

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

**ESTUDO CRISTALOQUÍMICO DO 2-(2-TIENIL) -1,3-
BENZOTIAZOL: POLIMORFOS ORIENTACIONAIS COM ALTO Z' E
CO-CRISTALIZAÇÃO COM CALIX[4]TUBO**

MEIRY EDIVIRGES ALVARENGA

ORIENTADOR: PROF. DR. FELIPE TERRA MARTINS

Goiânia - GO
Fevereiro/2019

**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.

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

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

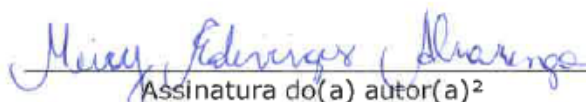
Nome completo do autor: Meiry Edvirges Alvarenga

Título do trabalho: Estudo cristalográfico do 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol: polimorfos orientacionais com alto Z' e co-cristalização com calix[4]tubo

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se 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: 01/04/2019

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados 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

²A assinatura deve ser escaneada.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO CRISTALOQUÍMICO DO 2-(2-TIENIL) -1,3-
BENZOTIAZOL: POLIMORFOS ORIENTACIONAIS COM ALTO Z' E
CO-CRISTALIZAÇÃO COM CALIX[4]TUBO**

MEIRY EDIVIRGES ALVARENGA

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

Goiânia - GO
Fevereiro/2019

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

Edivirges Alvarenga, Meiry

Estudo cristalográfico do 2-(2-tienil)-1,3-benzotiazol: polimorfos orientacionais com alto Z' e co-cristalização com calix[4]tubo [manuscrito] / Meiry Edivirges Alvarenga. - 2019.

XCIII, 93 f.: il.

Orientador: Prof. Felipe Terra Martins.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Catalão, Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2019.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Polimorfismo. 2. Co-cristalização. 3. Monocristal. 4. Calix[4]tubo. 5. benzotiazol. I. Terra Martins, Felipe, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)

Ata da defesa de Dissertação de Mestrado de Meiry Edivirges Alvarenga, aluna regularmente matriculada no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aos dias 12 (doze) de fevereiro do ano de 2019 (dois mil e dezenove), com início às 14:00 hrs no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Felipe Terra Martins (UFG), Rafael Pavão das Chagas (UFG) e Danielle Cangussu de Castro Gomes (UFG), sob a presidência do primeiro, para julgar a dissertação de Meiry Edivirges Alvarenga intitulada: "Estudo Cristalográfico do 2-(2-tienil)-1,3-benzotiazol: Polimorfos orientacionais com alto Z' e co-cristalização com calix[4]tubo". O presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra à candidata para que a mesma fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, a candidata foi arguida pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:

Prof. Dr. Felipe Terra Martins: APROVADA

Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas: Aprovada

Prof. Dra. Danielle Cangussu de Castro Gomes: Aprovada

A seguir, na presença do público e da candidata, o presidente da Banca Examinadora declarou que Meiry Edivirges Alvarenga, candidata ao título de Mestre em Química foi: Aprovada (); Reprovada (). Este resultado deverá ser homologado pela Coordenadoria de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, o senhor presidente cumprimentou a candidata e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Themerson Blenner Cavalcante Souza, lavrei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 12 de fevereiro de 2019,

Felipe Terra Martins

Prof. Dr. Felipe Terra Martins (UFG)

Rafael P. Chagas

Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas (UFG)

Danielle Cangussu

Prof. Dra. Danielle Cangussu de Castro Gomes (UFG)

Dedicatória

Ao meus pais, José Adão de Alvarenga e Maria Aparecida Alvarenga Amaral que sempre contribuíram e me incentivaram na jornada acadêmica. Me mostrando que com fé e amor tudo se torna possível.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, pois Ele sempre está comigo.

Ao Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás pela oportunidade oferecida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Felipe Terra Martins, pela oportunidade, confiança e conhecimentos transmitidos para a realização deste trabalho. E principalmente pela amizade e paciência no momento difícil na minha vida, sendo um exemplo de humano e um excelente orientador e pesquisador.

Ao Prof. Dr. Ângelo de Fátima e Prof. Dr. Cleiton Moreira da Silva (GEQOB-UFMG) pela colaboração e por fornecer amostras dos compostos orgânicos abordados neste trabalho.

A Ma. Ana Karoline Silva Mendanha Valdo, pela colaboração, dedicação, pelos conhecimentos transmitidos, e principalmente pela paciência e companheirismo durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Leandro Ribeiro pela colaboração, pelos conhecimentos transmitidos e pelo companheirismo durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. José Antônio do Nascimento Neto pela colaboração, pelos conhecimentos transmitidos e pelo companheirismo durante a realização deste trabalho.

Agradeço à minha família, em especial ao meu pai (José Adão de Alvarenga) e minha mãe (Maria Aparecida de Alvarenga Amaral) e meus irmãos (Imaculada Aparecida de Alvarenga e Márcio José Amaral) que sempre acreditaram em mim, incentivando e apoiando em seguir carreira acadêmica.

Aos meus amigos do LPDC, agradeço todas as discussões, conselhos, paciência, ajudas e momentos de descontração que deixaram tudo mais leve. Muito obrigada Cameron, Fernando, João Humberto, Marcos e Patrícia.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação pela política de incentivo à produção científica acadêmica.

Ao CNPq pela bolsa de mestrado e a FAPEG pelos auxílios financeiros.

Resumo

Neste estudo é descrito o primeiro cocrystal com o dímero chamado calix[4]tubo, constituído por duas unidades de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno organizadas por arranjo cauda-a-cauda, com três íons de Na^+ inclusos e co-cristalizado com 2-(2-tienil)-1,3-benzotiazol. Esta cocrystalização é uma nova abordagem da organização de complexos de inclusão do tipo hóspede-hospedeiro. Foram descobertos também no decorrer dos testes de co-cristalização três polimorfos orientacionais do mesmo benzotiazol com alto valor de Z (um com $Z = 8$ e dois com $Z = 4$). Mediante a descoberta dos polimorfos foi realizado o estudo teórico das interações intermoleculares para entendimento da evolução do valor de Z' . A verificação destes polimorfos e outro polimorfo já conhecido com $Z = 2$, mostraram que Z' aumenta à medida que a força dos contatos intermoleculares diminui. Além disso, esses resultados expandem fronteira dos calix[n]arenos como agente hospedeiros de pequenas moléculas não-solventes, além de proporcionar conhecimento da formação rara de polimorfos orientacionais com alto valor de Z' moléculas simples como o benzotiazol alvo.

Palavras chaves: Polimorfismo, Co-cristalização, Calix[4]tubo .

ABSTRACT

This work the first time a cocrystal of the so-called neutral calix[4]tube, that is two tail-to-tail arranged and partially deprotonated tetra(carboxymethoxy)calix[4]arene molecules including three sodium ions, with 2-(2-thienyl)-1,3-benzothiazole, which means a new approach into host-guest chemistry of inclusion complexes. Three packing polymorphs of the same benzothiazole with high Z (one with $Z = 8$ and two with $Z = 4$) were also discovered in the course of our desired cocrystallization. The inspection of these polymorphs and another previously known one with $Z = 2$ revealed that Z increases as the strength of intermolecular contacts decreases. By the discovery of the polymorphs the theoretical study of the intermolecular interactions was realized to understand the evolution of the value of Z . Also, these results expand the frontier of invoking calix[n]arenes as host for non-solvent small molecules, besides adding knowledge to the rare formation of high Z packing polymorphs of simple molecules as the target benzothiazole.

Keywords: Polymorphism, cocrystallization, calix[4]tube.

Lista de Figura

Figura 1-1. Diferentes arranjos cristalinos das moléculas na estrutura cristalina dos polimorfos (de Paula, 2012).	13
Figura 1-2. Representação de moléculas flexíveis nos polimorfos conformacionais. 14	
Figura 1-3. Representação de moléculas não flexíveis nos polimorfos orientacionais.	14
Figura 1-4. Cella unitária.	15
Figura 1-5. Geometria das interações entre anéis aromáticos. (a) interação vértice-face ou forma T. (b) empilhamento face a face deslocada. (c) empilhamento face a face. (Fernandes et al, 2010).	18
Figura 1-6. Influência do polimorfismo na biodisponibilidade de um fármaco (martins, 2010).	21
Figura 1-7. Esquema da síntese geral de calixareno.	23
Figura 1-8. Estrutura genérica do calix[4]areno com funcionalizações orgânicas nas coroas superior e inferior.	24
Figura 1-9. Representação esquemática do modo de inclusão do tipo hóspede-hospedeiro (Reis, 2014).	25
Figura 1-10. Estrutura do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno (Martins et al., 2016).	26
Figura 1-11. Calix[4]tubo, composto por duas unidades de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno, com três íons de Na ⁺ inclusos, e as respectivas ligações de hidrogênio clássicas encontradas nos grupos carboximetoxi parcialmente desprotonado.	27
Figura 1-12. Estrutura geral dos benzotiazóis.	27
Figura 1-13. Estrutura do Phortress.	28
Figura 1-14. Estrutura do Rilutek.	28
Figura 1-15. Estrutura do Cresoxim.	28
Figura 1-16 estrutura do 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol	29
Figura 4-1. Exemplos de desordem em dois sítios (nomeados como A e B) nas moléculas de benzotiazol nas estruturas cristalinas reportadas aqui. (a) somente o átomo de enxofre foi desordenado e (b) maioria dos átomos desordenados, onde ambas partes compartilharam seis átomos (átomos de carbono de anéis aromáticos).	39
Figura 4-2. Unidade assimétrica do polimorfo 1 (parte a de maior ocupação é mostrada para todas as moléculas de benzotiazol), com os rótulos dos átomos de nitrogênio e enxofre. Átomos não hidrogenoides estão desenhados com	

- os elipsoides a 50% de probabilidade, e átomos de hidrogênio estão desenhados como esferas de tamanho arbitrário.40
- Figura 4-3. Empacotamento cristalino do polimorfo **1** constituído por cavidades hexagonais distribuídas paralelas ao plano bc, onde observa-se a formação de duas cadeias (nomeadas como a e b) e a presença de duas moléculas cristalograficamente independentes no interior da cavidade hexagonal (I e VIII). (b) as cadeias a e b foram alternadas ao longo do plano ac.....42
- Figura 4-4. Interações intermoleculares encontradas no polimorfo **1** (a) dentro da cavidade hexagonal (apenas parte a de maior ocupação foi mostrada para todas as moléculas de benzotiazol). (b) o empilhamento do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$ dos anéis aromáticos antiparalelos na cadeia a e (c) na cadeia b e suas interações com as moléculas i e viii para parte a de maior ocupação. A seguir, denominam-se as linhas azuis como ligação de hidrogênio e linhas pretas como outras interações ($S \cdot \cdot N$, $S \cdot \cdot S$, $S \cdot \cdot \pi$ e $\pi \cdot \cdot \pi$). Operação de simetria i: -x, 1-y, 1-z; ii: 1-x, -y, 1-z; iii: 1+x, -1+y, z; iv: -x, 2-y, 1-z; v: 1-x, 1-y, 1-z.43
- Figura 4-5. Interações intermoleculares dentro da cavidade hexagonal da parte b no polimorfo **1**.....44
- Figura 4-6. O empacotamento e as interações presentes em cambav01 (huang et al., 2016). (a) empacotamento das moléculas de benzotiazol distribuídos ao longo plano bc. (b) interações intermoleculares entre as moléculas de benzotiazol I e II ao longo do eixo b. (c) cadeias de formadas ao longo do eixo a mostrando a disposição alternada das moléculas I e II de benzotiazol.45
- Figura 4-7. Unidade assimétrica (apenas parte a de maior ocupação é mostrada para todas as moléculas de benzotiazol) do polimorfo **2**, com os rótulos dos átomos de enxofre (S) e nitrogênio (N). Os átomos não hidrogenoides estão ilustrados com os elipsoides a 50% de probabilidade, quanto aos átomos de hidrogênio estão representados por esferas brancas.....47
- Figura 4-8. (a) empacotamento cristalino do polimorfo **2** apresenta suas cadeias enfileiradas ao longo do eixo a. (b) os detalhes das interações realizadas pela molécula iii (apenas a parte a de maior ocupação é mostrada) no interior das cavidades hexagonais.47
- Figura 4-9. Crescimento das cadeias no polimorfo **2** mostrando (a) as interações intermoleculares conectando duas cadeias e (b) as interações das moléculas I, II e IV (tríade) com a molécula dentro da cavidade hexagonal (iii). Simetria de operação i: -1+x, y, z; ii: x, -1+y, z; iii: -1+x, -1+y, z.....49
- Figura 4-10. Interações intermoleculares ao longo da cadeia para a parte b de menor ocupação foi mostrada para todas as moléculas de benzotiazol no polimorfo **2**.....49

