação do composto.

Foi observado que sob pH 2 em D₂O, a temperatura fisiológica de 37°C, o CTZ é espontaneamente hidrolisado em NDC e ácido acético. Como pode ser visto na Figura 12, a intensidade do singlete em 2,09 ppm, atribuído ao hidrogênio metílico do ácido acético livre, cresce em função do tempo de análise da solução, enquanto o singlete em 2,24 ppm, atribuídos aos hidrogênios metílicos do grupo acetil não hidrolisado de CTZ, têm sua intensidade reduzida equivalentemente.

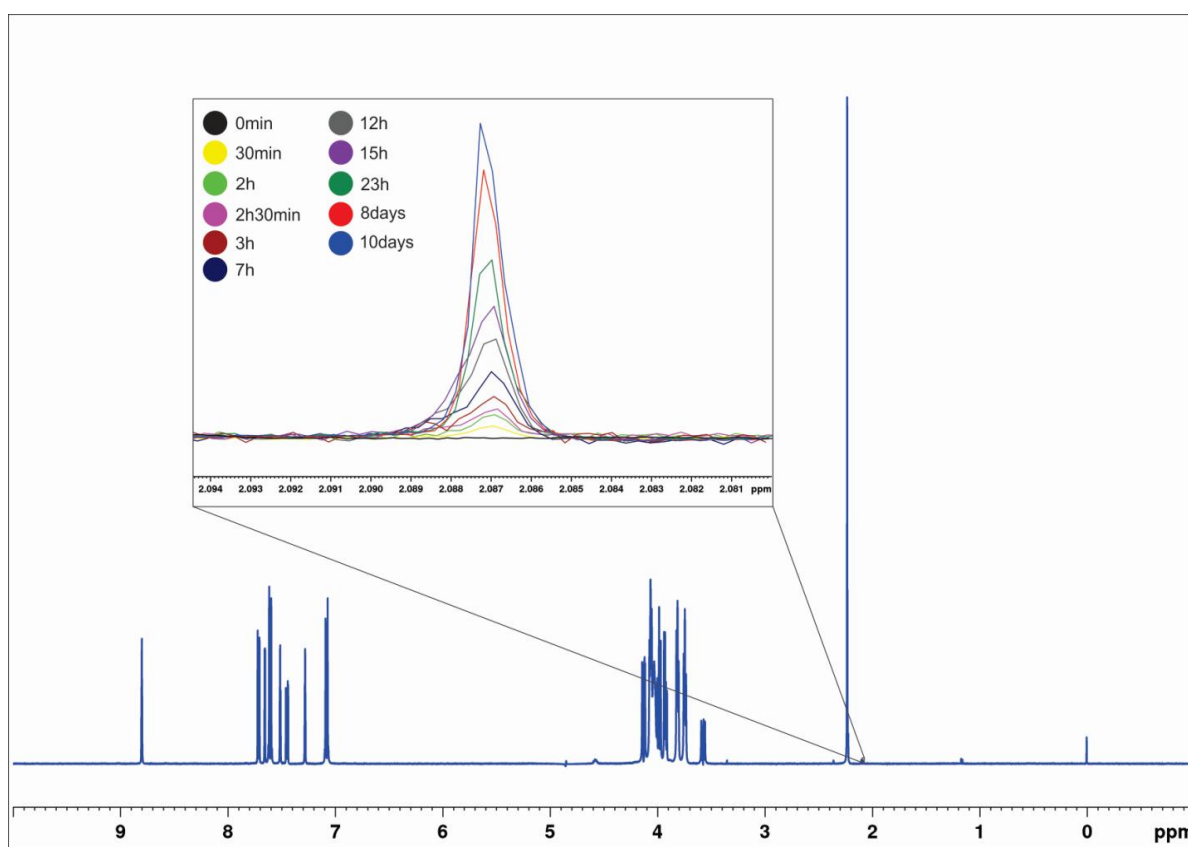


Figura 12: Espectro de ¹H RMN do CTZ em pH 2 a 37 ° C (3,387 mmol L⁻¹ em D₂O). Na parte interna, o singlete atribuído aos hidrogênios metílicos do ácido acético livre é destacado nos espectros adquiridos em função do tempo na mesma amostra.

A concentração de CTZ diminui exponencialmente em função do tempo, observou-se que, mais de 12% do CTZ inicial é hidrolisado em 10 dias. Isso indicou a formação crescente de ácido acético (e, portanto, NDC)

e a redução de CTZ ao longo do tempo em pH 2 e 37°C, sem a necessidade de outro catalisador. Dados da literatura relatam que já no metabolismo inicial enzimas causam a desacetilação do CTZ, apesar de ainda não ser relatada qualquer enzima responsável por essa reação (FUKAMI *et. al.*, 2016).

Para caracterizar a cinética de hidrólise da CTZ em pH 2, optamos por integrar a área do singlete de ácido acético, que não se sobrepõe ao redor. A concentração absoluta de ácido acético, estimada pelo método ERETIC, permitiu encontrar a concentração restante de CTZ ao longo do tempo (AKOKA *et al.*, 1999). Existe uma estequiometria equimolar entre o fármaco e o produto de hidrólise, esta representação pode ser observar na figura 13.

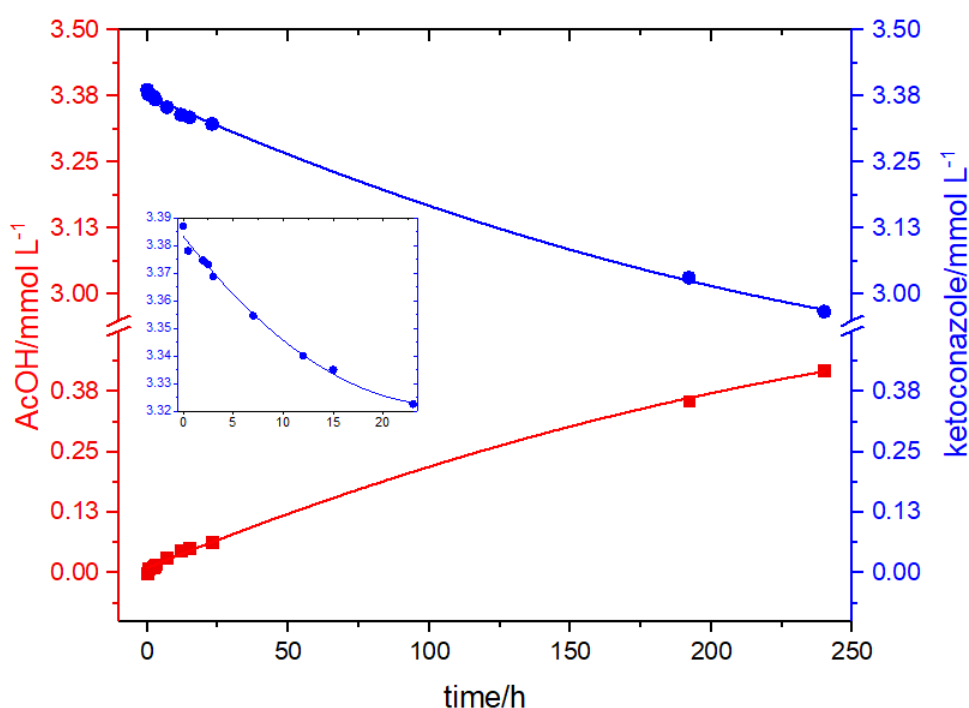


Figura 13: Evolução temporal das concentrações de CTZ e ácido acético (AcOH) determinadas a partir de experimentos quantitativos de ¹H RMN (áreas integradas do singlete a cerca de 2,087 ppm).

A concentração de CTZ diminui exponencialmente em função do tempo, demonstrando que a reação de hidrólise do CTZ tem de fato uma cinética de pseudo-primeira ordem. Um ajuste exponencial com coeficiente de correlação de 0,998 foi obtido para a curva de concentração do CTZ em função do tempo. Uma constante de taxa de $5,44 \cdot 10^{-4} \text{ h}^{-1}$ (ou $1,51 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$)

foi obtida a 37 °C a partir deste ajuste. Esse valor é próximo ao encontrado em dados da literatura, neste caso, em altas temperaturas 80°C, 85°C e 90°C, também em pH 2 (constantes da taxa de log versus gráfico Temp.⁻¹; coeficiente de correlação linear de 0,99996) (ENAYATIFARD et al., 2011). Entretanto, neste estudo anterior, um método espectrofotométrico de baixa especificidade, baseado na reação do grupo amina secundária do NDC com dissulfeto de cobre e carbono, impossibilitou seu uso em matrizes mais complexas, como amostras biológicas, formulações de medicamentos e até na presença de outras substâncias.

Neste estudo, o RMN utilizado pode ser facilmente usado em misturas complexas com alta especificidade e sensibilidade. As diversas análises são realizadas diretamente na mesma amostra, sem perda ou necessidade de otimizar as configurações analíticas, como ocorre nos métodos cromatográficos. Diante do exposto, a administração oral deste fármaco deve ser realizada com cautela, considerando que parte do composto em contato com o ácido do estômago sofrerá alterações.

4.2. Calixarenos

4.2.1. Calix[4]areno cone

A utilização de calix[n]arenos para a inclusão de moléculas orgânicas vem sendo estudada por várias décadas. Estes estudos indicam, que o processo de inclusão é dirigido por forças eletrostáticas, forças de Van der Waals, ligações de hidrogênio, entre outras. Dentre às várias moléculas de calix[n]arenos, podemos destacar p-terc-butilcalix[4]areno que pode apresentar quatro conformações estáveis, como podemos ver na figura 14:

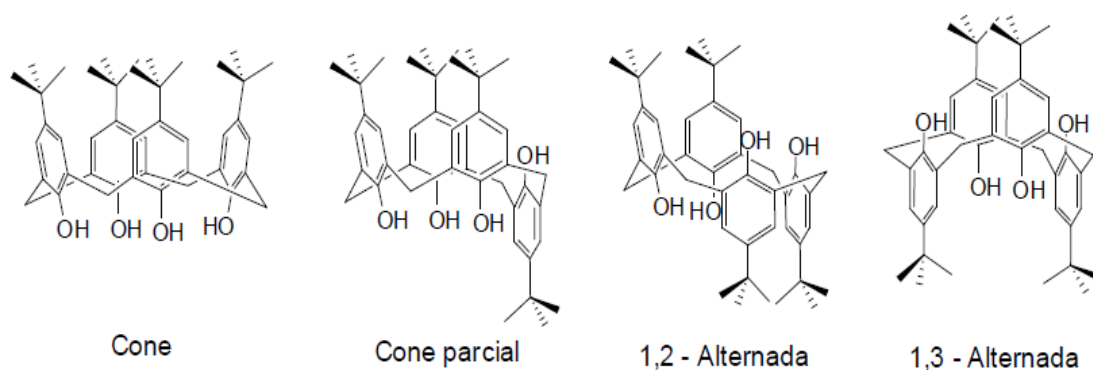


Figura 14: Conformações estáveis para o cálix[4]arenos.

Os Calix[4]arenos substituídos são macrociclos sintéticos que se destacam pelo aumento da sua flexibilidade conformacional e capacidade de complexar cátions e pequenas moléculas (GUTSCHE, 1983). Deste modo, após as modificações moleculares no calix[4]areno, foi obtido um novo polimorfo conformacional do tetra(metoxycarbonilmetoxi)calix[4]areno através do experimento de difração de raios X por monocristal. A estrutura possui o grupo espacial monoclínico $P2_1/c$, apresentando duas moléculas na unidade assimétrica e oito na cela unitária. O composto apresentou uma conformação cone e sua unidade assimétrica cristalográfica é ilustrada na figura 15.