- Figura 4-11. Unidade assimétrica (apenas parte a de maior ocupação é mostrada para todas as moléculas de benzotiazol) no polimorfo **3**, com os rótulos dos átomos de enxofre e nitrogênio. Os átomos não hidrogenoides estão ilustrados com os elipsoides a 50% de probabilidade, quanto aos átomos de hidrogênio estão representados por esferas brancas.51
- Figura 4-12. O empacotamento do polimorfo **3** mostrando (a) arranjo cristalino em cavidade hexagonal formando blocos paralelos ao plano ac e (b) as interações da molécula no interior do bloco com a cadeia do crescimento-b (apenas a parte a de maior ocupação foi mostrada para todas as moléculas de benzotiazol).52
- Figura 4-13. (a) interação intermolecular para o polimorfo **3** (apenas para parte a de maior ocupação para todas as moléculas de benzotiazol), construindo as cadeias para o plano bc. (b) detalhes das interações intermoleculares dentro da cadeia de crescimento-c e entre as tríades da molécula central. Simetria de operação i: x, y, -1+z; ii: -1+x, -1+y, -2+z; iii: -1+x, -1+y, -1+z.53
- Figura 4-14. Interações da parte de menor ocupação é ilustrada para todas as moléculas de benzotiazol no polimorfo **3**, mostrando o ganho de uma interação CH...S entre as moléculas I e II e a presença da interação do tipo S...S.54
- Figura 4-15. Unidade assimétrica do cocrystal **4** (parte a de maior ocupação é mostrada para a molécula de benzotiazol), com os rótulos dos átomos de sódio, oxigênio das moléculas de água e dos átomos de enxofre e nitrogênio das moléculas de benzotiazol. Átomos não hidrogenoides estão ilustrados com os elipsoides a 50% de probabilidade, enquanto os átomos de hidrogênio são omitidos.56
- Figura 4-16. Calix[4]tubo presente em **4** mostrando (a) ligações de hidrogênio clássicas encontradas nos grupos carboximetoxi parcialmente desprotonado e (b) a vizinhança de três íons de sódio cristalograficamente independentes.58
- Figura 4-17. A sobreposição do calix[4]tubo descrito na forma livre (vermelhas) e reportadas na literatura (azul, ccdc referente ao código UTUMAZ, (Martins et al., 2016). Íons de sódio e átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da representação estrutural.59
- Figura 4-18. A) empacotamento do cocrystal **4** mostrando arranjo cristalinos do tipo zig-zag das cadeias alternadas montadas com oito moléculas de benzotiazol ou calix[4]tubos, enquanto que as moléculas de dmsol e água estão presentes entre as cadeias. As ligações de hidrogênio envolvidas (b) entre calix[4]tubos, e entre moléculas calix[4]tubos, dmsol e água, e (c) calix[4]tubos e benzotiazol. Os átomos usados para o calcular os

centroides no calix[4]tubo foram C13-C18 (cg₁), C31-C36 (cg₂), C40-C45 (cg₃), C58-C63 (cg₄), C67-C72 (cg₅) e C76-C81 (cg₆).....60

Figura 4-19. Difratoograma de raios x de pó (drxp) simulado de cristais do de 2-(2-tienil)-1,3-benzotiazol e formas experimentais de lotes de cristalização da mistura de fases (2-4/cambav01) e cristais isolados do polimorfo 1. As análises foram obtidas usando um difratômetro da shimadzu xrd-6000 [temperature ambiente (298 k), cuka radição ($\lambda=0,15418$ nm) gerado em 40 kv e 30 ma, modo de varredura contínua $\theta-2\theta$ com velocidade de varredura de $1,000^\circ/\text{min}$, grau de aquisição de $0,020^\circ$, divergências e fendas de espalhamento em $1,000^\circ$, fenda de $0,300$ mm.62

Figura 4-20. Superfície molecular de hirshfeld apresentando os contatos intermoleculares para cada molécula benzotiazol na unidade assimétrica da estrutura (a) 1, (b) 2 e (c) 3.64

Figura 4-21. Projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões (0,4 para 2,6 Å), mostrando a interação total para cada molécula de benzotiazol na unidade assimétrica da estrutura (a) 1 (b) 2 e (c) 3. di e de são distâncias interna e externa de um ponto da superfície, respectivamente.67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Os setes sistemas cristalinos.	15
Tabela 2. Cocristais de fármacos e propriedades do fármaco que foram aprimoradas.	22
Tabela 3. Condições empregadas na obtenção por condensação direta de p-terc- butil-calix[n]areno (Marcos, Félix, 2007).....	23
Tabela 4. Dados cristalinos e estatísticos do refinamento da coleta do polimorfo 1 de benzotiazol.	41
Tabela 6. Os dados cristalinos e parâmetros do refinamento para estrutura cristalina do polimorfo 3 de benzotiazol.....	50
Tabela 7. Dados cristalinos e parâmetros do refinamento e coleta dos dados do cocrystal 4 (molécula benzotiazol com calix[4]tubo).....	55
Tabela 8. Interações intermoleculares de moléculas de benzotiazol em cada polimorfo (1 a 3) e com calix[4]tubo (4) para partes desordenadas a e b das moléculas de benzotiazol.	69
Tabela 9. Valores das energias (kcal mol ⁻¹) dos cálculos pontes usando M06-2x/6-31G (d, p) para interações intermoleculares presentes nas cadeias dos polimorfos 1 a 3 e na cambav01 (Huang et al., 2016).....	71
Tabela 10. Interações intermoleculares de moléculas de benzotiazol com calix[4]tubo (4) para as partes a e b desordenadas.	73

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Polimorfismo.....	13
1.2	Estado cristalino e simetria.....	15
1.3	Relação entre Z' e Polimorfismo.....	16
1.4	Interações Intermoleculares	17
1.5	Co-cristalização	19
1.6	Estado sólido de IFA: polimorfismo e a co-cristalização.....	20
1.7	Co-cristalização da IFA com calix[n]arenos: liberação controlada de fármacos	22
1.8	Tetra(carboximetoxi)calix[4]areno e Calix[4]tubo.....	25
1.9	Benzotiazol	27
2	OBJETIVOS.....	30
2.1	Objetivos Específicos	30
3	PARTE EXPERIMENTAL.....	31
3.1	Materiais e reagentes	31
3.2	Preparação das fases cristalinas de benzotiazol com o Calix[4]tubo	31
3.3	Caracterização das amostras Difração de raios X em monocristal (DRXM)	32
3.4	Difração de raios X de pó (DRXP).....	35
3.5	Análise da Superfície de Hirshfeld.....	36
3.6	Procedimento computacional	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
4.1	Determinação estrutural do Polimorfo 1	40
4.2	Determinação estrutural do Polimorfo 2	46
4.3	Determinação estrutural do Polimorfo 3	50
4.4	Determinação estrutural do Cocrystal 4	55
4.5	Caracterização estrutural por DRXP	61
4.6	Análise da Superfície de Hirshfeld.....	63
4.7	Energias das interações	69
5	CONCLUSÃO	74
	ANEXO	84

1.1 Polimorfismo

Polimorfismo é um fenômeno recorrente em sólidos moleculares, que é definido como habilidade de um composto existir em duas ou mais estruturas cristalinas de mesma composição química (NANGIA, 2008; BROG et al., 2013). Nos polimorfos à formação de diferentes arranjos intermoleculares resultam em sólidos com propriedades físico-químicas distintas (Figura 1-1) (WEISSBUCH et al., 2005; DE PAULA, 2012). Modificações das propriedades físicas e químicas de sólidos moleculares estão diretamente relacionadas a formação de arranjos cristalinos variados e diferentes organizações de interações intra e intermoleculares alterando, portanto, a energia de rede dos polimorfos (CHAWLA; BANSAL, 2004; HILFIKER et al., 2006). Estes sólidos moleculares são formados por insumos farmacêuticos ativos (IFA do inglês - active pharmaceutical ingredient), os quais são definidos como compostos que apresentam atividade farmacológica.

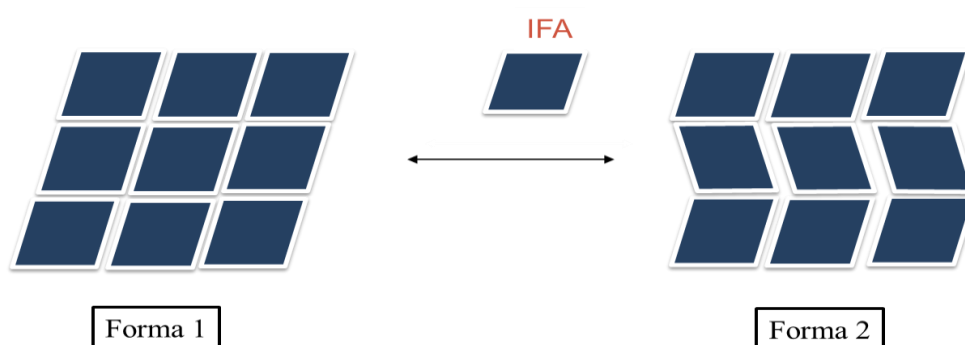


Figura 1-1. Diferentes arranjos cristalinos das moléculas na estrutura cristalina dos polimorfos (DE PAULA, 2012).

Os sólidos cristalinos podem apresentar dois tipos de polimorfismos: conformacional e orientacional (STAHLY, 2007; MARTINS, 2010). No primeiro caso, as moléculas de conformação flexível possuem liberdade de rotação sobre as ligações simples, formam diferentes geometrias, dessa forma pode haver diferentes

ordenamentos dos átomos na estrutura cristalina (visto na Figura 1-2) (NANGIA, 2008). No segundo, a arranjo cristalino é determinado pela conformação das moléculas que não possuem liberdade de rotação sobre as ligações, sendo assim mais restritas as possíveis forma de empacotamento (visto na Figura 1-3). Portanto, polimorfos irão apresentar diferenças de energia livre, o que conseqüentemente altera as propriedades físicas como, por exemplo, a solubilidade e a estabilidade química. Além disso, certas modificações polimórficas podem ser favorecidas devido à baixa energia livre nas fases cristalinas e cinética de nucleação favorável (DESIRAJU, 2007; GRIESSER et al., 2008; STEED; STEED, 2015).

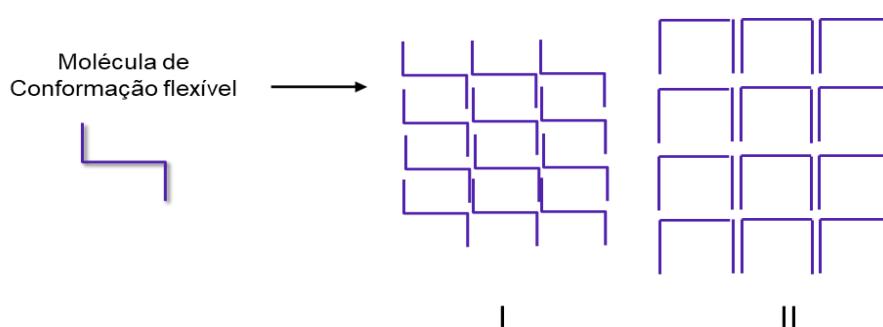


Figura 1-2. Representação de moléculas flexíveis nos polimorfos conformacionais.

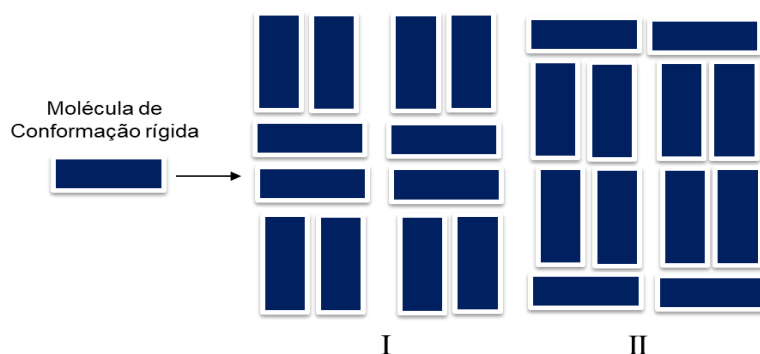


Figura 1-3. Representação de moléculas não flexíveis nos polimorfos orientacionais.

Os sistemas polimórficos proporcionam conhecimento acerca da competição entre as forças intermoleculares e empacotamento das moléculas. Nos polimorfos as interações intermoleculares não covalentes distintas (ligações de hidrogênio, Van der Waals e empilhamento do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$) são responsáveis pelo controle da estabilidade, solubilidade e dissolução de IFA's.

1.2 Estado cristalino e simetria

O sólido cristalino é definido como um material que possui o arranjo atômico altamente ordenado, a estrutura interna de átomos são arranjados em um padrão geométrico regular e quais se repetem tridimensionalmente (KLEIN; DUTROW, 2012). Um material cristalino pode ser formado por meio de translação de uma unidade que se repete tridimensionalmente, sendo a unidade padrão estrutural denominada como cela unitária. A cela unitária é um bloco imaginário definido por três vetores não coplanares a , b e c (eixos cristalográficos) e por três ângulos entre eles α , β e γ (Figura 1-4) (GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, 2010).

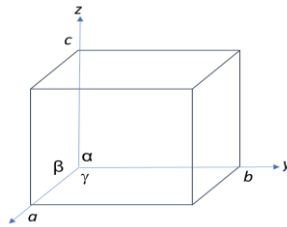


Figura 1-4. Cela unitária.

Existem sete sistemas cristalinos, sendo cada um destes sistemas cristalinos corresponde a uma combinação permitida de eixos de rotação, nos quais os cristais são classificados (Tabela 1). Esses sistemas cristalinos são construídos por redes primitivas, as quais possuem apenas um ponto de rede. Todas as possíveis redes cristalinas consistem em 14 Redes de Bravais. Estas redes são as únicas maneiras que os átomos ou moléculas podem ser arranjados para formar sólidos cristalinos.

Tabela 1. Os setes sistemas Cristalinos.

Rede	Cela unitária Primitiva
Triclínico	$ a_1 \neq a_2 \neq a_3 $; $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	$ a_1 \neq a_2 \neq a_3 $; $\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$
Ortorrômico	$a_1 \neq a_2 \neq a_3 $; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a_1 = a_2 \neq a_3 $; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Cúbico	$ a_1 = a_2 = a_3 $; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	$ a_1 \neq a_2 \neq a_3 $; $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$

Os cristais possuem arranjos periódicos e ordenados, é necessário obter conteúdo da cela unitária, uma vez que a cela unitária é a unidade de repetição mais

simples na estrutura cristalina. As celas unitárias são empilhadas por meio de translação para formar a estrutura interna do cristal (TILLLEY, 2006).