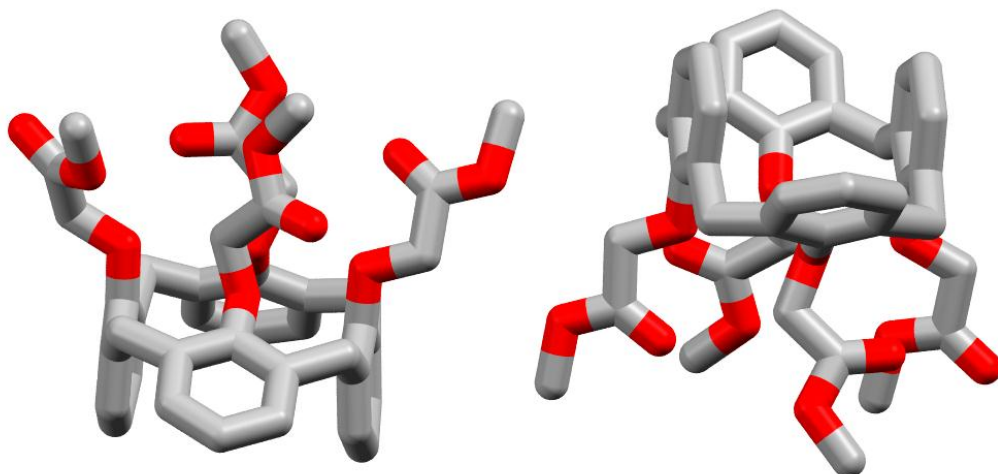


Figura 15: Representação da estrutura aqui reportada contendo na unidade assimétrica duas moléculas de tetra(metoxicarbonilmetoxi)calix[4]areno. Os hidrogênios foram omitidos pra uma melhor visualização.

Na figura 16 é possível observar os elipsoides característicos da anisotropia de rede com átomos posicionados em um único sítio de ocupação da molécula.

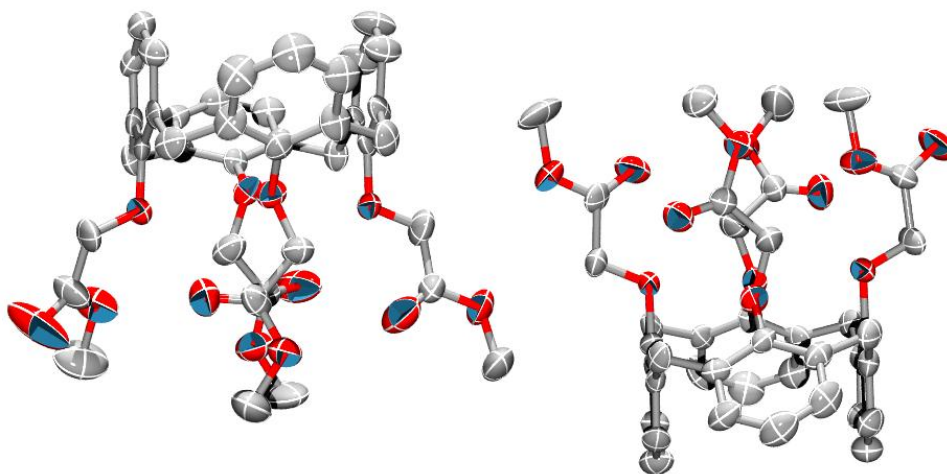


Figura 16: Unidade assimétrica cristalográfica do tetra(metoxicarbonilmetoxi)calix[4]areno. Elipsoides a uma probabilidade de 50% representam os átomos, exceto átomos de hidrogênio, omitidos em prol de uma maior clareza da representação estrutural.

Com relação aos parâmetros geométricos, para uma análise mais específica dos dados a tabela 4 apresenta o detalhamento do refinamento da estrutura.

Tabela 4: Dados do refinamento do tetra(carboniletoxmetoxi)calix[4]areno.

Temperatura	293K
Fórmula molecular	C ₄₀ H ₄₀ O ₁₂
Peso molecular (g/mol)	712,72
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensões da cela unitária(Å)	
a (Å)	20,033(5)
b (Å)	18,727(4)
c (Å)	19,416(5)
α (°)	90
β (°)	94,149(6)
γ (°)	90
Volume da cela unitária (Å ³)	7265(3)
Z/Z'	8
Densidade calculada (g/cm ³)	1,303
Coeficiente de absorção μ(mm ⁻¹)	0,109
Intervalo em θ (°)	
Intervalo dos índices	
h	-23 a 21
k	-21 a 20
l	-22 a 14
Reflexões coletadas	12044
Índice de simetria R _{int}	0,3897
Completeza para θ máx (%)	95,7
F(000)	3080
Parâmetros refinados	936
Qualidade de ajuste sobre F ²	0,979
Número de depósito no CCDC	1900386

Uma estrutura semelhante ao tetra(metoxicarbonilmetoxi)calix[4]areno já foi descrita na literatura com o número de depósito na base de dados CCDC 765798, porém foi cristalizada na conformação 1,3 alternada. Na figura 17, temos uma comparação entre as duas estruturas:

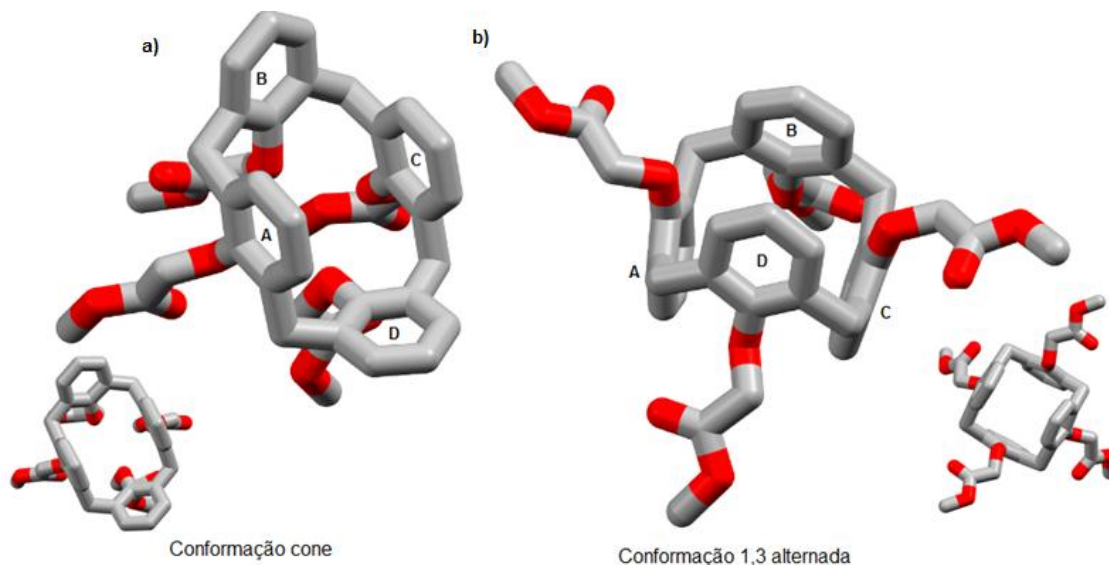


Figura 17: (a) conformação cone observada neste estudo e (b) conformação 1,3 alternada, reportada na literatura para o mesmo composto.

A molécula de calix[4]areno (a) reportada neste estudo adota uma conformação cone com dois anéis aromáticos (B e D) apontando para fora da cavidade principal, enquanto os outros dois (A e C) são quase paralelos. Entretanto, a estrutura (b) já apresentada na base de dados, possui uma conformação 1,3 alternada, na qual os anéis (B e D) se comprimem levemente para o centro da cavidade principal formando uma espécie de quadrado alternado na cavidade da molécula. Todavia a conformação (a) se assemelha a um retângulo apresentando uma região hidrofóbica na coroa superior e hidrofílica na parte inferior. Em (b) estas regiões são diferenciadas, pois os anéis fenólicos se alternam na cavidade da molécula.

Para a estrutura aqui apresentada, foi realizada uma análise detalhada referente à conformação das duas moléculas presentes na unidade assimétrica. Deste modo, para cada cavidade presente na unidade assimétrica do tetra(metoxicarbonilmetoxi)calix[4]areno, é possível calcular um plano basal para mensurar a planaridade do cone e a angulação dos anéis aromáticos em relação a ele. A figura 18 ilustra mais detalhadamente as moléculas presentes na unidade assimétrica e os planos criados.

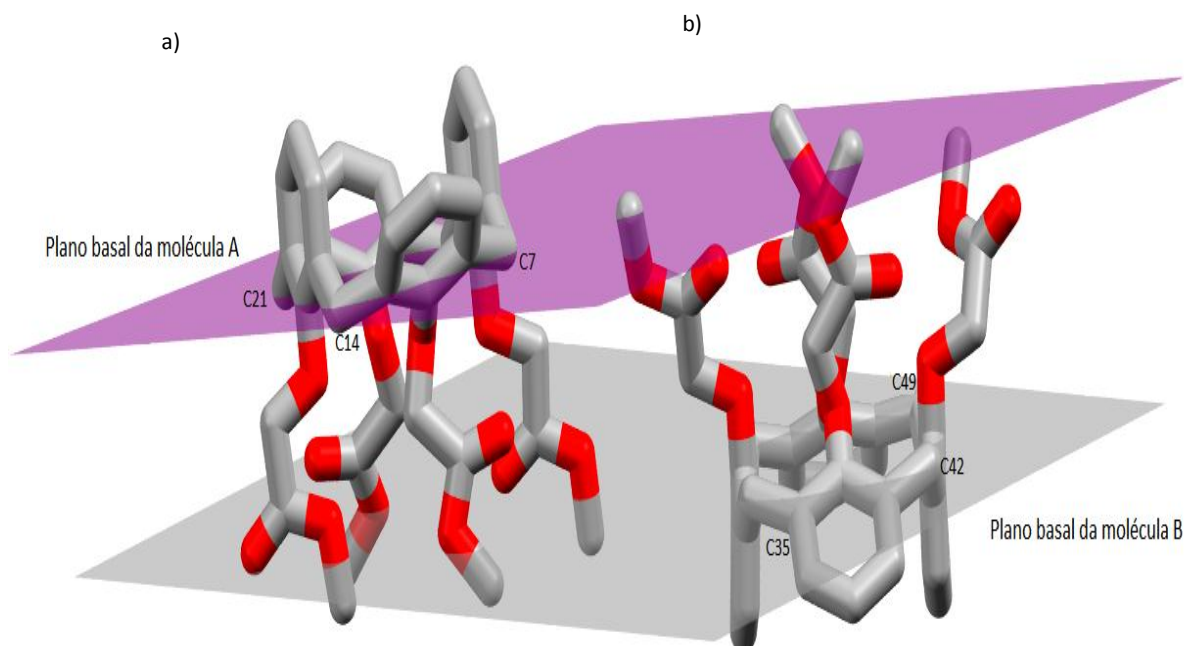


Figura 18: Plano basal transpassado, através dos carbonos metilênicos da cavidade dos cálix[4]arenos que estão presentes na unidade assimétrica. Ressalta-se, que estas moléculas são apenas da estrutura aqui reportada.

Com o objetivo de identificar as regiões planas deste polimorfo conformacional, vários planos mínimos quadrados foram calculados. Para esta análise foi criado um plano basal entre os carbonos metilênicos da molécula (a) (C7, C14, C21 e C28) e molécula (b) (C35, C42, C49 e C56). Assim, na conformação (a), o RMSD para cada anel fenólico, apresenta os seguintes valores 0,01678 Å; 0,02978 Å; 0,01540 Å e 0,03336 Å para os anéis A, B, C e D respectivamente. Todavia, para a conformação (b), os valores encontrados para os anéis A, B, C e D foram 0,03115 Å; 0,02862 Å; 0,03497 Å e 0,01880 Å. Ao comparar estes resultados, é possível identificar que as duas moléculas são caracterizadas por anéis fenólicos altamente planares, como esperado, sendo que os átomos de carbono de cada anel se desviam relativamente pouco do plano médio calculado, pois apresentaram desvios próximos de zero. Para melhor observação a figura 19, ilustra a sobreposição entre as duas estruturas presente na unidade assimétrica, desta forma pode-se notar a semelhança entre a conformação das estruturas.

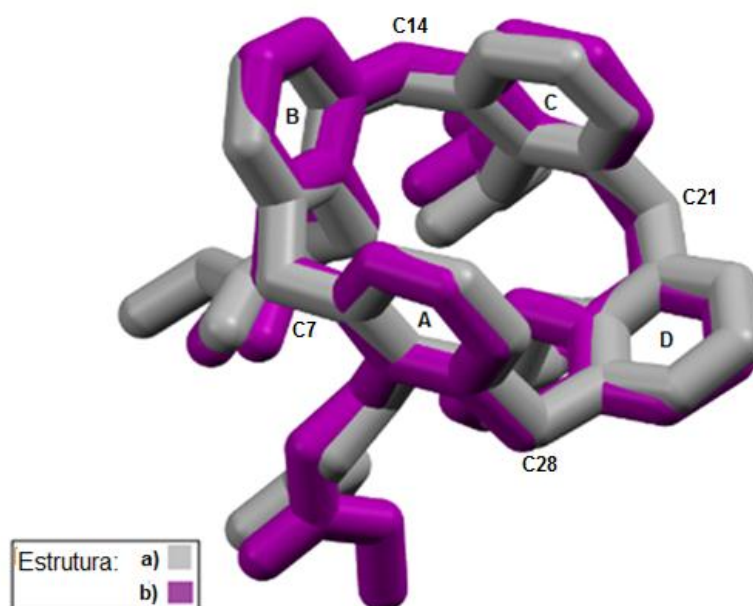


Figura 19: Sobreposição entre as duas estruturas que compõe a unidade assimétrica do polimorfo aqui reportado.

Os ângulos formados entre o plano basal e cada anel aromático apresentam valores próximos quando estes são de anéis que se encontram “face a face”. Nos anéis A, B, C e D da molécula (a), os ângulos apresentados foram $89,1(3)^\circ$, $40,1(2)^\circ$, $87,7(3)^\circ$ e $43,6(2)^\circ$. Entretanto, na conformação (b) temos os valores de $83,9(3)^\circ$, $42,2(2)^\circ$, $88,4(2)^\circ$ e $34,8(2)^\circ$ para A, B, C e D respectivamente. Os ângulos de cada anel são moderadamente próximos com exceção dos valores no anel D, essa diferença alta está relativamente associada à ligação de hidrogênio presente neste anel. A interação força a inclinação do anel para fora da cavidade da coroa. Esta informação pode ser observada no carbono 54 presente na ilustração da figura 20.

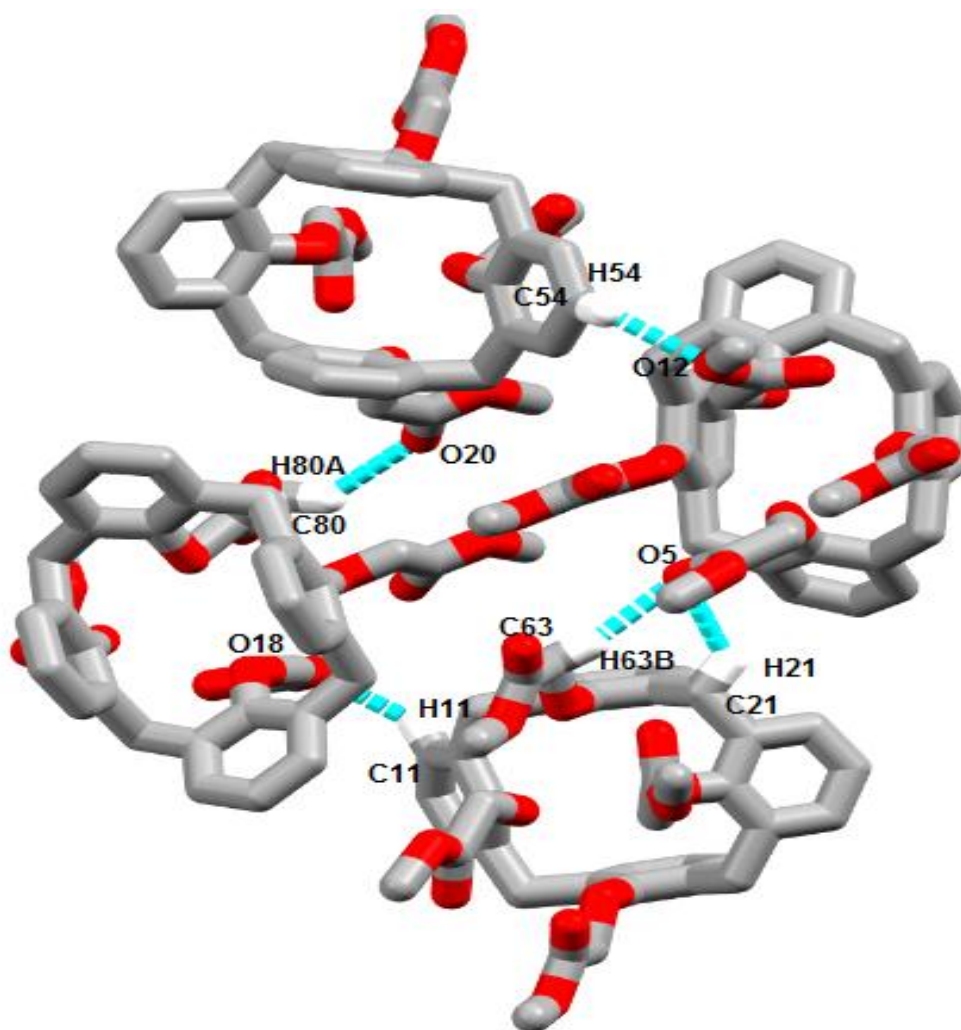


Figura 20: Empacotamento cabeça-cauda com as interações de hidrogênio representadas em azul.

No empacotamento pode ser observada a presença de várias interações intermoleculares do tipo não clássicas. Estas estabilizam a conformação da estrutura. Dentre as várias interações que contribuem para o empacotamento das moléculas podemos destacar algumas como, a interação entre o oxigênio metilênico da calda de um dos tetra(metoxycarbonilmetoxi)calix[4]areno com a cabeça fenólica do outro, através das ligações C54–H54...O12, C11–H11...O18 e C26–H26...O17. Essas interações favorecem a inclinação dos anéis para fora do cone e proporcionam um formato retangular para a coroa. Destacamos na tabela 5 as interações mais importantes para descrever melhor os parâmetros citados.

Tabela 5: Dados das interações de hidrogênio presente nas moléculas de cálix[4]arenos.

D–H···A	D–H/Å	H···A/Å	D···A/Å	D–H···A/°
C4–H4···O14 ^{iv}	0,93	2,63	3,514(10)	158
C11–H11···O18 ⁱ	0,93	2,61	3,433(9)	148
C21–H21A···O5 ⁱ	0,97	2,68	3,311(9)	123
C26–H26···O17 ^v	0,93	2,69	3,573(13)	159
C54–H54···O12 ⁱⁱⁱ	0,93	2,69	3,372(10)	131
C63–H63B···O5 ⁱ	0,97	2,63	3,581(10)	167
C80–H80A···O20 ⁱⁱ	0,96	2,68	3,4710(14)	141
C77–H77A···Cg1			3,088(2)	

i: x, 1.5-y, 1/2 + z; ii: x, 1/2-y, 1/2+z; iii: x, 1/2-y, -1/2+z; iv: -x,1-y,1-z;
v: x, y, 1+z;

O empacotamento cristalino na cela unitária apresenta uma formação alternada das moléculas ao longo do eixo b. No prolongamento das cadeias é possível identificar que as moléculas se arranjam em detrimento das interações de hidrogênio. Essas interações constroem um empacotamento do tipo cabeça-cauda e levam à transferência de carga intermolecular devido à interação C–H···π ao longo do eixo b. A distância entre a cauda e o centroide C77–H77A···Cg1 é de 3,088Å e a ligação C54–H54···O12 é de 2,69Å. Essas interações acontecem sempre na mesma direção e por meio delas o empacotamento cria o prolongamento das cadeias. Esses dados podem ser melhor observados na figura 21.

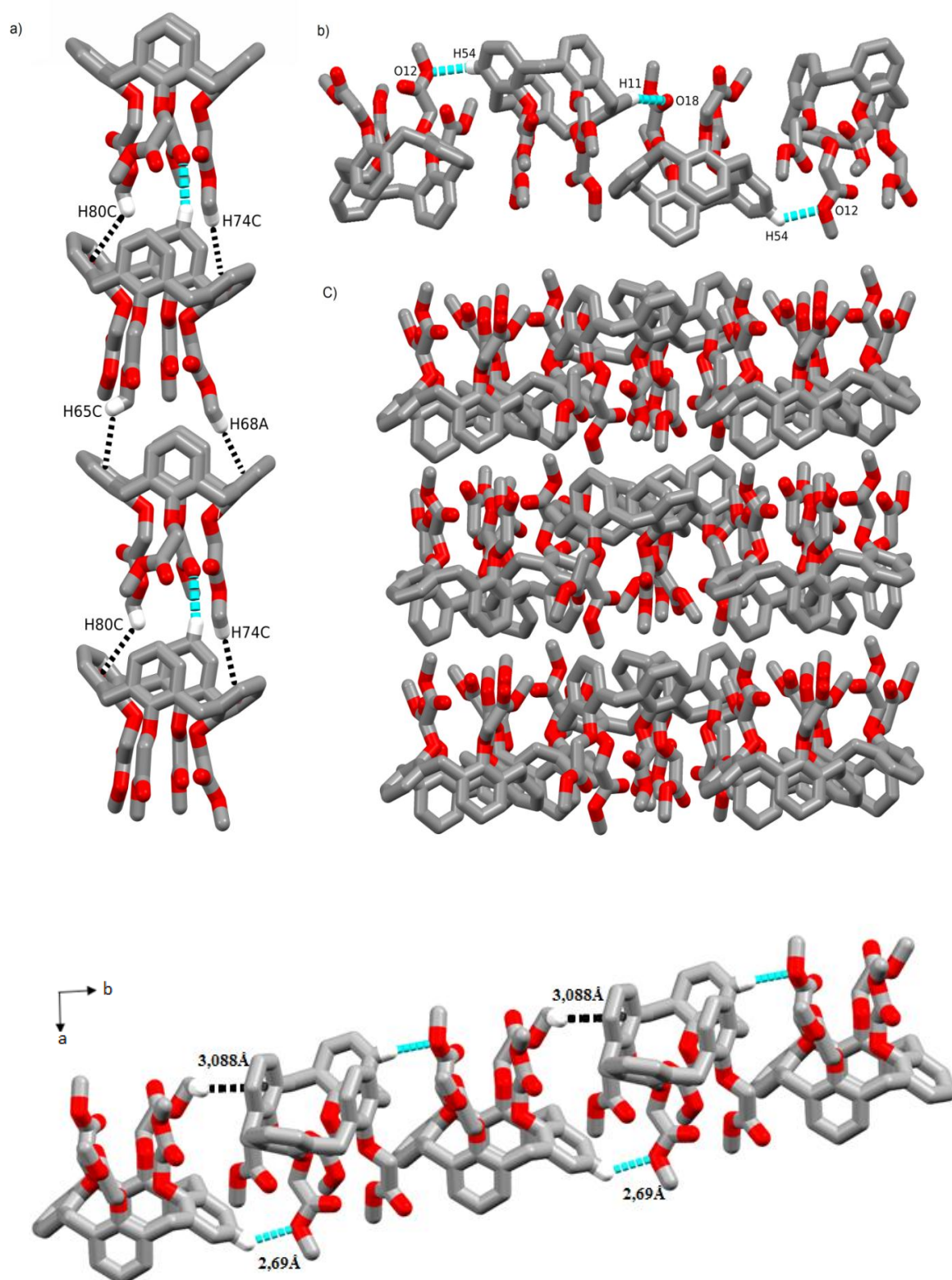


Figura 21: Representação do empacotamento em fileiras na forma de cabeça-cauda. As interações de hidrogênio representadas em azul e à interação C–H··· π ao longo do eixo *b* em preto.

O empacotamento ilustra a possibilidade de inclusão que esta estrutura representa. A conformação cone permite que a cavidade do anel fique livre pra interagir com outras moléculas. Todavia, a conformação alternada não apresenta a mesma habilidade, pois a cauda do calixareno pode impossibilitar a inclusão no cone da estrutura (GENORIO, 2003). Quando procuramos por parâmetros estruturais desta molécula na literatura, identificamos que os substituintes introduzidos no calix[4]areno o fazem uma estrutura inédita. Diante do exposto, podemos propor que esta molécula seja objeto de estudo, por meio da engenharia de cristais, para a inclusão e melhoramento de novos fármacos.