1.3 Relação entre Z' e Polimorfismo

As estruturas cristalinas com $Z' > 1$ possuem mais de um composto na unidade assimétrica (TAYLOR et al., 2016). A unidade assimétrica é definida como a fração da cela unitária em que se aplica todas as operações de simetria do grupo espacial, preenchendo a sua totalidade. Uma unidade assimétrica possui toda a informação necessária para a descrição da estrutura cristalina (PINHEIRO, 2012). Isto significa que a unidade assimétrica é a menor unidade representativa de uma estrutura cristalina, pode conter vários tipos de moléculas. Em relação aos números de moléculas independentes de simetria nas estruturas cristalinas (Z'), há uma maior frequência do polimorfismo nas estruturas com $Z' > 1$ (GRIESSER et al., 2008; STEED; STEED, 2015; VINOKUR et al., 2017). Os polimorfos com $Z' > 1$ foram descritos como “reliquias fósseis” de estruturas mais estáveis, podendo auxiliar na compreensão do polimorfismo. Entretanto, as estruturas com $Z' > 1$ representam exceções na natureza (STEED; STEED, 2015). No banco de dados cristalográfico Cambridge Structural Database (versão CSD 5.39, maio de 2018), somente 10,51% de todas as estruturas cristalinas apresentam $Z' > 1$, nas quais apenas 5,61% referem-se a compostos orgânicos (GROOM et al., 2016). No entanto, os valores mais altos de Z' são ainda mais raros e $Z' \geq 4$ representando apenas 0,59% das estruturas cristalinas depositadas no CSD.

A maioria das estruturas cristalinas com $Z' > 1$ apresentam moléculas quimicamente idênticas em sua unidade assimétrica, exibindo pouca diferença conformacional e correlacionando-se por pseudosimetria. Polimorfos com valor de $Z' > 1$ são definidos como “reliquias fósseis”, pois tendem ao estado termodinamicamente mais estável, aquele onde todas as moléculas realizam interações intermoleculares com melhor direcionamento possível. O alto valor de Z' indica o estágio pré-evolutivo da estrutura cristalina, onde as moléculas estão ainda

fazendo interações com a melhor orientação possível, já que essas orientações são termodinamicamente menos estáveis, o alto valor de Z' é raro (VINOKUR et al., 2017).

1.4 Interações Intermoleculares

As interações intermoleculares ocorrem devido à atração eletrostática entre os átomos das moléculas, sendo que nesse tipo de interação não há ruptura ou formação de novas ligações covalentes (ROCHA, 2001). As interações intermoleculares englobam as interações íon-dipolo, forças de Van der Waals, ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e interações envolvendo sistemas π (STEED e ATWOOD, 2009; FERNANDES et al., 2010). Esse conjunto de interações possui um papel fundamental para manter as moléculas do sólido unidas.

A força de Van der Waals ocorre através da polarização de uma nuvem eletrônica ao aproximar-se do núcleo, obtendo-se as atrações eletrostática. Embora, seja relativamente fraca em comparação com as ligações hidrogênio, desempenham um papel fundamental na química supramolecular. As forças de van der Waals determinam as propriedades físicas e químicas de compostos moleculares (STEED e ATWOOD, 2009).

As ligações de hidrogênio são as interações mais fortes em cristais moleculares, interferindo diretamente na organização das moléculas no empacotamento cristalino (STEED e ATWOOD, 2009). Estas interações ocorrem quando um átomo de hidrogênio está entre dois átomos eletronegativos, especificamente nitrogênio, oxigênio ou halogênios (flúor, cloro e bromo) (FERNANDES et al., 2010). As ligações de hidrogênio são classificadas em clássicas ($O-H \cdots O$, $N-H \cdots O$ e $O-H \cdots N$) e não clássicas ($C-H \cdots O$, $O-H \cdots \pi$, e $C-H \cdots \pi$, $N-H \cdots \pi$) (DESIRAJU, 1995). Os critérios avaliados para identificar estas interações são: a distância entre receptor e doador que deve ser menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos na ligação, e o ângulo ao redor do átomo de hidrogênio deve ser o mais linear possível, porém as variações entre 120° e 180° são aceitáveis (GILLI e GILLI, 2009).

A interação do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$ destaca-se por ocorrer em sistemas aromáticos, que possui papel fundamental para a formação de complexos de inclusão do tipo hóspede-hospedeiro e organização das moléculas no cristal. As interações do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$ ocorrem entre anéis aromáticos, onde um é rico e o outro é deficiente em elétrons (HUNTER; SANDERS, 1990). Estas interações possuem três tipos de geometrias de interações entre anéis aromáticos que podem ser vistas na Figura 1-5. Esta interação é definida como contato hidrofóbico que ocorre entre dois sistemas π (FERNANDES et al., 2010). De acordo com estudos sobre a natureza das interações do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$, a energia da interação entre duas moléculas resulta do somatório de várias energias de atração e repulsão. Vale ressaltar que a distância é o principal parâmetro que identifica a força das interações. Para identificar uma interação do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$ utilizamos a distância entre dois planos que são formados por sistemas aromáticos. Além disso, outro parâmetro empregado para a compreensão das interações do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$ é a distância entre centroides (C_g). Geralmente as distâncias entre os centroides $C_g \dots C_g$ variam entre 3,4 a 3,8 Å (HUNTER; SANDERS, 1990; FERNANDES et al., 2010).

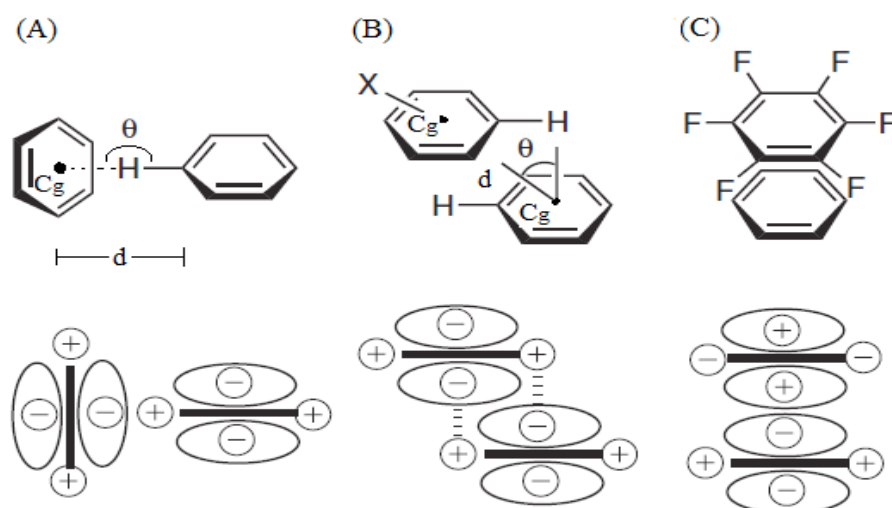


Figura 1-5. Geometria das interações entre anéis aromáticos. (A) interação vértice-face ou forma T. (B) Empilhamento face a face deslocada. (C) Empilhamento face a face. (Fernandes et al, 2010).

1.5 Co-cristalização

Co-cristalização é uma técnica capaz de combinar duas ou mais moléculas por interações não covalentes em um processo de cristalização (RODRIGUES et al., 2018). Esta técnica visa o desenvolvimento de novos sólidos cristalinos multicomponentes (AITIPAMULA et al., 2012). No caso de fármacos, o cocrystal é formado pela molécula bioativa e pelo conformador neutro (SUN, 2013; FDA, 2016). Entretanto, um cocrystal é constituído por compostos neutros que não interagem ionicamente. Isto significa que as diferentes moléculas interagem por interações não covalentes. Portanto, os cocrystal são construídos por interações intermoleculares como força de Van der Waals, interações de empilhamento do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$ e ligações de hidrogênio. Além disso, os cocrystal são semelhantes aos solvatos, com ambos possuindo mais de um componente na rede cristalina. Portanto, do ponto de vista físico-químico, os cocrystal são considerados casos especiais de solvatos e hidratos, em que o segundo componente (conformador) não é volátil (FDA, 2016).

A co-cristalização é um grande desafio devido à dependência da compatibilidade intermolecular entre os compostos a serem co-cristalizados. Nessa abordagem, a engenharia de cristais possibilita aplicação de diversos métodos para obtenção do cocrystal (MARTINS, 2010). Este planejamento invoca principalmente de ligações de hidrogênio, devido ao aspecto direcional, onde a geometria entre o doador e o receptor é próxima à linear (AITIPAMULA et al., 2012; HABGOOD, 2013; STEED; STEED, 2015). Vale ressaltar que qualquer interação impacta no empacotamento cristalino, incluindo ligações de hidrogênio não clássicas dos tipos $\text{CH} \cdot \cdot \cdot \text{S}$, $\text{CH} \cdot \cdot \cdot \pi$ e $\pi \cdot \cdot \cdot \pi$ (HUNTER; SANDERS, 1990; FUCKE et al., 2009), que são pouco utilizadas como ferramentas de co-cristalização.

1.6 Estado sólido de IFA: polimorfismo e a co-cristalização

As indústrias farmacêuticas estão constantemente em busca de métodos mais eficientes e inovativos para a preparação de IFA. O controle do estado sólido de IFA é realizado no estágio inicial do desenvolvimento do medicamento para evitar que as propriedades físico-químicas da IFA afetem a qualidade do produto final (NANJWADE et al., 2011; SHARMA et al., 2013). Dentre os fatores físico-químicos que influenciam diretamente a eficiência terapêutica de IFA estão a baixa solubilidade, estabilidade química, taxa de dissolução e a biodisponibilidade. Estes fatores estão diretamente relacionados ao arranjo estrutural das moléculas de IFA no estado sólido e influenciam a liberação da IFA (DINIZ et al., 2017). Portanto, há grande interesse no desenvolvimento e aprimoramento de novas formas cristalinas para contornar as propriedades indesejáveis.

A cristalização de uma IFA na preparação do medicamento pode levar a formação de polimorfos. A presença de polimorfos pode causar impacto no processo de formulação e biodisponibilidade do medicamento, estando diretamente relacionado a solubilidade do fármaco (CHAWLA; BANSAL, 2004; HILFIKER; BLATTER; VON RAUMER, 2006). A solubilidade do fármaco no equilíbrio está relacionada à sua eficácia farmacêutica (Figura 1-6). Por sua vez, a solubilidade no equilíbrio é determinada pela quantidade de um fármaco que será dissolvida e absorvida pela membrana gastrointestinal. Quando o fármaco tem uma estrutura polimórfica com baixa solubilidade ocorre perda de atividade biológica, e quando sua solubilidade é muito alta pode causar toxicidade no organismo humano (ANVISA, 2017). Portanto, é preciso identificar e analisar todas as estruturas polimórficas do fármaco, pois podem interferir na qualidade final do medicamento (MARTINS, 2010).

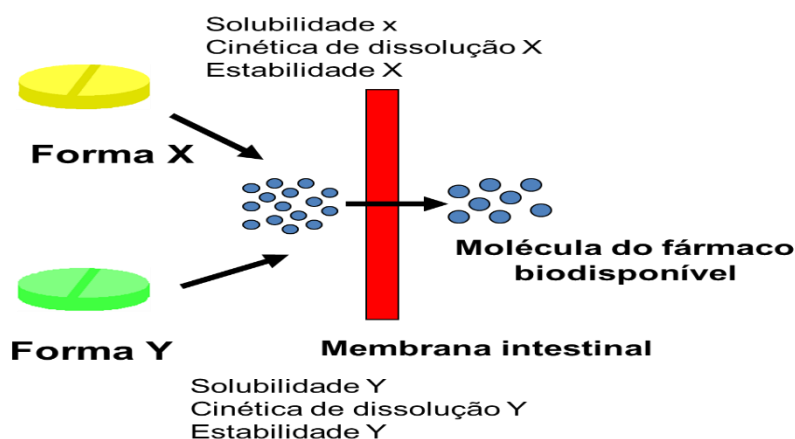


Figura 1-6 Influência do polimorfismo na biodisponibilidade de um fármaco (Martins, 2010).

Uma estratégia muito utilizada para melhorar a solubilidade no equilíbrio e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de um fármaco é o uso de cocrystalais. Os cocrystalais oferecem uma oportunidade promissora no desenvolvimento de medicamentos, visto que eles modificam as características físico-químicas da IFA, aumentando sua biodisponibilidade e estabilidade. Os principais benefícios associados a co-cristalização consistem na modulação da solubilidade e da taxa de dissolução de um fármaco pouco solúvel (CHILDS et al., 2004; BETHUNE et al., 2009; GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009; SUN, 2013), embora apenas os cocrystalais com alta solubilidade e dissolução rápida sejam mais comumente testados para uso terapêutico. A co-cristalização de compostos farmacêuticos não interfere na atividade farmacológica da IFA, sendo empregada para o melhoramento das propriedades físicas de fármacos (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO et al., 2007).

Atualmente têm sido realizados vários estudos que aplicam estratégias de co-cristalização para fármacos, onde há alguns exemplos de cocrystalais de IFA que demonstraram o melhoramento das propriedades físico-químicas dos fármacos conforme mostrado na Tabela 2 (ROCHA et al., 2016).

Tabela 2. Cocristais de fármacos e propriedades do fármaco que foram aprimoradas.

Fármaco	Confomador	Propriedades Aprimoradas
Aciclovir	Ácido fumárico, ácido glutárico	Solubilidade Permeabilidade
Cetoconazol	Ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido 4-aminobenzóico	Taxa de dissolução Solubilidade
Fluoxetina cloridrato	Ácido benzoico, ácido succínico, ácido fumárico	Velocidade de dissolução intrínseca
Ibuprofeno	4,4'-dipiridilnicotinamida	Solubilidade
Itraconazol	Ácido fumárico, ácido L-málico, ácido succínico, ácido D-tartárico, ácido DL-tartárico, ácido L-	Dissolução
Nevirapina	Sacarina, ácido maleico, ácido glutárico, ácido salicílico, ácido tartárico	Solubilidade Taxa de dissolução
Nitrofurantoína	Ácido 4-aminobenzóico, uréia	Estabilidade física Solubilidade Velocidade de dissolução intrínseca
Pirazinamida	Ácido malônico, ácido glutárico, ácido succínico	Solubilidade Taxa de dissolução
Quercetina	Cafeína, isonicotinamida, teobromina	Solubilidade Biodisponibilidade

Fonte: (ROCHA et al., 2016).

1.7 Co-cristalização da IFA com calix[*n*]arenos: liberação controlada de fármacos

Uma forma de co-cristalização muito utilizada para a liberação controlada de fármacos é a inclusão de moléculas da IFA em conformadores macrocíclicos, estabelecendo a relação de hóspede-hospedeiro entre os compostos cocrystalizados (JONES et al., 2006; ZAKHAROVA et al., 2008). Além disso, a auto-organização de complexos do tipo hóspede-hospedeiro possibilita a compreensão de mecanismos de reconhecimento supramolecular e a potencialização das atividades biológicas da IFA. A auto-organização destas moléculas em cocristais como complexos do tipo hóspede-

hospedeiro apresentam interações não covalentes, promovendo a inserção de funções no interior do material (TAKASHIMA; HARADA, 2017). Portanto, os compostos macrocíclicos com interações não covalentes vem despertando grande interesse devido às suas propriedades farmacológicas.

Dentre diversos compostos macrocíclicos, destacam-se a classe de calix[*n*]arenos, que são macrocíclicos orgânicos resultantes da *orto*-condensação de fenóis substituídos na posição *para* e formaldeído em condições básicas (Figura 1-7) (DE FÁTIMA; FERNANDES; SABINO, 2009).

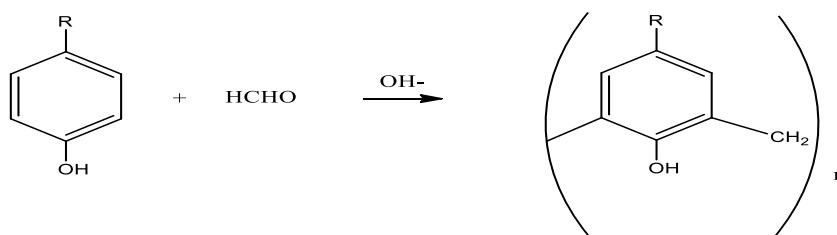


Figura 1-7. Esquema da síntese geral de calixareno.

A reação de *orto*-condensação direta é realizada em única etapa, sendo que a escolha da base, do solvente e da temperatura de reação permite a síntese com unidades de calix[*n*]arenos com uma quantidade de anéis fenólicos. Para a obtenção por condensação direta dos *p*-terc-butilcalix[*n*]arenos de quatro, seis ou oito unidades monoméricas são apresentadas na Tabela 3 (MARCOS, FÉLIX, 2007).

Tabela 3. Condições empregadas na obtenção por condensação direta de *p*-terc-Butil-calix[*n*]areno (MARCOS, FÉLIX, 2007).

Número de unidades (<i>n</i>)	Base	Solvente	Temperatura (°C)
4	NaOH (0,045 mol)	Éter difenílico	260
6	KOH (0,3 mol)	Xileno	120
8	NaOH (0,03 mol)	Xileno	120

Ao utilizar as bases que apresentam cátions com diâmetros menores como NaOH, favorecemos a formação de calix[*n*]arenos com quatro unidades monoméricas, embora ao empregar bases com cátions de maiores diâmetros, como KOH, obtêm-se calix[*n*]arenos com seis unidades monoméricas (GUTSCHE et al., 1981).

O calix[*n*]areno possui diversas possibilidades de modificações química por vários grupos funcionais, constituindo em agente de encapsulamento para o

desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, de fato é uma das bases mais elaboradas para a construção de sistemas supramoleculares (GUTSCHE et al., 1981; MANDOLINI; UNGARO, 2000; SLIWA, 2009; BEGEL et al., 2014). Os calix[*n*]arenos são constituídos por anéis fenólicos ligados por pontes metilênicas nas posições *orto* à hidroxila que combinam uma região polar (hidrofílica) e uma apolar (hidrofóbica) (GUTSCHE et al., 1981; REZANKOVÁ et al., 2017). O calix[*n*]areno possui uma estrutura nanodimensional na forma de um “cone”, que permite a inclusão de moléculas de interesse em sua cavidade hidrofóbica, dando origem aos compostos de inclusão do tipo hóspede-hospedeiro (MARTINS et al., 2017). As unidades fenólicas presente em sua estrutura apresentam uma região superior (descrita como coroa superior) e uma região inferior com hidroxilas fenólicas (descrita como coroa inferior) visto na Figura 1-8. As coroas superiores podem ser representadas por grupos hidrofóbicos, como exemplo, terc-butil e sulfônico

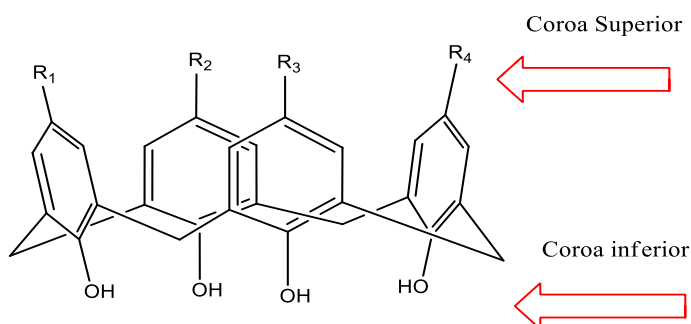


Figura 1-8 Estrutura genérica do calix[4]areno com funcionalizações orgânicas nas coroas superior e inferior.

Portanto, o calix[*n*]areno atua como molécula hospedeira devido a sua estrutura molecular ser bastante versátil (DALGARNO et al., 2006; CLARK et al., 2007; DE FÁTIMA; FERNANDES; SABINO, 2009; ABRANCHES et al., 2015). Esta versatilidade é associada a funcionalização das coroas (superiores e inferiores), realizando uma complexação seletiva com moléculas neutras ou iônicas (ATWOOD et al., 2002; MARTINS et al., 2016). Além disso, a cavidade hidrofóbica permite a formação de complexos do tipo hóspede-hospedeiro por inclusão de moléculas apolares de tamanho apropriado visto na Figura 1-9 (REIS, 2014). Estes complexos são estabilizados por interações não covalentes de ligações de hidrogênio, empilhamento

do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$, $\text{CH} \cdot \cdot \pi$, cátion- π , ânion- π e interações de Van der Waals (KALCHENKO, 2018).

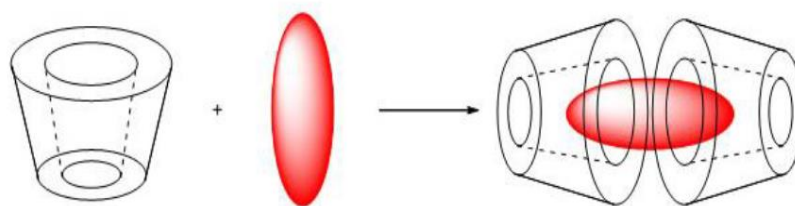


Figura 1-9 Representação esquemática do modo de inclusão do tipo hospedeiro (REIS, 2014).

Os calix[n]arenos são também macrocíclicos orgânicos detentores de propriedades biológicas, como antiviral (MOTORNAYA et al., 2006), anti-câncer (DINGS et al., 2012; PELIZZARO-ROCHA et al., 2013) e antimicrobianas (LAMARTINE et al., 2002; MOURER et al., 2006). Como por exemplo os ácidos p-sulfônico calix[n]arenos que possuem alta solubilidade e compatibilidade biológica. Seu sistema de liberação de fármacos (analgésicos) é formado pela inclusão da prilocaína no ácido p-sulfônico calix[6]areno, melhorando a sua eficiência, solubilidade e conseqüentemente reduzindo sua toxicidade (DE SOUSA et al., 2016).

1.8 Tetra(carboximetoxi)calix[4]areno e Calix[4]tubo

Atualmente, uma nova classe de nanotubos diméricos é obtida a partir da síntese de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno com íons de sódio, resultando em nanotubos de tetra(carboximetoxi)calix[4]arenos, sendo denominado como calix[4]tubo. Este dímero é uma molécula hospedeira capaz de realizar a inclusão simultânea de moléculas convidadas em suas duas cavidades circulares (MARTINS et al., 2016).

O tetra(carboximetoxi)calix[4]areno apresenta sua estrutura molecular na forma de um “cone” e os seus grupos substituintes carboximetoxi estão orientados cauda-a-cauda (visto na Figura 1-10). Assim sendo, este arranjo espacial das unidades

monoméricas de CX4A, que resulta no calix[4]tubo, possui no centro da sua estrutura íons de sódio circundados por grupos carbonílicos e carboxilatos.

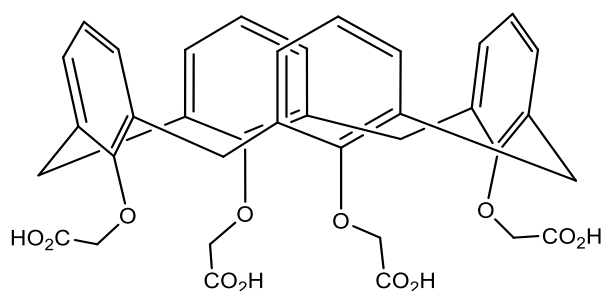


Figura 1-10 Estrutura do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno (MARTINS et al., 2016).

O arranjo espacial das unidades monoméricas de CX4A, que resulta no calix[4]tubo, possui no centro da sua estrutura íons de sódio circundados por grupos carbonílicos e carboxilatos. Quando há formação de ligações de hidrogênio ocorre o selamento das coroas (superiores e inferiores) com o centro do dímero. Além disso, a protonação parcial dos grupos carboxilatos possui um papel fundamental na estabilização do calix[4]tubo, devido à sua capacidade de promover ligações de hidrogênio que selam o centro dos nanotubos. Na Figura 1-11 é apresentado a estrutura do calix[4]tubo, composto por duas unidades de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno, com três íons de Na⁺ inclusos, formando uma espécie neutra, sendo este estável em solução e no estado sólido (MARTINS et al., 2016). A estabilidade destes nanotubos diméricos em solução foram determinados por técnicas de espectrometria de massas de alta resolução e ressonância magnética nuclear. Os solventes utilizados para preparo de solução foram dimetilsulfóxido e metanol (MARTINS et al., 2016).

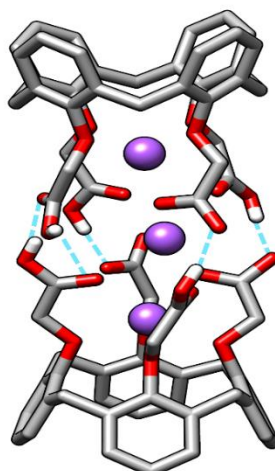


Figura 1-11. Calix[4]tubo, composto por duas unidades de tetra(carboximetoxi)27álix[4]areno, com três íons de Na⁺ incluídos, e as respectivas ligações de hidrogênio clássicas encontradas nos grupos carboximetoxi parcialmente desprotonado.

1.9 Benzotiazol

Os benzotiazóis são compostos heterocíclicos caracterizados pela fusão de um anel benzeno a um anel tiazol nas posições 4 e 5 (Figura 1-12).

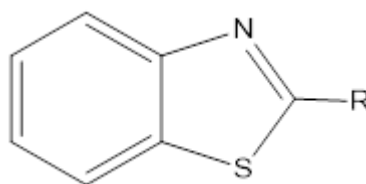


Figura 1-12 Estrutura geral dos benzotiazóis.

Os benzotiazóis são conhecidos pelo amplo espectro de aplicações, sendo usados em produtos agrícolas e farmacêuticos. Os benzotiazóis destacam-se nas pesquisas médicas devido as suas propriedades farmacológicas, sendo conhecidas atividades antitumoral, anti-inflamatória, anti-urease, antiviral e antioxidante (SHARMA et al., 2013). Atualmente há pesquisas de benzotiazóis como o pró-fármaco L-lisilamida (Phortress) visto na Figura 1-13 atualmente em teste clínico no Reino

Unido devido à atividade antitumoral contra carcinomas de mama e ovários (FICHTNER et al., 2004). Já o fármaco Rilutek é um dos poucos medicamentos aprovados para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (Figura 1-14) (CIFRA et al., 2013). Cresoxim é o agrotóxico mais efetivo contra os fungos *Sphaerotheca fuliginea* e *Pseudoperonospora cubensis* que atacam plantações de pepino, abóboras, melões e outros vegetais (Figura 1-15) (YANG et al., 2015).

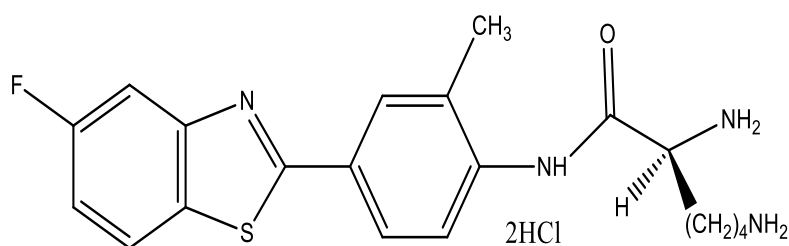


Figura 1-13. Estrutura do Phortress.