4.2.2. Complexo de inclusão de calix[4]areno e DMF

Calixarenos são compostos macrocíclicos caracterizados pela presença do número variável de unidades fenólicas ligadas por meio de pontes metilênicas. Compostos pertencentes a essa classe têm sido extensivamente estudados por mais de duas décadas em vários ramos aplicados da química supramolecular. Entre todas as aplicações podemos destacar a função de hospedeiro convidado (GUTSCHE, 1995; MARTINS *et al.*, 2016; DANJOU *et al.*, 2015). Assim, ressaltamos que também foi obtido aqui um novo solvatomorfo de calix[4]areno, o qual foi elucidado através do experimento de difração de raios X por monocristal. A unidade assimétrica deste composto apresenta três moléculas de cálix, 3 moléculas de DMF e uma de água, como podemos observar na figura 22.

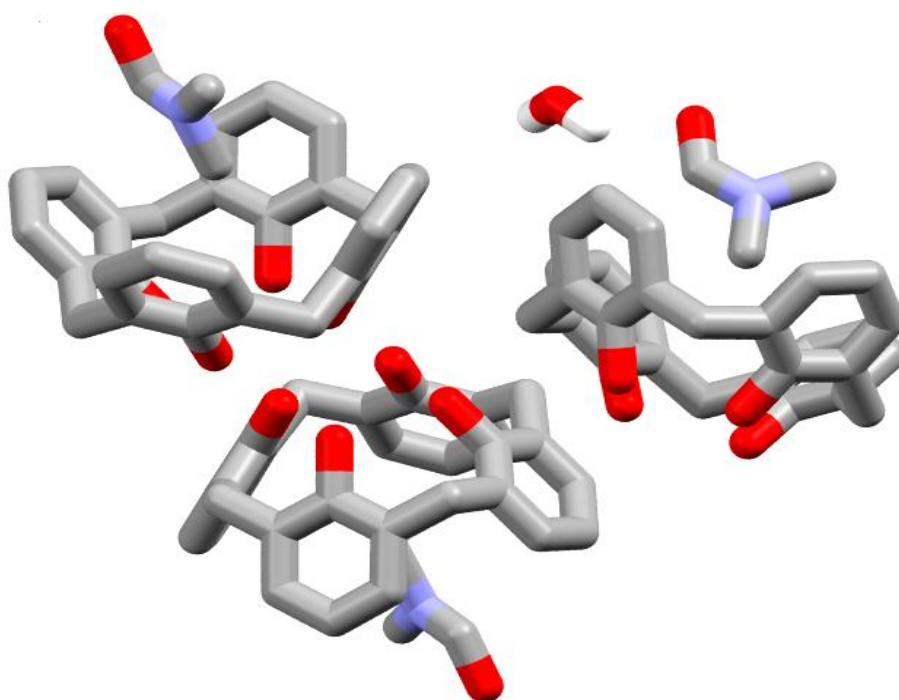


Figura 222: Unidade assimétrica cristalográfica do calix[4]areno. Na figura podemos observar as moléculas de cálix fazendo a inclusão do DMF na cavidade principal, juntamente com a molécula de água.

A estrutura foi cristalizada no grupo espacial triclínico $P\bar{1}$, apresentando a inclusão de uma molécula de DMF na coroa do

cálix[4]areno. Faz-se importante ressaltar, que uma estrutura semelhante já foi cristalizada, entretanto a inclusão foi por meio de uma molécula de DMSO, logo o composto aqui sintetizado é um solvatomorfo ainda não reportado na literatura (MARTINS *et. al.*, 2017). A unidade assimétrica cristalográfica é ilustrada na figura 23, com elipsóides característicos da anisotropia de rede e os átomos posicionados em um único sítio de ocupação da molécula.

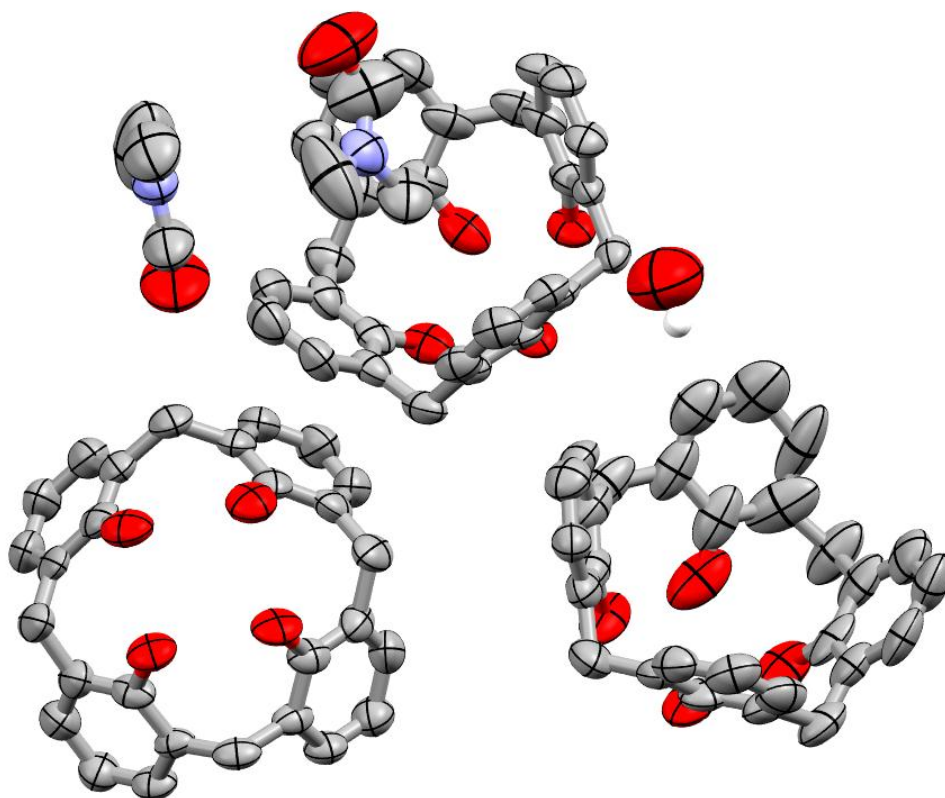


Figura 23: Unidades assimétricas cristalográficas do calix[4]areno. Elipsóides térmicos a uma probabilidade de 50% representam os átomos, exceto átomos de hidrogênio que foram demonstrados apenas na molécula de água para uma melhor clareza da imagem.

Ao se tratar dos parâmetros geométricos, uma análise mais específica do final do refinamento é representada na tabela 6.

Tabela 6: Dados estruturais do calix[4]areno.

Temperatura	296K
Peso molecular (g/mol)	1510,72
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$
Dimensões da cela unitária(Å)	
a (Å)	13,730(4)
b (Å)	18,589(5)
c (Å)	18,876(4)
α (°)	117,360(6)
β (°)	95,461(7)
γ (°)	95,626(7)
Volume da cela unitária (Å ³)	1510,72
Z/Z'	2
Densidade calculada (g/cm ³)	1,193
Coeficiente de absorção	0,081
Intervalo em θ (°)	
Intervalo dos índices	
h	-16 a 16
k	-22 a 22
l	-22 a 11
Reflexões coletadas	13582
Índice de simetria R_{int}	0,0565
Completeza para θ máx (%)	88,3
F(000)	1604,0
Parâmetros refinados	1011
Qualidade de ajuste sobre F^2	1,172

Para a análise da estrutura foi criado um plano basal entre os carbonos metilênicos da cavidade do anel (C7, C14, C21 e C28). Na figura 24 podemos ver esta representação. Assim, na molécula (a), quando se mede o RMSD para cada anel fenólico da estrutura, temos os seguintes valores: 0,0091 Å; 0,0071 Å; 0,0074 Å e 0,0171 Å para os anéis A, B, C e D respectivamente. Todavia, para a conformação (b), os valores encontrados para nos anéis A, B, C e D foram 0,00715 Å; 0,01561 Å; 0,00514 Å e 0,00464 Å. Sobre a molécula (c), os valores encontrados nos anéis A, B, C e D foram 0,01035 Å; 0,00707 Å; 0,00587 Å e 0,01218 Å. Ao comparar estes dados, é possível identificar que nas três moléculas uma alta coplanaridade dos átomos formadores do plano basal por apresentar valores próximos de zero.

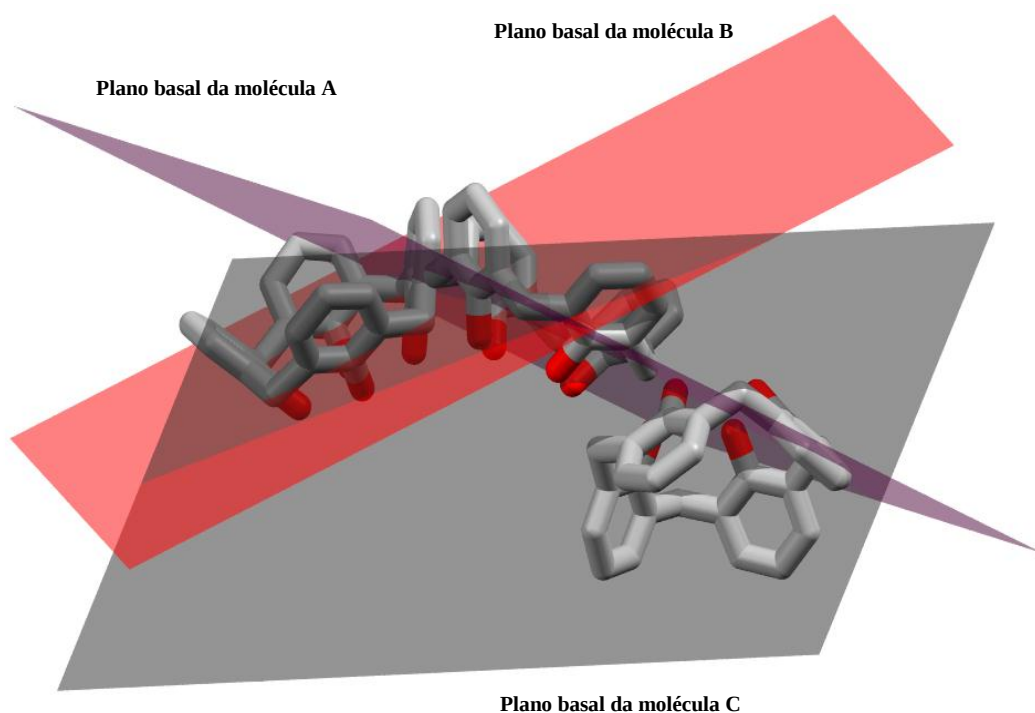


Figura 24: Representação do plano basal transpassado por cada molécula de calixareno presente na unidade assimétrica.

Entre plano basal e o anel A de cada cálix[4]arenos, foi observado um ângulo de 60,1 (2)°; 60,0 (2)° e 56,7 (2)°. Em relação ao ângulo encontrado nos anéis B, temos os seguintes valores 54,6(2)°; 54,6(3)° e 56,4(2)°. Para os anéis C, temos os seguintes valores 60,72(17)°; 59,5(3)° e 57,3(2)°. Sobre o ângulo encontrado nos anéis D, temos os seguintes valores

54,63(15)°; 56,5(3)° e 56,70(17)°. Através destes dados podemos inferir que, a molécula C apresenta uma média de 56° de angulação nos anéis, observamos assim, que a cavidade principal possui uma abertura simétrica. Todavia, a molécula A apresenta duas cavidades mais inclinadas e com valores muito próximos. Mas ao analisar de forma geral todos os anéis, podemos concluir que em relação ao plano todos estão levemente inclinados para fora a cavidade principal.

Na análise da conformação molecular, vemos a presença de várias interações intramoleculares, como as ligações de hidrogênio presentes na cauda do calixareno e intermolecular que seriam as ligações entre as molécula de água e o DMF. A figura 25 demonstra como estas interações estabilizam a conformação da estrutura.