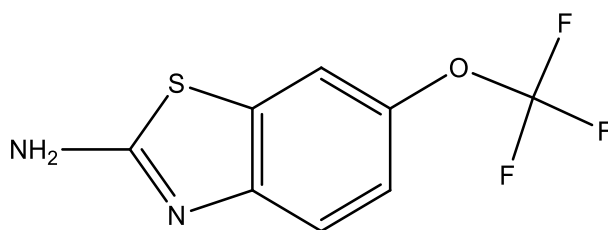


Figura 1-14. Estrutura do Rilutek.

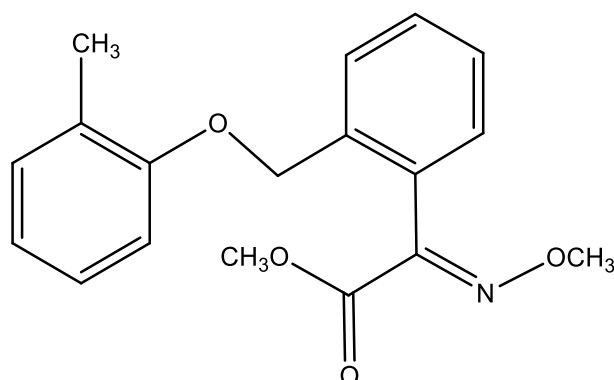


Figura 1-15. Estrutura do Cresoxim.

Neste trabalho foi usado o composto 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol (Figura 1-16) que possui atividade antimicrobiana (KHAN et al., 2016; KUMAR et al., 2017), atividade citotóxica que inibe o crescimento celular e provoca a morte celular de cânceres de próstata e de ovário (ARAUJO, 2015). Recentemente ensaios biológicos de dois complexos metálicos de 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol mostraram uma boa atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* (GULATI et al., 2017; PEREIRA et al., 2012).

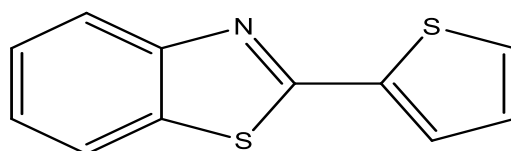


Figura 1-16 Estrutura do 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol

Contudo os benzotiazóis em sua forma molecular neutra apresentam baixa solubilidade em água, que é um passo determinante na ação do fármaco e está estreitamente ligado a biodisponibilidade do mesmo (CHIN; FERREIRA, 1999). Desta forma, a cocristalização de benzotiazóis é uma possível alternativa para contornar este problema.

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho consiste em sintetizar novos cocrystalis de candidatos a fármacos através do planejamento racional de cristais moleculares de complexos de inclusão do tipo hóspede-hospedeiro. A elucidação estrutural pela técnica de difração de raios X em monocristal destes candidatos e dos cocrystalis preparados é também um objetivo deste trabalho. Compostos heterocíclicos das classes dos benzotiazóis são conhecidos pelo amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas (GABER; MEHMOOD; SIRINGWANI, 2016). Calix[*n*]arenos são moléculas macrocíclicos detentoras também de perfis farmacológicos notáveis (GHRAIRI et al., 2018), além de serem muito investigados em química supramolecular devido suas habilidades de formação de complexos do tipo hóspede- hospedeiro (AN et al., 2018). As técnicas de cristalização serão postas em prática com intuito de preparar complexos de inclusão de compostos destas classes e elucidá-los estruturalmente em nível atômico. A auto-organização destas moléculas em cocrystalis como complexos do tipo hóspede-hospedeiro permitirá compreendermos os mecanismos de reconhecimento supramolecular e representar uma potencialização de suas atividades biológicas. Posteriormente à obtenção de cada nova fase sólida, seja dos compostos isolados ou dos cocrystalis, um estudo abrangente e interligado será conduzido com o objetivo de caracterizar fisicamente o material obtido, contemplando as principais técnicas estruturais para análise de materiais sólidos, como difração de raios X em monocristal e em pó, calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG).

2.1 Objetivos Específicos

- Preparar novas modificações cristalinas de compostos heterocíclicos da classe de benzotiazóis e os macrocíclicos da classe dos calix[*n*]arenos, cujas estruturas serão planejadas de acordo com os métodos de co-cristalização.
- Determinar a estrutura via difração de Raios-X em monocristal dos compostos sintetizados isoladamente e dos cocrystalis.

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e reagentes

Nesse trabalho utilizou-se como solventes dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, clorofórmio e tolueno. Todos os reagentes foram obtidos das fontes comerciais Sigma Aldrich® e Synth®. Para este estudo, utilizou-se o composto bioativo 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol. Para os testes de co-cristalização utilizou-se o composto macrocíclico da classe dos calix[*n*]arenos, o tetra(carboximetoxi)calix[4]areno (CX4A, Figura 1-10).

Ambos 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol e CX4A foram sintetizados e caracterizados previamente em colaboração com o Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Estas sínteses e os dados de caracterização foram demonstrados com detalhes anteriormente (ARAUJO et al., 2015; MARTINS et al., 2016).

3.2 Preparação das fases cristalinas de benzotiazol com o Calix[4]tubo

Os ensaios de co-cristalização com 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol foram realizados com CX4A já ligado aos íons de sódio na cavidade hidrofílica (MARTINS et al., 2016). Estes testes de co-cristalização das moléculas de benzotiazol e os calix[*n*]arenos foram realizados por combinações de diferentes solventes. Os testes resultaram em estruturas cristalinas que serão descritas a seguir.

Os reagentes utilizados nos ensaios foram quantificados (massa) com o auxílio de uma balança analítica e o volume dos solventes utilizados no preparo das soluções

foi medido em pipeta graduada convencional. As matrizes de cristalização foram acondicionadas em frascos de penicilina.

Foram pesadas 1,45 mg (6,70 μmol) de 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol e 2,00 mg (1,43 μmol) de CX4A em frascos de penicilina usando uma balança analítica. Em seguida, estes compostos foram dissolvidos por agitação durante 5 minutos à temperatura ambiente (25 °C) em uma mistura de metanol (2 mL), clorofórmio (2 mL), dimetilformamida (300 μL) e dimetilsulfóxido (300 μL) para a formação dos polimorfos de benzotiazol **2-3** e o cocrystal **4**. Entretanto, os cristais de (**2 a 4**) foram concomitantemente formados no mesmo cristalizador de vidro, simultaneamente com a cristalização do CX4A isolado. Além disso, os cristais de 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol previamente descritos na literatura foram identificados na forma de placas (HUANG et al., 2016).

Os experimentos foram realizados como descrito, porém, sem adição de CX4A, sendo observado somente a formação do polimorfo **1**. É importante ressaltar que os cristais das estruturas **2, 3, 4** formaram no mesmo cristalizador de vidro e os cristais da estrutura **1** formaram em um outro cristalizador de vidro. Todos os frascos dos testes de cristalização foram mantidos em repouso durante 2 a 3 meses até completar a evaporação do solvente. Para esse fim, a técnica utilizada foi a evaporação lenta, onde os frascos são colocados em um local sem perturbação e os solventes evaporam lentamente. Por último, o sólido formado precipitou lentamente formando os cristais por meio dos processos de nucleação e crescimento. Os cristais de cada frasco foram selecionados para a análise de difração de Raios-X por monocristal, e obtiveram suas estruturas cristalinas.

3.3 Caracterização das amostras Difração de raios X em monocristal (DRXM)

Para o experimento de difração de raios-X por monocristal (DRXM), os cristais sintetizados foram analisados e selecionados em um microscópio com luz polarizada. Os monocristais apropriados para a coleta de dados de difração de Raios-X apresentaram faces bem definidas e ausência de defeitos, como rachadura ou

germinação. Os monocristais do polimorfo **1** foram coletados de um frasco individual, enquanto os polimorfos **2** a **4** foram selecionados, a partir do mesmo sistema de cristalização com a presença do CX4A, após a diferenciação das morfologias externas. Em seguida, os monocristais foram separados do recipiente de cristalização e montados em uma fibra de vidro em microLoop (MiTeGen MicroLoops TM). Os monocristais foram 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). O equipamento está localizado no Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás (UFG).

As coletas dos dados de difração de Raios-X foram realizadas a temperatura ambiente (298 ± 2 K), sendo a fonte de radiação $MoK\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å) de uma microfonte de $1\mu S$, 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 uma 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.

Na etapa final, foram obtidas informações sobre os índices de Miller (h k l), cossenos diretores e intensidade dos feixes difratados, através de varreduras utilizando o software APEX 2. O tratamento dos dados brutos foi realizado através da indexação, integração, redução e escalonamento das reflexões de Bragg nos programas APEX 2, Bruker SAINT e SADABS (SADABS, 2009), incluindo a correção por absorção do tipo multi-scan (BLESSING, 1995). A resolução da estrutura foi realizada com os métodos diretos utilizando os softwares SHELX 2014, SIR 92 e SIR 2004 (ALTOMARE et al., 1994; BURLA et al., 2005; SHELDRICK, 2008). Os refinamentos das estruturas foram realizados por meio dos métodos dos mínimos quadrados de matriz completa (SHELDRICK, 2008), onde as diferenças entre os fatores de estruturas (F^2) calculados e observados foram minimizados, acompanhados da análise dos parâmetros estatísticos. Todos os programas para refinamento da estrutura foram acessados no programa de interface WINGX (FARRUGIA, 1999).

Os átomos não hidrogenoides foram localizados diretamente nos mapas de densidade eletrônicas, calculados a partir da Transformada de Fourier por meio dos programas anteriores, e esses átomos foram posicionados estereoquimicamente. Além disso, todos os parâmetros de deslocamento térmico isotrópicos foram fixados em [$U_{iso} = 1.2U_{eq}(C_{sp2} \text{ ou } N) \text{ ou } 1.5U_{eq}(O)$], usando o modelo *riding* com distâncias de ligação fixas em 0,93 Å (metil), 0,97 Å (metileno) e 0,84 Å (O-H em água).

Para o preparo das representações gráficas estruturais, a interpretação das análises geométricas (ângulos, distâncias) e supramoleculares foram utilizados os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 2012), MERCURY (MACRAE et al., 2008) e CHIMERA (PETTERSEN et al., 2004). Todas as estruturas geométricas foram preparadas e determinadas à temperatura ambiente, assim como todos os valores dos parâmetros geométricos mensurados nas estruturas. Além disso, em todas as estruturas reportadas, as moléculas de benzotiazol foram encontradas com desordem em dois sítios de ocupação (parte A e B), com uma proporção de ocupação variando cerca de 50/50 a 90/10, na qual a parte A foi escolhida com maior ocupação. A desordem interferiu na qualidade dos dados de intensidade e dos índices residuais do refinamento (Tabelas 4,5,6,7).

Da mesma forma, uma molécula de DMSO apresentou-se desordenada no cocrystal **4**, com dois sítios de ocupação de 52% para os átomos de enxofre (átomos desordenados foram nomeados como S2S1 e S2S2), bem como as ligações de hidrogênio dos átomos C3S e C4S. O fator do sítio de ocupação (s. o. f) foi definido como uma variável livre para todo refinamento da desordem usando a instrução SUMP. O valor de (s. o. f) dois átomos de oxigênio nas moléculas de água e todos os átomos de uma molécula de DMSO foram encontrados em **4**, foram definidos como 0.6 (O1W), 0.5 (O2W) e 0.5 (S1S, O1S, C1S e C2S, cada). Os parâmetros cristalográficos e os refinamentos de **1** a **4** foram sumarizados nas Tabelas (4,5,6,7). As ligações de hidrogênio para todas as estruturas foram agrupadas nas Tabelas em anexo (B, C, D, E). Os centroides envolvidos nas interações intermoleculares foram calculados através da ligação de átomos não hidrogenoides dos anéis (benzênico, tiazólico e tiofeno) e nomeados cada um como Cg_{Bn} , Cg_{Zn} e Cg_{Tn} , respectivamente. Parte A de maior ocupação ou Cg_{Bn}' , Cg_{Zn}' e Cg_{Tn}' equivalentes para os anéis aromáticos da parte B de menor ocupação. A indexação subscrita refere-se a cada

parte da molécula de benzotiazol cristalograficamente independente. Os centroides do calix[4]tubo foram calculados através de átomos não hidrogenoides do anel benzênico, e nomeados seguindo uma ordem dos átomos de carbono.

Após o refinamento das estruturas cristalinas, arquivos com extensão “.cif” (*Crystallographic Information File*) foram preparados e validados usando os relatórios gerados para cada estrutura por programas de aferição da consistência e aceitabilidade da determinação das estruturas cristalinas. Para as avaliações dos arquivos “.cif” foram utilizados os programas PLATON (SPEK, 2009) e check CIF. Este último programa é uma facilidade disponibilizada pela União Internacional de Cristalografia na rede mundial de computadores. Uma vez validados, os arquivos “.cif” contendo todas as informações sobre as coletas e processamento dos dados de DRXM, constantes de cela unitária, resolução e refinamento das estruturas, incluindo procedimentos, estatísticas das determinações estruturais, coordenadas fracionárias, parâmetros térmicos dos átomos, características geométricas moleculares que foram depositados no Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge (CCDC- *Cambridge Crystallographic Data Centre*). Todos os dados cristalográficos estão disponíveis no CCDC com números depositados 1844544 (1), 1844543 (2), 1844542 (3) e 1844545 (4).

3.4 Difração de raios X de pó (DRXP)

Os difratogramas experimentais foram realizados para o lote de cristalização da mistura de fase das estruturas cristalinas (2-4/Cambav01) e cristais isolados do polimorfo 1. Para a análise de raios X de pó, o material cristalino foi obtido através dos procedimentos de cristalização e foi caracterizado usando-se um feixe de raios X (radiação $\text{CuK}\alpha$ monocromada por grafite, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) gerados sob tensão de 40kV e corrente de 30 mA em difratômetro XRD-6000 da Shimadzu®. Os difratogramas foram obtidos à temperatura ambiente sob uma varredura contínua (eixo de varredura θ - 2θ) e com velocidade de varredura de $1,000^\circ/\text{min}$. Dados de intensidade foram medidos a cada $0,020^\circ$ em um intervalo de detecção compreendido entre 5° e 40° em 2θ . Os padrões experimentais e os calculados foram comparados para confirmação

da composição de cada amostra estava em concordância com amostra utilizada para análise de raios X por monocristal. As análises de DRXP foram realizadas na Central de Análises Multiusuário da UFG.

O difratograma coletado foi comparado com os dados de DRXP teórico calculado no programa MERCURY (MACRAE et al., 2008) a partir dos arquivos de extensão “.cif” (*Crystallographic Information File*), que contém toda a informação sobre a estrutura, coleta de dados e refinamento.

3.5 Análise da Superfície de Hirshfeld

Para ilustrar as interações intermoleculares encontradas na estrutura relatada, as superfícies de Hirshfeld foram calculadas para as estruturas **1**, **2** e **3**. A análise desta superfície também foi feita pelo gráfico de impressões digitais de distância externa (d_e) versus distância interna (d_i), significando a distância entre um átomo a superfícies externas ou internas, respectivamente (MCKINNON et al., 2004). Esta ferramenta gráfica permite uma investigação imediata sobre a estrutura supramolecular através da análise de interações intermoleculares, usando cores gráficas como a frequência de contatos para especificar as propriedades da superfície. Todos os gráficos foram realizadas através do software Crystal Explorer 2.1 (MCKINNON et al., 2004).

3.6 Procedimento computacional

O estudo das energias presentes nas interações intermoleculares das moléculas de benzotiazol nas estruturas cristalinas **1** a **4** foram realizados a partir de cálculos teóricos, com o objetivo de explicar o comportamento dessas interações, que possuem um papel fundamental para a compreensão da formação dos polimorfos e cocrystal obtidos neste estudo. Para isso, os cálculos de energia foram realizados considerando os sistemas moleculares no vácuo. Tais cálculos forneceram bons

resultados na determinação da energia molecular e das interações intramoleculares e/ou intermoleculares. Foi empregada o método no modelo teórico de sistemas moleculares, a metodologia computacional Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory*, DFT), utilizando o funcional híbrido meta-GGA (meta-generalized gradient approximation) M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2008), recomendado para aplicações que envolvem as interações não covalentes, ou seja, as interações intermoleculares e o conjunto de funções da base 6-31G (d, p). Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa Gaussian 09A (FRISCH et al., 2009).

Os arranjos moleculares contendo as principais interações intermoleculares e as moléculas isoladas, foram extraídos a partir das estruturas cristalinas usando o programa MERCURY (MACRAE et al., 2008). As energias para as moléculas agregadas e as isoladas (em que ambas as partes desordenadas A e B) foram obtidas sem otimização, pois isso alteraria significativamente a geometria das interações intermoleculares, produzindo estruturas teóricas incapazes de serem comparadas com as estruturas experimentais. As energias das interações foram estimadas subtraindo as energias correspondentes das moléculas isoladas de seus arranjos moleculares e do seu sistema molecular como um todo. Neste estudo, a energia molecular livre é calculada conforme a equação 1, na qual as energias dos monômeros 1 e 2 são subtraídas da energia total da molécula (AVARAND et al., 2018).

$$\Delta E = E_{total\ da\ molécula} - E_{monômero\ 1} - E_{monômero\ 2}(1)$$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas discussões de cada estrutura engloba-se análise de suas geometrias intramoleculares e intermoleculares. Nos parâmetros intramoleculares são abordados os comprimentos de ligação, ângulos de ligação e as conformações dos polimorfos (ângulos torsionais). Os aspectos intermoleculares de cada estrutura cristalina são analisados de modo a ressaltar as interações mais fortes, como as ligações de hidrogênio e as demais interações que influenciam no arranjo supramolecular de cada estrutura.

Com o intuito de obter a co-cristalização do benzotiazol com CX4A, foram realizados exaustivos ensaios de cristalização que resultaram em muitos cristais em anexo (Tabela F). A maioria destes cristais já eram conhecidos, reportados nas formas cristalinas de 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol e calix[4]tubo (HUANG et al., 2016; MARTINS et al., 2016). No entanto, três novos polimorfos orientacionais do 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol (**1** a **3**) com alto valor de Z' ($Z' \geq 4$) e o cocrystal com calix[4]tubo (**4**) foram isolados com êxito. As estruturas cristalinas seguem numeradas em ordem decrescente do número de moléculas de benzotiazol cristalograficamente independentes (oito em **1** até uma em **4**).

O polimorfo **1** cristalizou no grupo espacial triclinico P-1, com a presença de oito moléculas de benzotiazol cristalograficamente independentes em sua unidade assimétrica (Figura 4-2). Além disso, os polimorfos **2** e **3** apresentam com $Z' = 4$ e foram cristalizados nos grupos espaciais $P2_1/n$ e P-1 (Figura 4-7, Figura 4-11). Por último, o cocrystal **4** foi resolvido no grupo espacial $P2_1/n$ e tem apenas uma molécula de benzotiazol em sua unidade assimétrica, além de duas moléculas CX4A desprotonadas com três íons de sódio formando um calix[4]tubo, duas moléculas de água e duas moléculas de DMSO (Figura 4-15).

Os polimorfos **1** a **3** apresentaram uma conformação similar das moléculas de benzotiazol, exibindo dois anéis aromáticos coplanares com átomos de enxofre em posições opostas. O ângulo diedral S-C-C-S é próximo de 180° [$172,2(6)^\circ$ - $180,2(2)^\circ$]. Esta conformação é semelhante a encontrada na estrutura previamente descrita de 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol com $Z' = 2$ (doravante denominada com o código de referência do CCDC-Cambav01, (HUANG et al., 2016). Todos os planos calculados

pelo método dos mínimos quadrados (daqui em diante referenciado como plano médio) (l.s.) descritos neste estudo atravessam todos os átomos não hidrogenoides de cada molécula de benzotiazol.

Durante o refinamento das estruturas cristalinas todas as moléculas de benzotiazol apresentaram desordens cristalográficas em dois sítios de ocupação. As moléculas desordenadas possuem fragmentos que apresentam duas ou mais orientações. Um indicativo de estrutura desordenada são valores muito altos nos chamados parâmetros de deslocamento anisotrópico, *Uanis*. Nestas estruturas ocorrem desordem posicional, onde um átomo ocupa dois sítios de ocupação. Com a introdução de desordem no modelo aumenta consideravelmente o número de parâmetros a serem refinados.

O refinamento das moléculas de benzotiazol **1** a **4** foi realizado para dois sítios de ocupação desordenados (partes A e B), nas quais a parte A possui o sítio de maior ocupação. Dois tipos diferentes de desordem foram encontrados nos polimorfos **1** a **3** (Figura 4-1). Os refinamentos realizados para os fatores dos sítios de ocupação (s.o.f) da parte A variaram entre 50% a 86% em **1**, 54% a 88% em **2**, 66% a 90% em **3** e 50% para a única molécula em **4**. Com relação aos sítios de maior ocupação nas moléculas benzotiazol, a parte B de menor ocupação não possui mudança significativa nos empacotamentos. Portanto, as discussões sobre as interações intermoleculares que envolve a parte de menor ocupação serão abordadas posteriormente neste estudo. As moléculas de benzotiazol nas estruturas cristalinas apresentam numeradas com algarismos romanos, que também correspondem aos átomos de nitrogênio. Ressaltando que as conformações das moléculas de benzotiazol foram conservadas em todas as estruturas cristalinas, destacando-se a formação rara de polimorfos orientacionais.

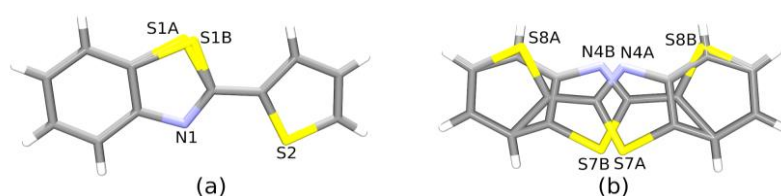


Figura 4-1 Exemplos de desordem em dois sítios (nomeados como A e B) nas moléculas de benzotiazol nas estruturas cristalinas reportadas aqui. (a) somente o átomo de enxofre foi desordenado e (b) maioria dos átomos desordenados, onde ambas as partes compartilharam seis átomos (átomos de carbono de anéis aromáticos).

As estruturas cristalinas **1 a 4** são construídas a partir de interações fracas que envolvem os sistemas π , dos tipos $\text{CH} \cdots \pi$, $\text{S} \cdots \pi$, $\pi \cdots \pi$ e os contatos dos tipos $\text{S} \cdots \text{S}$ e $\text{S} \cdots \text{N}$. Além disso, as interações intermoleculares fortes de contatos dos tipos $\text{CH} \cdots \text{N}$ e $\text{CH} \cdots \text{S}$ também são observados em todas as estruturas. É interessante ressaltar que em todos os casos foram observados os mesmos tipos de interações, embora sua distribuição e geometria tenham sido modificados.

4.1 Determinação estrutural do Polimorfo 1

Uma estrutura cristalina de 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol foi selecionada para o experimento de DRXM. A modificação da estrutura cristalina foi resolvida em grupo espacial triclinico P-1 composta por oito moléculas de benzotiazol em sua unidade assimétrica (Figura 4-2). Observou-se que os elipsoides térmicos característicos de vibrações discretas dos átomos estão posicionados nos respectivos sítios de ocupação. A Tabela 4 sumariza os parâmetros relativos à determinação estrutural do polimorfo **1** avaliados à temperatura ambiente.

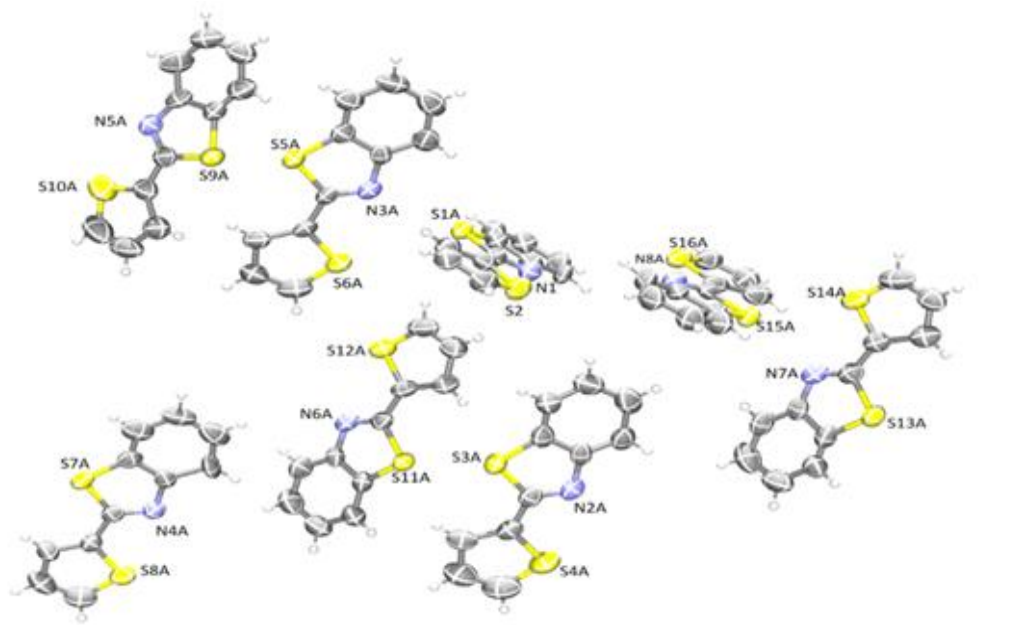


Figura 4-2 Unidade assimétrica do polimorfo 1 (parte A de maior ocupação é mostrada para todas as moléculas de benzotiazol), com os rótulos dos átomos de nitrogênio e enxofre. Átomos não hidrogenoides estão desenhados com os elipsoides a 50% de probabilidade, e átomos de hidrogênio estão desenhados como esferas de tamanho arbitrário.

Tabela 4. Dados cristalinos e estatísticos do refinamento da coleta do polimorfo 1 de benzotiazol.

Parâmetros		Polimorfo 1
Fórmula química		C ₁₁ H ₇ N ₁
Massa molecular (g mol ⁻¹)		217,30
Sistema cristalino		Triclínico
Grupo espacial		P-1
Z/Z'		16/8
Temperatura (K)		296(2)
Dimensões da cela unitária	a (Å)	13,1146(6)
	b (Å)	14,8676(7)
	c (Å)	22,4297(10)
	α (°)	87,244(2)
	β (°)	80,719(2)
	γ (°)	68,535(2)
Volume (Å ³)		4016,5(3)
ρ calculada (g cm ⁻³)		1,437
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)		4,424
Correção de absorção (multi-scan) T _{min} /T _{max}		0,464/0,702
Faixa em θ para a coleta de dados (°)		1,996/66,717
Faixa dos índices	h	-14 a 15
	k	-17 a 17
	l	-26 a 26
Reflexões coletadas		47968
Reflexões independentes		13974
Fator de Simetria (R _{int})		0,0495
Completeza para θ _{max} (%)		98,1
F(000)		1792
Dados/ restrições/ parâmetros		1557
Qualidade do ajuste em F ² (S) ^a		1,024
R Fator final [$> 2\sigma(I)$]		0,0615
Fator wR ₂ ^c R (todos os dados)		0,1935
Maior e menor picos de densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)		0,546/-0,352
Número de depósito no CCDC		1844544

A análise do empacotamento cristalino do polimorfo 1 evidenciou que existe uma organização intermolecular em cavidade hexagonal, que apresenta duas moléculas cristalograficamente independentes (I e VIII) inseridas nas cavidades e são circundadas por seis cadeias estabilizadas por interações de empilhamento do tipo $\pi \cdot \cdot \pi$. Estas cadeias (A e B) são responsáveis por construir as outras seis moléculas cristalograficamente independentes, totalizando as oito moléculas de benzotiazol em sua unidade assimétrica (Figura 4-3a). A cadeia A é constituída pelas moléculas V, VI e VII, enquanto que a cadeia B é constituída pelas moléculas II, III e IV. Outra organização intermolecular é encontrada ao longo do plano ac, apresentando as cadeias (A e B) dispostas alternadamente (Figura 4-3b). É interessante ressaltar que este empacotamento cristalino está presente em todos os polimorfos relatados neste estudo e ausente em Cambav 01 (HUANG et al., 2016).