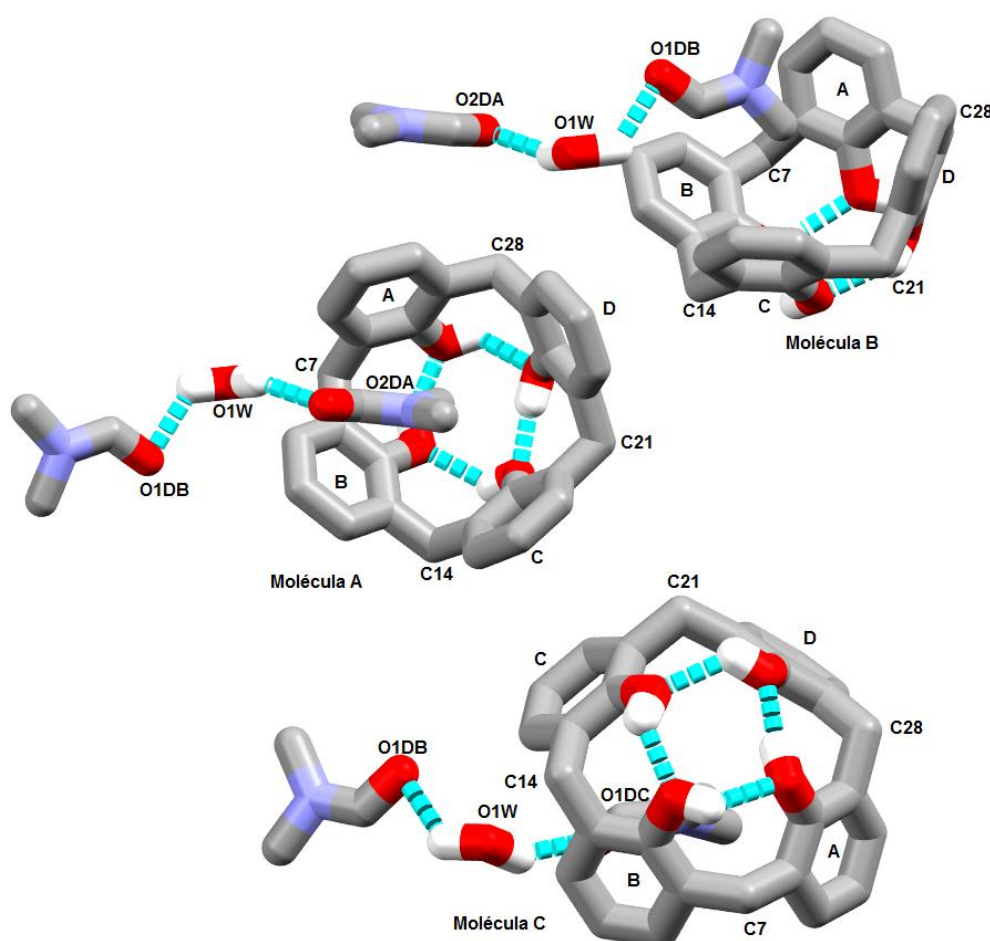


Figura 25: As interações intra e intermoleculares presentes na estrutura estão tracejadas em azul para uma melhor clareza da imagem.

A inclusão do DMF é favorecida por meio de uma ligação de hidrogênio intermolecular com uma molécula de água, que por sua vez, se liga a outra molécula de DMF. A participação da molécula de água na rede cristalina não resultou no desordenamento da estrutura. A tabela 7 apresenta alguns parâmetros geométricos (mais relevantes) que caracterizam cada interação.

Tabela 7: Geometria de ligações de hidrogênio clássicas que caracterizam as interações inter e intramoleculares do calix[4]areno, assim como, do DMF com a molécula de água presentes na estrutura.

D-H...A	D-H/Å	H...A/Å	D...A/Å	D-H...A/°
O1A-H1A...O4A	0,82	2,10	2.6822(7)	127
O1A-H1A...O3A ⁱ	0,82	2,76	2.992(6)	66
O2A-H2A...O1A	0,82	2,05	2.6525(9)	130
O3A-H3A...O2A	0,82	2,11	2.6811(7)	126
O4A-H4A...O3A	0,82	1,88	2.6909(6)	170
O1B-H1B...O4B	0,82	2,47	2,6955(1)	97
O2B-H2B...O1B	0,82	2,05	2,6904(9)	135
O3B-H3B...O2B	0,82	2,09	2,6564(1)	126
O4B-H4B...O3B	0,82	2,05	2,6937(9)	135
O3B-H3B...O4B ⁱⁱ	0,82	2,9	2,9465(7)	85
O1C-H1C...O4C	0,82	2,06	2.6577(5)	129
O2C-H2C...O1C	0,82	2,07	2.6822(5)	131
O3C-H3C...O2C	0,82	2,05	2.6404(5)	128
O4C-H4C...O3C	0,82	2,09	2.6928(5)	130
O4C-H4C...O1C ⁱⁱ	0,82	2,45	2.9331(6)	118
O1W-H1W...O1DA	0,99	1,96	2.8270(8)	144
O1W-H2W...O1DB	0,99	2,16	2.8875(7)	129

i: 1-z,1-y,1-z;

ii:1-x, 2-y, 1-z;

Uma característica interessante deste solvatomorfo reside em seu empacotamento cristalino, onde ocorre a formação de planos bidimensionais

compostos por unidades de cálix[4]arenos empacotados lado à lado. Esses planos são arranjados calda a calda dando origem a duas camadas que se interagem na parte hidrofílica da molécula. Assim, a interação se forma com ligações intermoleculares de hidrogênio O-H...O como, por exemplo, a ligação O1A-H1A...O4A'. Esta ligação apresenta 2,76 Å de distância entre o hidrogênio hidroxílico e o átomo de oxigênio da outra molécula. De forma geral, o empacotamento dessa estrutura se constrói lado a lado com uma distância média de 2,70 Å entre os planos, como podemos observar na figura 26.

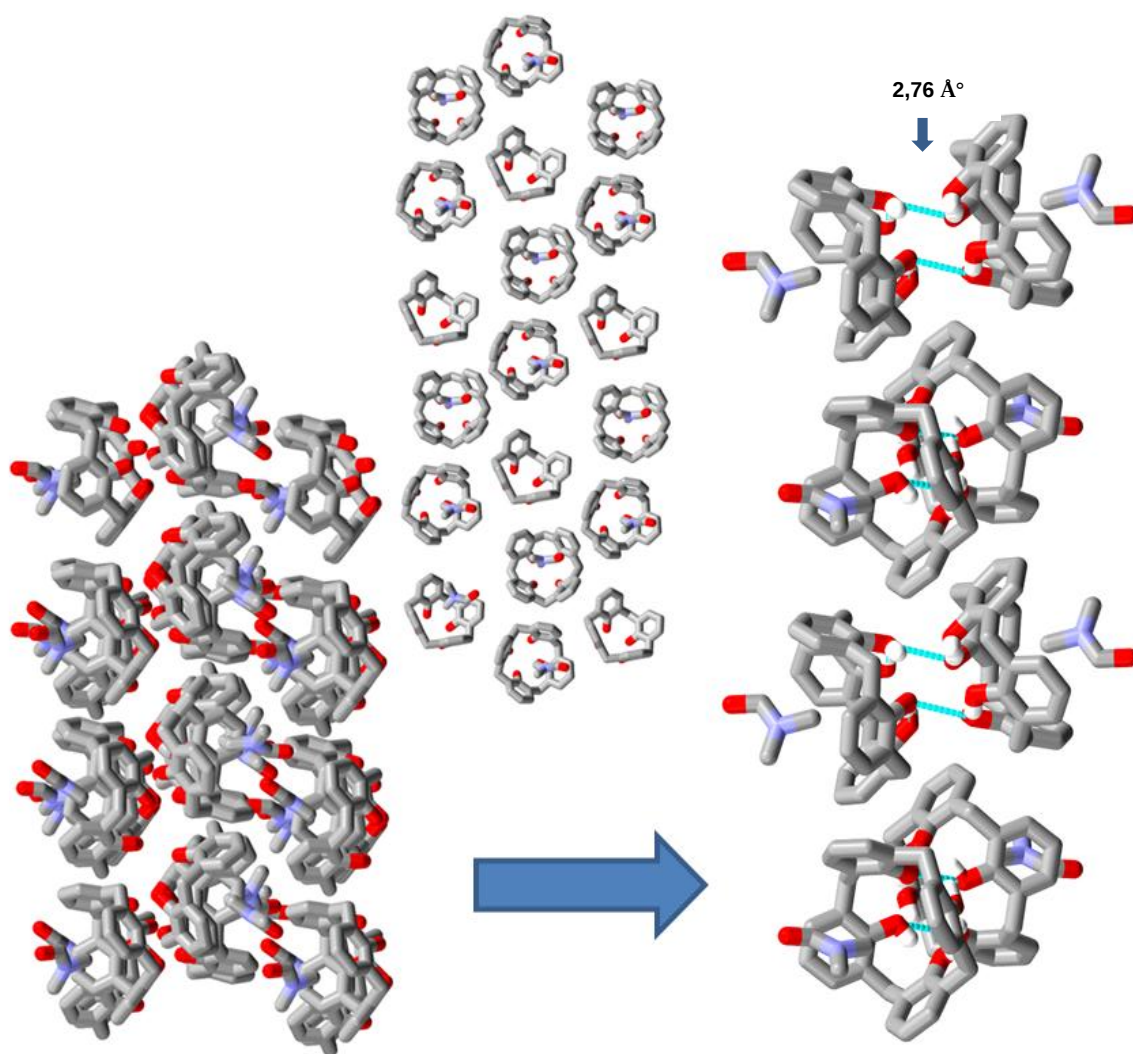


Figura 26: Representação do empacotamento entre os planos que se formam calda a calda. A distância de 2,76 Å representa a distância entre os planos. Assim, ela é resultado da interação do hidrogênio hidroxílico com o átomo de oxigênio da outra molécula.

Este empacotamento pode favorecer a inclusão no cálix[4]areno, considerando que a cavidade, parte superior da molécula, fica livre para interações intermoleculares. Faz-se relevante ressaltar, que a inclusão poderá ter um êxito maior, no caso de solventes com moléculas pequenas e similares as que já foram relatadas na literatura como DMSO, DMF e H₂O (MARTINS *et. al.*, 2017).

4.2.3. Hexa(carboximetoxi)calix[6]areno e polimorfismo

Os calixarenos podem atuar como receptores de moléculas neutras, cátions e ânions por intermédio da sua cavidade hidrofóbica ou como suporte de fragmentos com potencial complexante. Deste modo, isolou-se um produto mono-substituído que cristalizou em condições para análise de difração de raios X por monocristal. A nova forma cristalina é um solvatomorfo no grupo espacial $P\bar{1}$, apresentando em sua cela unitária uma molécula de hexa(carboximetoxi)calix[6]areno e uma de DMSO. Contudo, até o presente momento não é possível identificar precisamente a quantidade de moléculas de solvente presentes na unidade assimétrica do hexa(carboximetoxi) calix[6]arene, entretanto em uma estrutura semelhante já identificada com a classificação de 1,3,5 - cone fechado, resolvida no mesmo grupo espacial, nota-se a presença de cinco moléculas de DMSO na sua unidade assimétrica (MARTINS, 2018). Na figura 27, temos a comparação entre as duas estruturas.

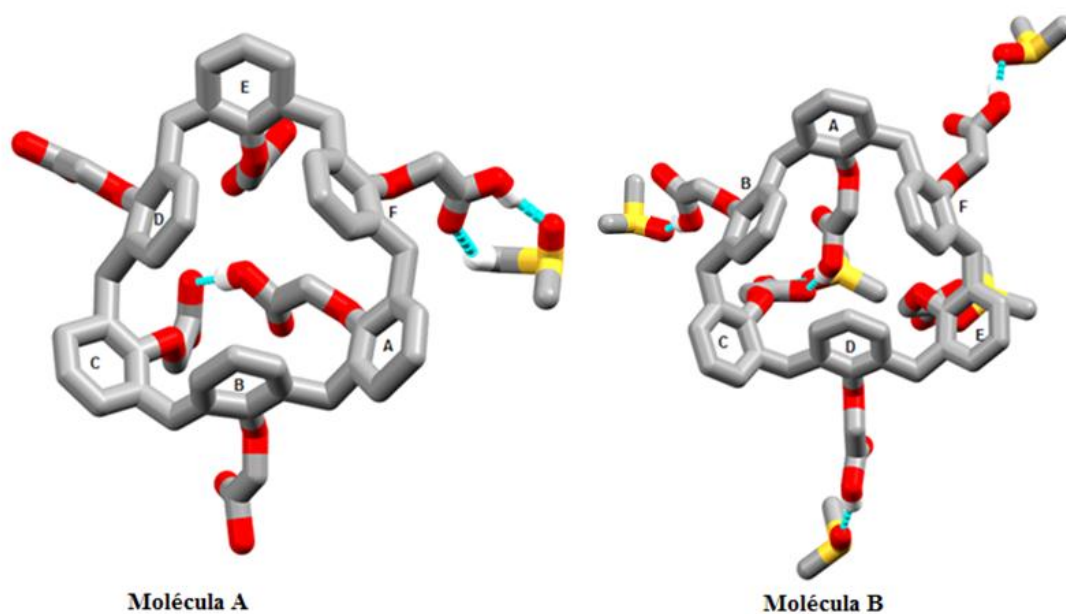


Figura 27: Visualização das ligações de hidrogênio presente na estrutura do hexa(carboximetoxi)calix[6]areno com DMSO. Na representação, a molécula (a) que está à esquerda da figura é objeto de estudo deste trabalho e à direita a molécula já existente na literatura.