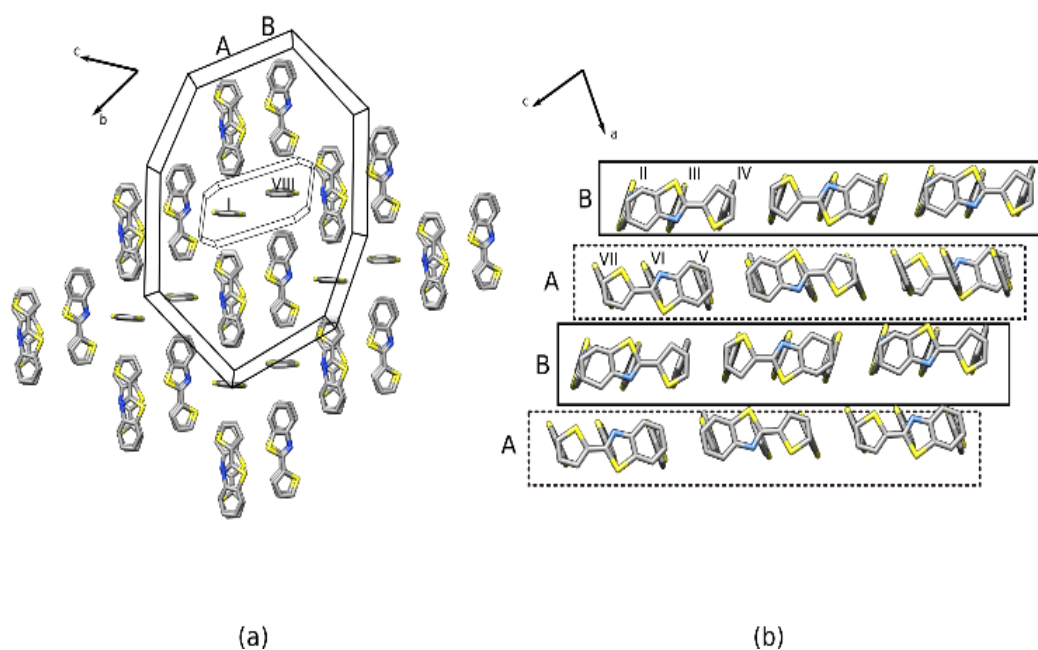


Figura 4-3 Empacotamento cristalino do polimorfo 1 constituído por cavidades hexagonais distribuídas paralelas ao plano bc, onde observa-se a formação de duas cadeias (nomeadas como A e B) e a presença de duas moléculas cristalograficamente independentes no interior da cavidade hexagonal (I e VIII). (b) As cadeias A e B foram alternadas ao longo do plano ac.

As interações intermoleculares dentro da cavidade hexagonal do empacotamento cristalino do polimorfo 1 podem ser vistas na Figura 4-4 a, para a parte A de maior ocupação. Neste empacotamento cristalino, observou-se que os contatos dos tipos CH \cdots N e S \cdots N estão entre a molécula I e a cadeia A (que envolvem as moléculas III e IV) e estão também entre a molécula VIII e parte B (que envolvem as moléculas VI e VII). Além disso, as interações do tipo CH \cdots S estão presentes entre as cadeias A e B. Entretanto, o sistema do tipo π da molécula I interage com as moléculas V, VI e VII por meio das interações do tipo CH \cdots π , bem como a nuvem eletrônica do tipo π da molécula VIII que interage com os grupos de CH das moléculas II, III e IV (Figura 4-4 b). Nota-se que as cadeias são construídas por meio dos contatos do tipo $\pi\cdots\pi$, que estão entre as moléculas paralelas, e as distâncias entre os centroides variaram entre 3,852(2) Å a 4,057(2) Å (parâmetros de geometria das principais ligações de hidrogênio apresentam na Tabela A e Tabela B). Na cadeia A, houve uma rotação da molécula V, quando comparado com todas as outras, caracterizada pelo empilhamento dos anéis (tiazólico e tiofeno) antiparalelo por interações do tipo $\pi\cdots\pi$ (Figura 4-4 b). Por outro lado, na cadeia B ocorreu o

empilhamento dos mesmos anéis aromáticos paralelamente por meio das interações do tipo $\pi \cdots \pi$ (Figura 4-4 c). Além disso, é observado a formação de cadeias por tríades centrossimétricas de moléculas cristalograficamente independentes, o distanciamento entre elas é representado pela distância entre o plano médio (l.s.) dos contatos do tipo $\text{CH} \cdots \pi$ que interagem com as moléculas de benzotiazol I (tipo de cadeia A) ou VIII (tipo de cadeia B). Os desvios quadráticos médio dos átomos descritos neste estudo foram calculados pelo plano médio (l.s) por átomos não hidrogenoides de cada molécula. Portanto, ao longo do eixo, a distância entre a molécula I e Iⁱ mede 3,457(4) Å, enquanto que a distância entre as moléculas VIII e VIII^{iv} mede 2,982(4) Å, ou seja, ocorre o deslocamento da tríade na cadeia correspondente (Figura 4-4 b, c). Por sua vez, ao longo do eixo c, as distâncias entre as moléculas VII e VIIⁱⁱ e entre II e II^v medem 3,581 (5) Å e 3,550(19) Å, respectivamente. Os desvios quadráticos médio dos átomos ajustados pelo mínimo quadrado dos planos (l.s) são 0,0236 Å, 0,0182 Å, 0,0179 Å e 0,0268 Å para as moléculas I, II, VII e VIII, respectivamente.

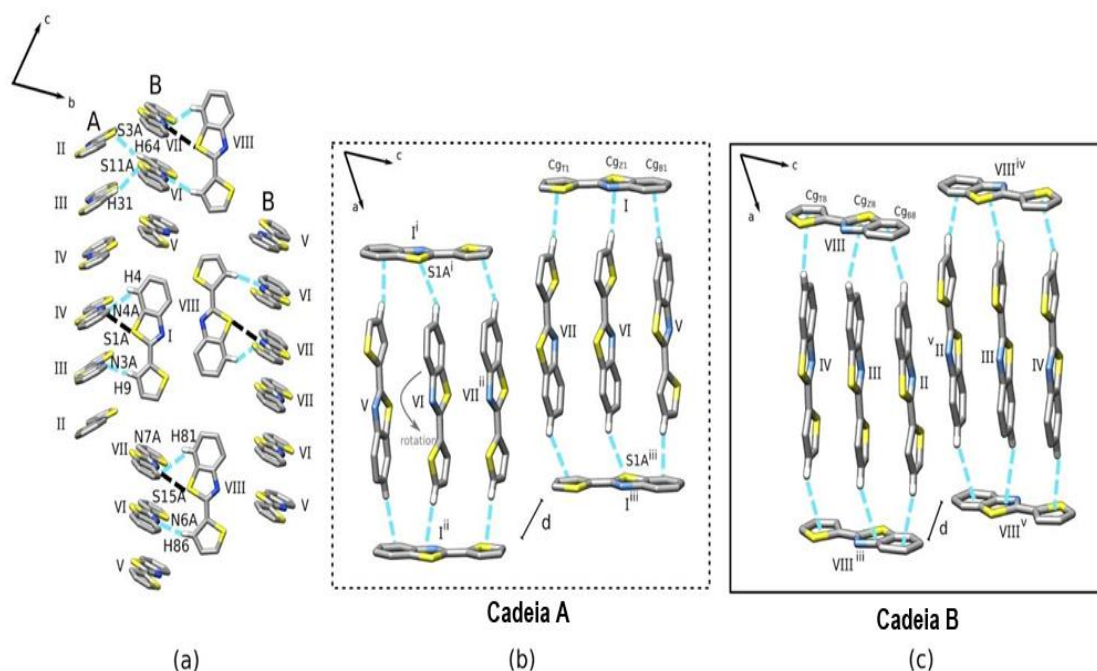


Figura 4-4. Interações intermoleculares encontradas no polimorfo 1 (a) dentro da cavidade hexagonal (apenas parte A de maior ocupação foi mostrada para todas as moléculas de benzotiazol). (b) O empilhamento do tipo $\pi \cdots \pi$ dos anéis aromáticos antiparalelos na cadeia A e (c) na cadeia B e suas interações com as moléculas I e VIII para parte A de maior ocupação. A seguir, denominam-se as linhas azuis como ligação de hidrogênio e linhas pretas como outras interações ($\text{S} \cdots \text{N}$, $\text{S} \cdots \text{S}$, $\text{S} \cdots \pi$ e $\pi \cdots \pi$). Operação de simetria i: $-x, 1-y, 1-z$; ii: $1-x, -y, 1-z$; iii: $1+x, -1+y, z$; iv: $-x, 2-y, 1-z$; v: $1-x, 1-y, 1-z$.

A parte B que apresenta menor ocupação em todas as moléculas de benzotiazol exibiu padrão similar na cavidade hexagonal e a disposição das cadeias permaneceram inalteradas em todos os polimorfos (Figura 4-5). Entretanto, a presença dos contatos do tipo S · · · S está estritamente relacionada à parte B, formando uma cadeia do tipo zigue-zague entre as moléculas III, VI, II e VII. Também é observado a formação das interações do tipo S · · · π com uma distância de 4,111(9) Å entre S10B e o centroide Cg_{T4}'. Além disso, as distâncias entre os centroides dos anéis aromáticos com empilhamento do tipo π · · · π variaram entre 3,836(2) Å a 4,354(2) Å. Esta interação combinada com outros contatos levaram a modificação das interações ao longo da tríade e/ou no interior da cavidade hexagonal.

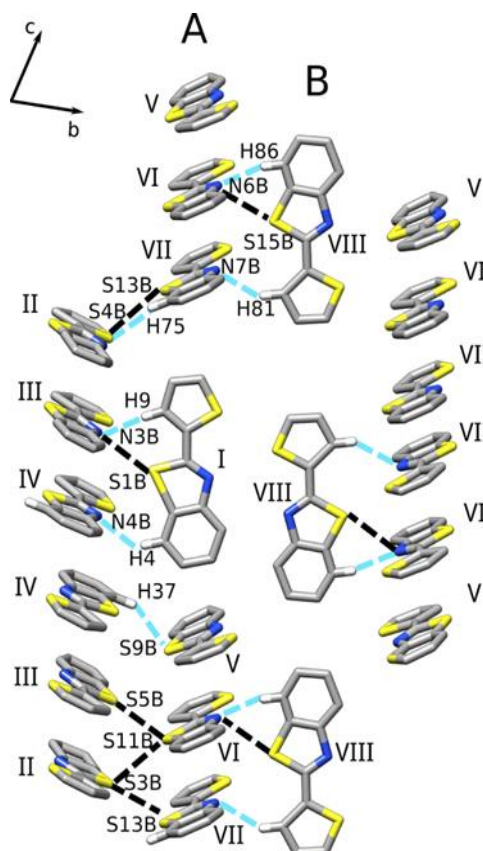


Figura 4-5 Interações intermoleculares dentro da cavidade hexagonal da parte B no polimorfo 1.

A estrutura cristalina de 2-(2-tienil) -1,3 -benzotiazol com $Z' = 2$ foi previamente relatada por HUANG et al. (2016). Foram encontradas semelhanças entre estrutura Cambav01 e polimorfos 1 a 3 (Figura 4-6a). Entretanto, no empacotamento da estrutura Cambav01 (HUANG et al., 2016) não há formação da organização em

cavidade hexagonal. Analisando os empacotamentos, foram encontradas tríades centrossimétricas nos polimorfos **1** a **3** e estão ausentes no polimorfo Cambav01 (HUANG et al., 2016), como pode ser visto na Figura 4-6b. Também foi observado que três moléculas interagiram uma com outras ao longo do eixo *c* e apresentam geometrias distintas das encontradas nas estruturas cristalinas **1-4**. Entretanto, as cadeias ainda são observadas (Figura 4-6c), apresentando moléculas alternadas I e II ao longo do eixo *a*. As interações intermoleculares encontradas em Cambav01 (HUANG et al., 2016) foram também notados em nossas estruturas de **1** a **4**, como as interações do tipo CH...S, CH... π , S... π e S...S.