Com o objetivo de identificar as regiões planas na estrutura da molécula, vários planos mínimos quadrados foram calculados, e um plano basal foi criado com os carbonos metilênicos (C7, C21, C28 e C42). O RMSD para ambas as estruturas apresenta valores distintos. Dessa forma, os anéis A, B, C, D, E e F na molécula (a) apresenta do valores de 0,10160Å; 0,07552Å; 0,04062Å; 0,06355Å; 0,04819Å e 0,05486Å respectivamente. Em (b), temos os seguintes valores 0,00281Å; 0,00240Å; 0,01548Å; 0,02043Å; 0,02155Å e 0,01213Å para os anéis A, B, C, D, E e F. Ressaltamos que de forma geral, todos os anéis fenólicos se desviam minimamente do plano basal exceto o anel rotulado A, que está presente na molécula aqui reportada. Podemos observar que, seu valor de 0,10160, se trata de um número muito maior que o esperado. Isto possivelmente se deve à incerteza existente na estrutura da molécula, já que a mesma, durante a leitura na difração de raios X não apresentou completeza, logo os dados podem apresentar erro.

Na conformação (a), ao observarmos a ligação de hidrogênio intramolecular presente entre a calda dos anéis A e C, identificamos que esta, leva o anel C a apresentar uma inclinação de 45,8(9)° em relação ao plano basal. Entretanto, nesta mesma estrutura, o anel A apresenta um ângulo de 38,2(2)°. Todavia, pode-se inferir que as duas estruturas são distintas, e elas se diferem por valores próximos, mesmo onde as ligações são realizadas com os mesmos átomos. Outro ângulo relevante está presente no anel F. Neste anel, as duas estruturas realizam ligações de hidrogênio com o solvente. O valor correspondente do ângulo para a conformação (a) é de 72,3(9)° e para (b) 68,69(19)°. Deste modo, podemos identificar que a interação do DMSO com o calix[6]areno, pode não produzir um mesmo ângulo nas duas estruturas. Considerando também que, o DMSO na estrutura (a) realiza duas ligações com a mesma calda do hexa(carboximetoxi)calix[6]areno, o que não ocorre na conformação já reportada na literatura. Na tabela 8, apresenta-se um detalhamento dos ângulos das duas estruturas.

Tabela 8: Ângulos calculados através do plano basal e cada anel fenólico presentes nas duas estruturas. Para a molécula (a) realizou-se os cálculos para este trabalho e a molécula (b) já consta na literatura.

Anéis	Molécula A	Molécula B
A	38.2 (2)°	36.8(3)
B	64.2 (14)	66,2(3)
C	45.8 (9)	47,9(2)
D	45.7(8)	39,41(19)
E	29,9(9)	29,7(18)
F	72,3(9)	68,69(19)

Fonte: MARTINS et. al., 2018.

Para melhor observação, apresentamos na figura 28 uma imagem da sobreposição destas duas estruturas. Desse modo, é possível observar na imagem, a distinção entre os ângulos das duas conformações. Assim, é possível inferir que, as estruturas entre elas são semelhantes. De modo consequente, as diferenças resultam das interações no empacotamento e entre as moléculas do solvente com o grupo carboxílico do cálix.

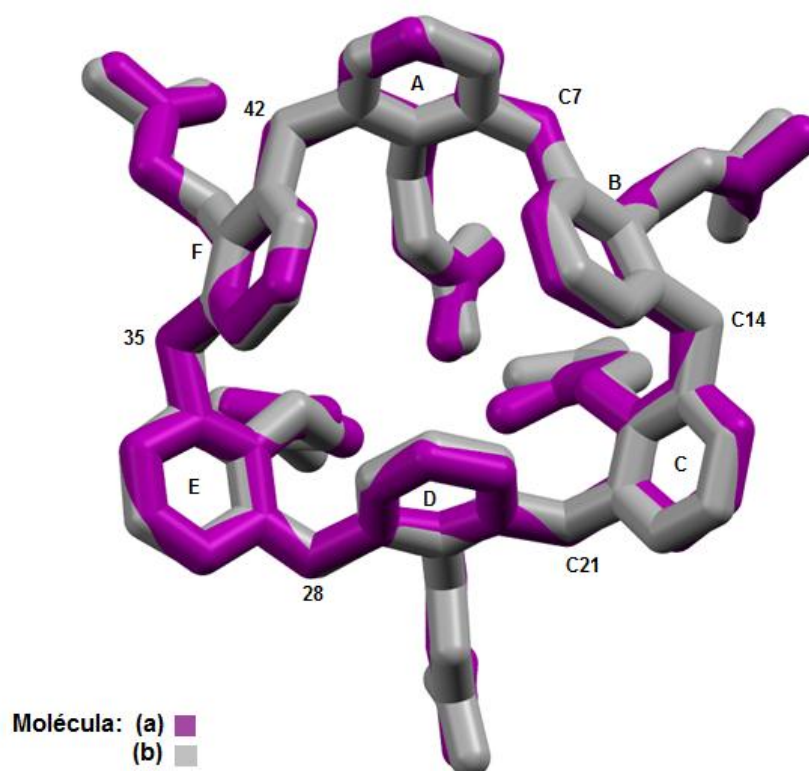


Figura 28: Sobreposição entre a conformação das duas estruturas. Em roxo, temos o solvatomorfo aqui reportado e em cinza a molécula já existente na literatura.

Na estrutura (b), apresentada na literatura, cada molécula de DMSO faz uma ligação de hidrogênio com o oxigênio do grupo carboxílico, portanto deixa apenas um grupo carboxílico sem fazer ligação de hidrogênio intermolecular. Na análise da conformação molecular tem-se a presença de várias interações intra e intermoleculares que estabilizam a estrutura cristalina. Dentre elas, podemos destacar a interação intramolecular clássica, presente entre os átomos O8–H8O...O11. Na figura 29, nota-se que esta interação ocorrer em ambas estruturas. Para melhor visualização as setas destacam na imagem a região dessa interação situada entre os anéis A e C.

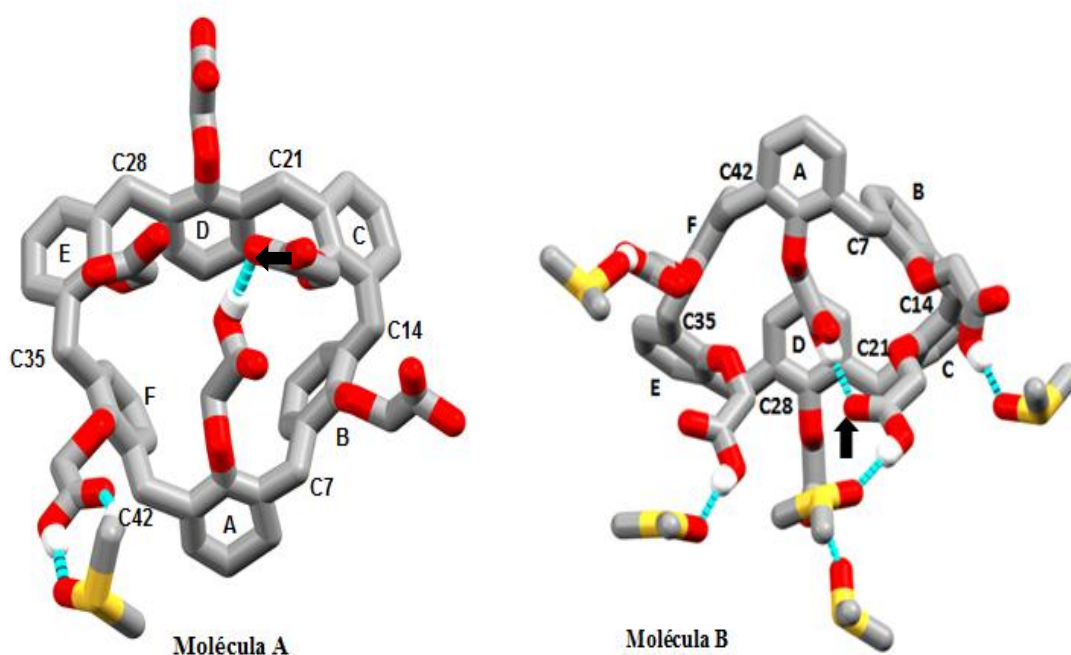


Figura 29: Detalhamento das ligações de hidrogênio para melhor visualização das interações presentes nas estruturas.

Sobre as interações intermoleculares, observa-se que na conformação (B) há uma presença maior de ligações de hidrogênio. Faz-se relevante ressaltar, que o solvente realiza apenas uma ligação com cada calda do cálix[6]areno. Todavia, na molécula (A), podemos observar que as interações C–H...O, ocorrem entre os grupos carbonílicos do solvente e do calixareno. Assim, podemos inferir que neste anel, as duas estruturas realizam ligações de hidrogênio com o solvente, porém o fato da molécula (a) apresentar mais de uma interação com o solvente, isto contribui para que a estrutura apresente um empacotamento e uma conformação diferente da molécula já descrita na literatura. Na tabela 9 temos alguns parâmetros geométricos (mais relevantes), que caracterizam as interações da molécula de hexa(carboximetoxi)calix[6]areno com a molécula de solvente para a estrutura aqui reportada.

Tabela 9: Geometria de ligações de hidrogênio que caracterizam as interações inter e intramoleculares do calix[6]areno com a molécula de DMSO da estrutura aqui reportada .

D-H...A	D-H/Å	H...A/Å	D...A/Å	D-H...A/°
O8-H8O...O11	0,82	1,94	2,7529(11)	167
O9-H9...O9'	0,82	1,54	2,3584(11)	173
O12-H12O...O12 ^{iv}	0,82	1,65	2,34 (4)	140
O18-H18O...O20 ⁱⁱⁱ	0,82	1,81	2,6200(13)	167
C21-H21B...O20 ⁱ	0,97	2,65	3,312 (5)	126
C21-H21A...O18 ⁱⁱ	0,96	2,69	3,50 (7)	142
C56-H2DM...O17 ⁱ	0,96	2,45	3,2412(16)	139
C56-H3DM...O7	0,96	2,47	3,3094(18)	146

i: 1-x, 1-y, 1-z; ii: x, -1+y, z; iii: 1-x, -y, 1-z; iv: 1-x, 1-y, 2-z;

O empacotamento cristalino na cela unitária da estrutura aqui reportada apresenta uma formação de interação cauda-a-cauda ao longo do eixo a. No prolongamento das cadeias é possível identificar que as moléculas se arranjam em detrimento das interações de hidrogênio. No empacotamento dessa estrutura, esses blocos construtores encontram-se lado-a-lado com distância entre blocos de 1,54Å. Essas interações acontecem sempre na mesma direção e por meio delas o empacotamento cria o prolongamento das cadeias. Esses dados podem ser mais bem observados na figura 30.

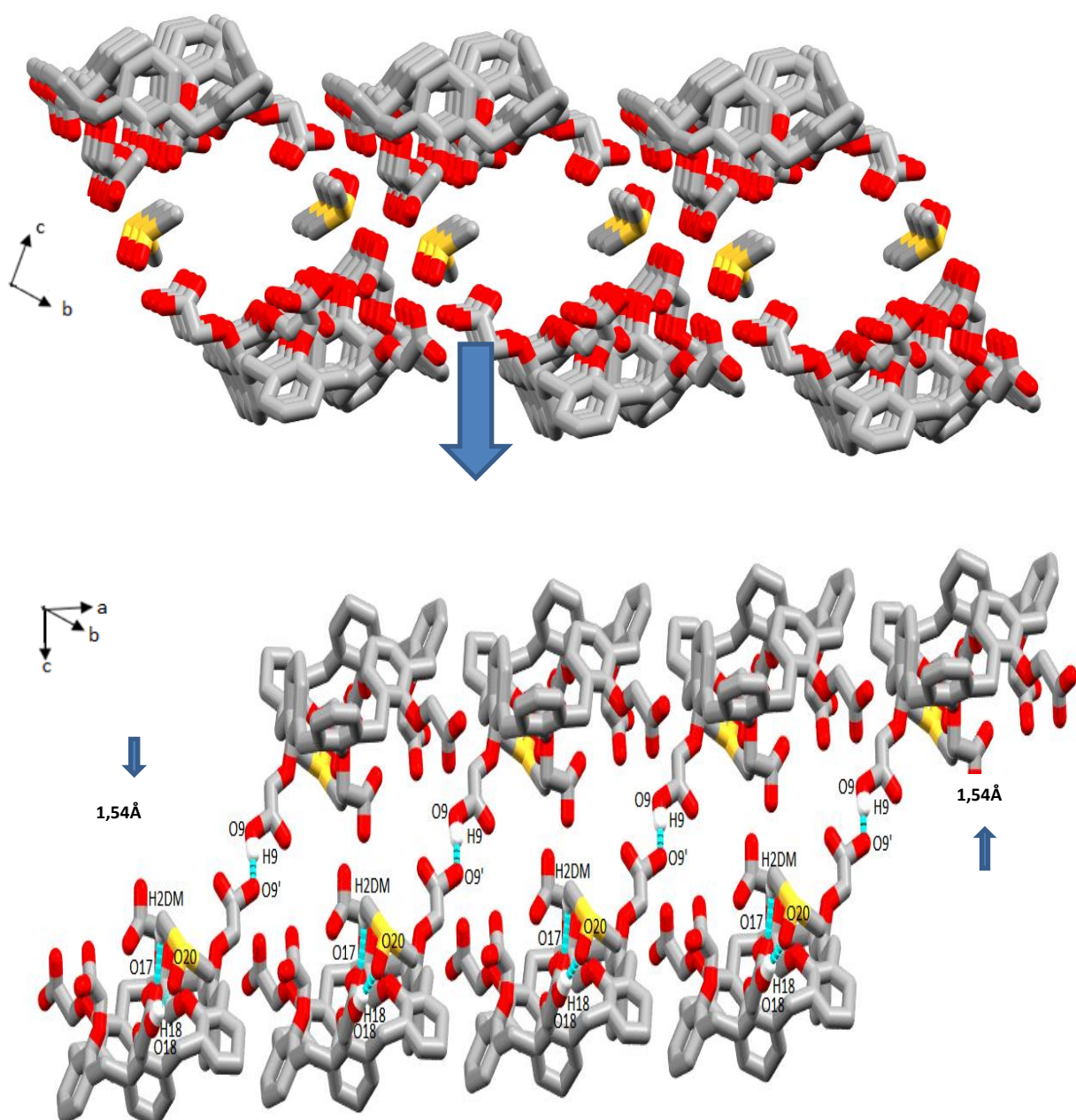
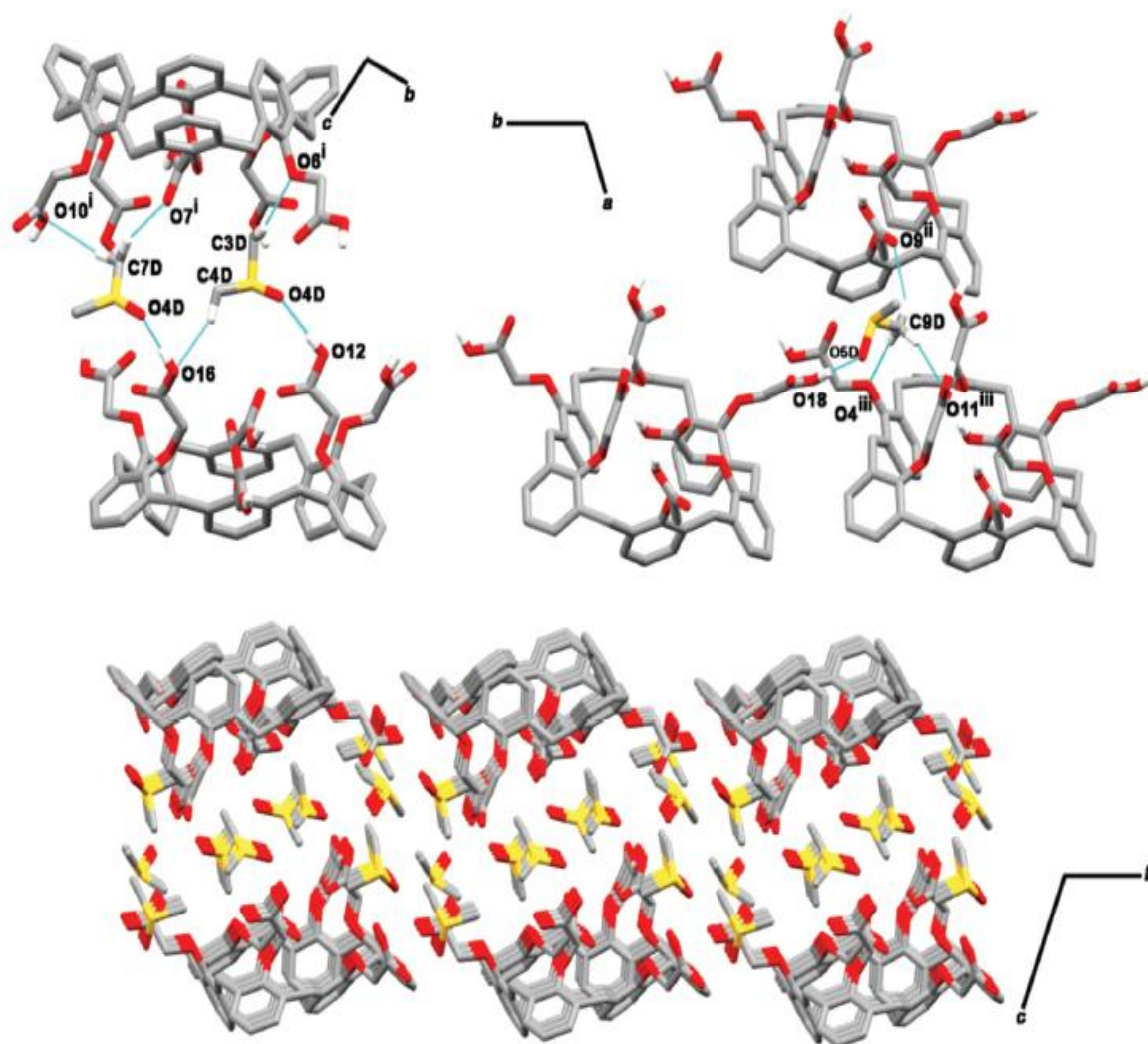


Figura 30: Formação do empacotamento entre os planos cauda-a-cauda das moléculas de calix[6]areno com DMSO.

Quando se trata da estrutura já reportada na literatura, o empacotamento na rede cristalina se dá por meio das interações de hidrogênio do calix[6]areno com a molécula de solvente (Martins *et. al.*, 2018). Podemos observar na figura 31 que, as moléculas de hexa(carboximetoxi)calix[6]areno são arrançadas no plano lado-a-lado, e o empacotamento ocorre cauda-a-cauda, onde os planos são intercalados por

uma camada de moléculas de DMSO. Dessa forma, as moléculas do solvente atuam conectando as unidades de hexa(carboximetoxi)calix[6]areno no mesmo plano e entre os planos através das ligações de hidrogênio (MARTINS *et. al.*, 2018).



Fonte: Martins *et. al.*, 2018.

Figura 31: Formação do empacotamento entre as moléculas de calix[6]areno com DMSO. Este empacotamento é referente à molécula já reportada na literatura.

Através destes empacotamentos é possível notar que a conformação cone possibilitou a interação da molécula de solvente com a parte hidrofílica do hexa(carboximetoxi)calix[6]areno. Demonstrando assim, que o grupo ácido da molécula tem habilidade de interações com molécula pequenas como o DMSO. Todavia, estas conformações aqui discutidas, sugerem que

no mínimo um e no máximo cinco grupos de ácidos são capazes de realizar ligações com outras espécies na parte inferior da molécula (MARTINS *et. al.*, 2018). Desse modo, esta molécula pode ser objeto de estudo, por meio da engenharia de cristais, para identificar a possibilidade de inclusão e melhoramento de novos solventes.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, neste estudo apresentamos quatro estruturas que foram preparadas e estruturalmente elucidadas pela técnica difração de raios X, por monocristal. Deste modo, suas estruturas foram interpretadas baseadas em análises conformacionais e nas estruturas cristalinas. Pela primeira vez, foram reportados os dados cristalinos pertencentes ao citotóxico N-desacetil-cetoconazol, configurando assim, uma importante contribuição para a análise e controle de qualidade de insumos do fármaco cetoconazol. Assim, reforçamos que a hidrólise de CTZ ocorre espontaneamente em condições fisiológicas (pH 2, 37 °C), seguindo uma cinética de pseudo-primeira ordem, que deve ser administrada com cuidado no antifúngico à base de CTZ, pois parte do medicamento em contato com o HCl existente no estômago se tornará o NDC, em uma relação equimolar associada à dose do medicamento.

Em relação a tetra(metoxycarbonilmetoxi)calix[4]areno, reafirmamos que a conformação cone permite que a cavidade do anel fique livre pra interagir com outras moléculas. Todavia, a conformação alternada já registrada na literatura não apresenta a mesma habilidade, pois a cauda do calixareno pode impossibilitar a inclusão na cavidade da estrutura. Foi identificado também que, os substituintes introduzidos no tetra(metoxycarbonilmetoxi)calix[4]areno o fez uma estrutura inédita. Sobre a estrutura do calix[4]areno, reafirmamos que a inclusão poderá ter um êxito maior, no caso de solventes com moléculas pequenas e similares as que já foram relatadas na literatura.

Se tratando do hexa(carboximetoxi)calix[6]areno, foi demonstrado que a conformação cone possibilitou a interação da molécula de solvente com a parte hidrofílica do substituinte de ácido carboxílico presente no cálix[6]areno. Demonstrando assim, que o grupo ácido da molécula tem habilidade de interações com molécula pequenas como o DMSO. Todavia, estas conformações de hexa(carboximetoxi)calix[6]areno aqui discutidas, sugerem que no mínimo um e no máximo cinco grupos de ácidos são

capazes de realizar ligações com outras espécies na parte inferior da molécula.

Deste modo, com o conhecimento estrutural relatado nesse trabalho, podemos destacar que as moléculas aqui reportadas, possam ser objeto de estudo por meio da engenharia de cristais, para a inclusão e melhoramento de novos fármacos e solventes, bem como para o controle de qualidade de insumos farmacêuticos ativos.

6. REFERÊNCIAS

AKOKA, S., BARANTIN, L., TRIERWEILER, M. Concentration measurement by proton NMR using the ERETIC method. **Analytical Chemistry**. V.71, p.2554-255, 1999.

ALTOMARE, A. et al. Sir92 - a program for automatic solution of crystalstructures by direct methods. **Journal of Applied Crystallography**, v. 27, p. 435-436, 1994.

ARNOLD, TM., DOTSON, E., SAROSI, GA., & HAGE ,CA. Traditional and emerging antifungal therapies. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 7, p. 222-228, 2010.

ASFARI, Z., VICENS, J. Preparation of series of calix[6]arenes and calix[8]arenes derived from p-n-alkylphenols. **Tetrahedron letters**, v.29 n.22, p.2659-2660, 1988.

ATKINS, P., DE PAULA, J. Physical Chemistry, seventh edition 2002.

ATWOOD, Jerry L.; BARBOUR, Leonard J.; JERGA, Agoston. Method of separating and storing volatile gases. **U.S. Patent**, v. 172, n. 8, p. 924- 934, 2012.

BERNSTEIN, Joel; and JOEL M. Bernstein. **Polymorphism in molecular crystals**. Vol. 14. Oxford University Press, 2002.

BLASS, B. E., IYER, P., ABOU-GHARBIA, M., CHILDERS, W. E., GORDON, J. C., RAMANJULU, M., MORTON, G., ARUMUGAM, P., BORUWA, J., ELLINGBOE, J., MITRA, S., NIMMAREDDY, R. R., PALIWAL, S., RAJASEKHAR, J., SHIVAKUMAR, S., SRIVASTAVA, P., TANGIRALA, R. S., VENKATARAMANAIHAH, K. & YANAMANDRA, M. Design, synthesis, and evaluation of (2S, 4R)-Ketoconazole sulfonamide analogs as potential treatments for Metabolic Syndrome. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 26, n. 23, p. 5825-5829, 2016.

BLESSING, R. H. An empirical correction for absorption anisotropy. **Acta Crystallographica Section A**, v. 51, p. 33, 1995.

BRITTAİN, H.G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, v. 9, 2000.

BURLA, M. C. et al. Sir2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement. **Journal of Applied Crystallography**, v. 38, p. 381–388, 2005.

CARACELLI, Ignez. Nobel em Química 2011: Descoberta dos Quasicristais, uma Nova Classe de Sólidos. **Química Nova na Escola**, v. 33, p. 206-210, 2011.

CARACELLI, Ignez. Nobel em Química 2011: Descoberta dos Quasicristais, uma Nova Classe de Sólidos. **Química Nova na Escola**, v. 33, p. 206-210, 2011.

CHANG, Raymond. Química geral: conceitos essenciais. 4ª ed.; **Bookman**, São Paulo. 2006. p. 515.

CULLITY BD. **Elements of x-ray diffraction**. 2nd. ed. New York: Addison-Wesley Publishing; 1978. Series in Metallurgy and Materials.

DANJOU, P. E., DE LEENER, G., CORNUT, D., MOERKERKE, S., MAMERI, S., LASCAUX, A., & JABIN, I. Supramolecular assistance for the selective demethylation of calixarene-based receptors. **The Journal of organic chemistry**, v. 80, n. 10, p. 5084-5091, 2015.

DE VASCONCELOS, A. A.; MENEZES, E. A.; CUNHA, F. A. Chromogenic medium for direct susceptibility testing of *Candida* spp. isolated from urine. **Mycopathologia**, v. 172, n. 2, p. 125-130, 2011.

DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: A brief overview. **Journal of chemical sciences**, v. 122, n. 5, p. 667-675, 2010.

DESIRAJU, G. R.; Gautam R.; VITTAL, Jagadese J.; RAMANAN, Arunachalam. **Crystal engineering: a textbook**. World Scientific, 2011.

DESIRAJU, Gautam R. Crystal engineering: from molecule to crystal. **Journal of the American Chemical Society**, v.135, n. 27, p. 9952-9967, 2013.

DESIRAJU, Gautam R.; PARSHALL, George W. Crystal engineering: the design of organic solids. **Materials science monographs**, v. 54, 1989.

ENAYATIFARD, R., KHALILI, N., RAHIMIZADEH, M., AKBARI, J. A Kinetics Study of the Chemical Stability of Ketoconazole in Aqueous Solutions by Spectrophotometric Method. **Analytical Chemistry Letters**, n.1, p.370-374, 2011.

FARRUGIA, L. J. Ortep-3 for windows - a version of ortep-iii with a graphical user interface (gui). **Journal of Applied Crystallography**, v. 30, p. 565-565, 1997.

FARRUGIA, L. J. Wingx suite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, p. 837-838, 1999.

FERNÁNDEZ-MONTES, E.A. **Manual de Formulación Magistral Dermatológica**. 1ª ed. Madrid: E. Alía, 1998.

FINDOR, J. A., SORDA, J. A., IGARTUA, E. B., AVAGNINA, A. Ketoconazol-induced liver damage. **Medicina Buenos Aires**, v.58, p.277-281, 1998.

FUKAMI, T., IIDA, A., KONISHI, K., NAKAJIMA, M. Human arylacetamide deacetylase hydrolyzes ketoconazole to trigger hepatocellular toxicity. **Biochemical pharmacology**, v. 116: p. 153-161, 2016.

GENORIO, B., KOBE, J., GIESTER, G., & LEBAN, I. Cone and 1, 3-alternate conformers of 1, 3-bis (ethoxycarbonylmethoxy)-2, 4-dihydroxycalix [4] arene and 1, 2, 3, 4-tetrakis (ethoxycarbonylmethoxy) calix [4] arene. **Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**, v. 59, n. 4, p. 221-224, 2003.

GIBBS, C. G.; GUTSCHE, C. D. Calixarenes. 31. Synthesis and conformation of p-tert-butyltetramercaptocalix [4] arene. **Journal of the American Chemical Society**, v.115, n.12: 5338-5339, 1993.

GRAGG, P. J.; **A practical guide to supramolecular chemistry**. John Wiley & Sons, 2005.

GUTSCHE, C. D. Calixarenes Cambridge. **UK: Royal Society of Chemistry**, 1989.

GUTSCHE, C. D., DHAWAN, B., NO, K. H., MUTHUKRISHNAN, R. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol. **Journal of the American Chemical Society**. v.103 n.13, p.3782-3792, 1981.

GUTSCHE, C. D.; **Calixarenes . Acc. Chem. Res.**, v. 16, p. 161-170, 1983.

GUTSCHE, C.D., **Aldrichimia Acta**, 28, 3-7, 1995.

HAEGLER, P., JOERIN, L., KRÄHENBÜHL, S., BOUITBIR, J. Hepatocellular toxicity of imidazole and triazole antimycotic agents. **Toxicological Sciences**, v. 157, p. 183-195, 2017.

HALEBLIAN, J.; MCCRONE, W. **Pharmaceutical applications of polymorphism**. J Pharm Sci. 911-29, 1969.

KIM, J.H., CHOI W.G., LEE, S., Lee, H. Revisiting the metabolism and bioactivation of ketoconazole in human and mouse using liquid chromatography–mass spectrometry-based metabolomics. **International journal of molecular sciences**, v.18, p.621, 2017.

LAZZAROTTO, M., NACHTIGALL, F., & NOME, F. Calixarenes: Receptores para Reconhecimento Molecular. **Quimica Nova**, 18, 444-451, 1995.

MARKUS, V. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley-Vch, 2006.

MACRAE, C. F.; BRUNO, I. J.; CHISHOLM, J. A.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; MONGE, L. R.; TAYLOR, R.; VAN DE STREEK, J.; WOOD, P. A. Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures. **J. Appl. Crystallography**, v. 41, p. 466-470, 2008

MARTINS, F. T., DA SILVA MAIA, A. F., DOS SANTOS, F. M., ALVARENGA, M. E., RIBEIRO, L., DA SILVA NETO, L., & DE FÁTIMA, Â. Guest-driven unusual conformations in two calix [6] arene solvates and a new calix [8] arene. **Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials**, v. 233, n. 8, p. 565-578, 2018.

MARTINS, F. T., DA SILVA, C. M., VASCONCELOS, G. A., VAZ, B. G., DA SILVA VIEIRA, T., JÚNIOR, L. H. K. Q., & DE FATIMA, A. Lower rim dimerization of a calixarene through the encapsulation of sodium ions. **CrystEngComm**, v. 18, n. 37, p. 6987-6991, 2016.

MARTINS, F. T., MAIA, L. J. Q., DA SILVA NETO, L., DA SILVA, C. M., SAROTTI, A. M., & DE FÁTIMA, Â. Solvatomorphs of 25, 26, 27, 28-tetrahydroxycalix [4] arene and 5, 11, 17, 23-tetramino-25, 26, 27, 28-tetrabutoxycalix [4] arene: quenching photoluminescence through switching the guest. **CrystEngComm**, v. 19, n. 13, p. 1792-1800, 2017.

MHASKE, R. A.; SAHASRABUDHE, S. Identification of major degradation products of ketoconazole. **Scientia pharmaceutica**, v. 79, n. 4, p. 817-836, 2011.

MHASKE, R. A.; SAHASRABUDHE, Shirish. Identification of major degradation products of ketoconazole. **Scientia pharmaceutica**, v. 79, n. 4, p. 817-836, 2011.

MOULTON, Brian; ZAWOROTKO, Michael J. From molecules to crystal engineering: supramolecular isomerism and polymorphism in network solids. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 6, p. 1629-1658, 2001.

PETTERSEN, E. F. et al. Ucsf chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, p. 1605–1612, 2004.

PRADO, Livia D.; ROCHA, Helvécio Vinícius A. Estado sólido na indústria farmacêutica: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2080-2112, 2015.

PUTZ H.; BRANDENBURG, K. Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization 4.0. Madison, Winsconsin, USA: [s.n.], 2017.

REMMEL, R.P., AMOH, K., ABDEL-MONEM, M. M. The disposition and pharmacokinetics of ketoconazole in the rat. **Drug metabolism and disposition**, v. 15, p. 735-739, 1987.

REUTZEL-EDENS, SUSAN M., BUSH, J. K., MAGEE, P. A., STEPHENSON, G. A., & BYRN, S. R. Anhydrates and hydrates of olanzapine: crystallization, solid-state characterization, and structural relationships. **Crystal growth & design**, v. 3, n. 6, p. 897-907, 2003.

RODRIGUEZ, R. J.; ACOSTA JR, D. N-deacetyl ketoconazole-induced hepatotoxicity in a primary culture system of rat hepatocytes. **Toxicology**, v. 117, n. 2-3, p. 123-131, 1997.

RODRIGUEZ, R. J.; ACOSTA JR, DANIEL. N-deacetyl ketoconazole-induced hepatotoxicity in a primary culture system of rat hepatocytes. **Toxicology**, v. 117, p. 123-131, 1997.

RUDKEVICH, Dmitry M. *Methods, systems, and uses for calixarenes*. **U.S. Patent**, v. 282, p. 083-94, 2007.

SADABS, APEX2 and SAINT. Bruker AXS Inc. Madison, Winsconsin, USA:[s.n.], 2009.

SHELDRICK, G. M. A short history of shelx. **Acta Crystallography Sect. A: Foundations of Crystallography**, v. 64, p. 112–122, 2008.

SKIBA, M., SKIBA-LAHIANI, M., MARCHAIS, H., DUCLOS, R., ARNAUD, P. Stability assessment of ketoconazole in aqueous formulations. **International journal of pharmaceutics**. v.198, p.1-6, 2000.

STOIKOV, I. I., YAKIMOVA, L. S., PUPLAMPU, J. B., & Vavilova, A. A.; Systems Based on Calixarenes as the Basis for the Creation of Catalysts and Nanocontainers. In: **Organic Nanoreactors**. p. 85-110, 2016.

TILLEY, R. J. D.; **Cristalografia : cristais e estruturas cristalinas**; 1ª ed.; Oficina de Textos, 2014.

WHITEHOUSE, L.W., MENZIES, A., DAWSON, B., ZAMECNIK, J., SY, W. W. Deacetylated ketoconazole: a major ketoconazole metabolite isolated from mouse liver. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 8, p. 603-606, 1990.

WHITEHOUSE, L.W., MUELLER, R., PAKUTS, A. Biochemical and pathological effects of ketoconazole on the livers of male Swiss Webster mice following subacute administration. **The Toxicologist**, v.8, p. 225, 1988.

YU, Lian; REUTZEL-EDENS, SUSAN M.; MITCHELL, Christine A. Crystallization and polymorphism of conformationally flexible molecules: Problems, patterns, and strategies. **Organic Process Research & Development**, v. 4, p. 396-402, 2000.

ZHOU, Y., HE, P., LIU, A., Zhang, L., LIU, Y., DAI, R. Drug–drug interactions between Ketoconazole and Berberine in rats: pharmacokinetic effects benefit pharmacodynamic synergism. **Phytotherapy research**, v. 26, p. 772-777, 2012.