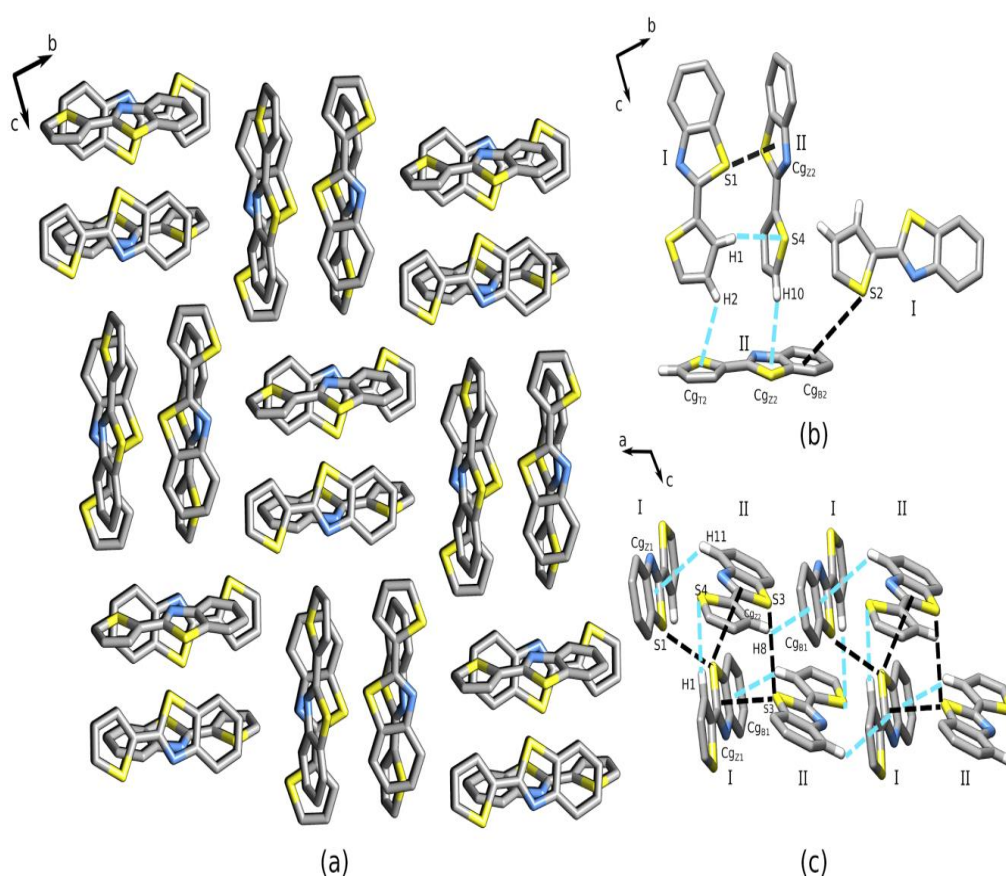


Figura 4-6 O empacotamento e as interações presentes em Cambav01 (HUANG et al., 2016). (a) Empacotamento das moléculas de benzotiazol distribuídos ao longo plano bc. (b) Interações intermoleculares entre as moléculas de benzotiazol I e II ao longo do eixo b. (c) cadeias de formadas ao longo do eixo a mostrando a disposição alternada das moléculas I e II de benzotiazol.

4.2 Determinação estrutural do Polimorfo 2

O polimorfo **2** cristalizou em um sistema monoclinico $P2_1$ composto por quatro moléculas de benzotiazol em sua unidade assimétrica (Figura 4-7). A Tabela 5 sumariza os dados cristalográficos e estatísticos das determinações estruturais das moléculas do benzotiazol que foram realizadas à temperatura ambiente.

Tabela 5. Dados cristalinos e estatísticos do refinamento e da coleta do polimorfo **2** de benzotiazol.

Parâmetros	Polimorfo 2	
Fórmula química	C ₁₁ H ₇ N ₁ S ₂	
Massa molecular (g mol ⁻¹)	217,30	
Sistema cristalino	Monoclinico	
Grupo espacial	P2 ₁ /n	
Z/Z'	16/4	
Temperatura (K)	296(2)	
Dimensões da cela unitária	a (Å)	13,0549(6)
	b (Å)	15,6867(8)
	c (Å)	20,0965(10)
	α (°)	90
	β (°)	100,315(2)
	γ (°)	90
Volume (Å ³)	4049,0(3)	
ρ calculada (g/cm ³)	1,426	
Coeficiente de absorção μ(mm ⁻¹)	4,389	
Correção de absorção (multi-scan) T _{min} /T _{max}	0,474/0,704	
Faixa em θ para a coleta de dados (°)	3,597/66,530	
Faixa dos índices	h	-12 a 15
	k	-18 a 17
	l	-23 a 23
Reflexões coletadas	30248	
Reflexões independente	6807	
Fator de Simetria (R _{int})	0,0375	
Completeza para θ _{max} (%)	95,2	
F (000)	1792	
Parâmetros refinados	745	
Qualidade do ajuste sobre F ² (S) ^a	1,525	
Índices residuais R1[> 2σ(I)]	0,1274	
Índices residuais para todos os dados	0,3465	
Maior e menor picos de densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	1,020/-0,761	
Número do depósito no CCDC	1844543	

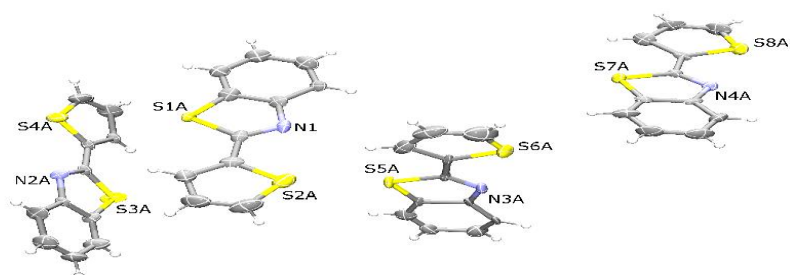


Figura 4-7 Unidade assimétrica (apenas parte A de maior ocupação é mostrada para todas as moléculas de benzotiazol) do polimorfo 2, com os rótulos dos átomos de enxofre (S) e nitrogênio (N). Os átomos não hidrogenoides estão ilustrados com os elipsoides a 50% de probabilidade, quanto aos átomos de hidrogênio estão representados por esferas brancas.

O polimorfo 2 apresentou $Z' = 4$ e seu empacotamento cristalino apresentou interações dos tipos $\text{CH} \cdots \text{N}$ e $\text{S} \cdots \pi$ que também foram observadas no empacotamento do polimorfo 1. O empacotamento cristalino do polimorfo 2 também exibe a organização molecular em cavidade hexagonal em ambas as partes. Estas cavidades hexagonais estão dispostas paralelas ao plano bc sendo constituídas por duas moléculas cristalograficamente idênticas e são circundadas por seis cadeias de três moléculas cristalograficamente independentes (Figura 4-8a). No interior das cavidades hexagonais é observado que a molécula central (III) interage apenas com três moléculas da cadeia por meio dos contatos dos tipos $\text{S} \cdots \pi$ e $\text{CH} \cdots \text{N}$ (a distância entre S5A e Cg₂₂ mede 3,451(6) Å apresentados na Tabela A), visto na Figura 4-8b.

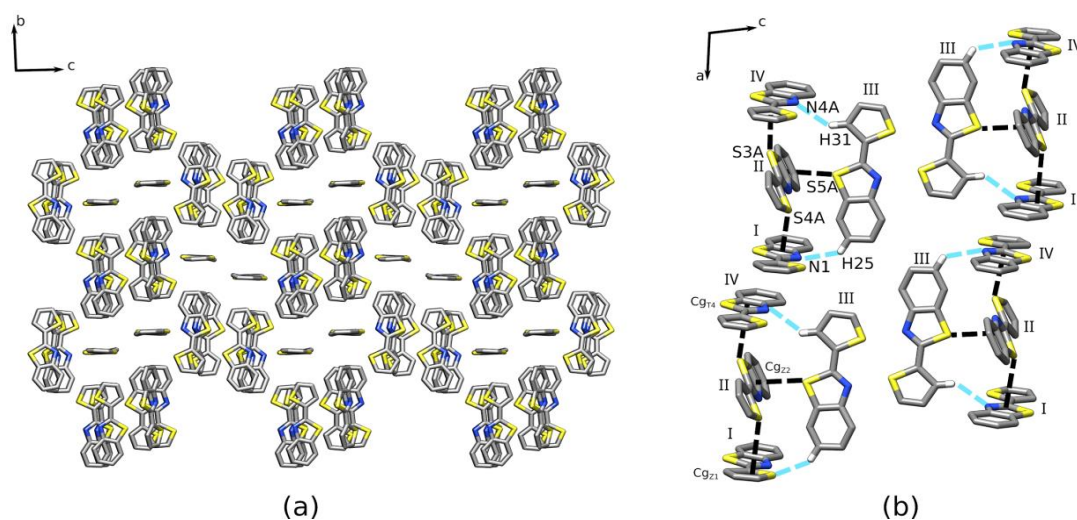


Figura 4-8 (a) Empacotamento cristalino do polimorfo 2 apresenta suas cadeias enfileiradas ao longo do eixo a. (b) Os detalhes das interações realizadas pela molécula III (apenas a parte A de maior ocupação é mostrada) no interior das cavidades hexagonais.

O crescimento das cadeias ocorre ao longo do eixo *a* envolvendo moléculas I, IV e II, nesta ordem. Quando comparado à cadeia do polimorfo **1**, observou-se que apenas os contatos do tipo $\pi \cdots \pi$ são responsáveis por construir as cadeias A e B, enquanto que as outras interações estão presentes apenas na única cadeia do polimorfo **2**, como as interações dos tipos $\text{CH} \cdots \pi$, $\text{CH} \cdots \text{S}$ e $\text{S} \cdots \pi$ (Figura 4-9a). Analisando a cadeia ao longo do eixo *c*, nota-se que esta é semelhante a cadeia B do polimorfo **1**, devido ao mesmo tipo de disposição molecular apresentado em todas as moléculas empilhadas paralelamente por interações do tipo $\pi \cdots \pi$ (b). As interações do tipo $\pi \cdots \pi$ ocorreram apenas entre as moléculas I e IV, com a distância entre os centroides variando entre 3,738(2) Å a 4,122(2) Å (apresentados na Tabela A). No entanto, a diferença entre essas cadeias pode ser vista na Figura 4-9b, devido à rotação da molécula da molécula II e a ausência de deslocamento entre as duas tríades que são relacionadas por simetria de translação em **2**. Estas tríades estão distanciadas por apenas 0,347(6) Å (distância entre os dois planos médios das moléculas III e III').

Entretanto, as tríades do polimorfo **2** apresentam menor deslocamento quando comparadas ao deslocamento das tríades do polimorfo **1**. Da mesma forma, a rotação pode ser descrita pelo ângulo entre o plano médio (l.s.) que atravessam a molécula II rotacionada e os planos das moléculas I e IV, medindo 58,75(8)° e 58,23(11)°, respectivamente. Como resultado desta rotação, algumas interações que estavam ausentes na cadeia B do polimorfo **1** e surgem na cadeia do polimorfo **2**.

Estas novas interações são dos tipos $\text{S} \cdots \pi$ e $\text{CH} \cdots \pi$ (as distâncias entre S3A e Cg_{Z1} mede 3,464(19) Å e entre S4A e Cg_{T4} mede 3,587 (3) Å (apresentados na Tabela A). De um lado do plano molecular da molécula III, somente duas moléculas (II e IV) interagem por meio dos contatos do tipo $\text{CH} \cdots \pi$, enquanto que do outro lado todas às três moléculas da cadeia estão interagindo como doadores de ligações de hidrogênio para o sistema do tipo π da molécula III. Esta organização das interações do tipo $\text{CH} \cdots \pi$ entre as moléculas centralizadas e a cadeia no polimorfo **2** foram similares à cadeia B do polimorfo **1**.

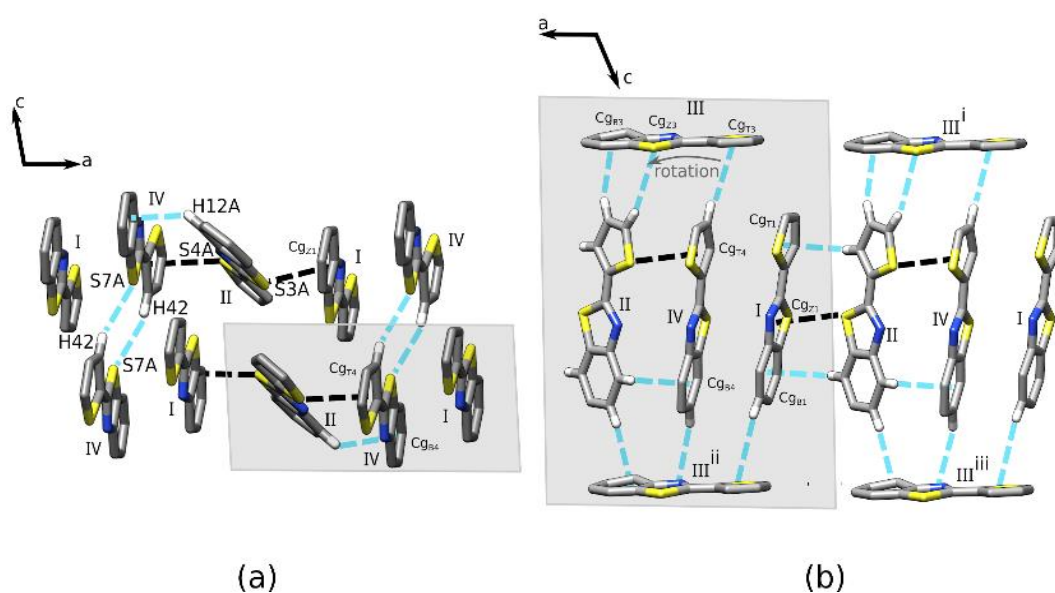


Figura 4-9 Crescimento das cadeias no polimorfo 2 mostrando (a) as interações intermoleculares conectando duas cadeias e (b) as interações das moléculas I, II e IV (tríade) com a molécula dentro da cavidade hexagonal (III). Simetria de operação i: $-1+x, y, z$; ii: $x, -1+y, z$; iii: $-1+x, -1+y, z$.

No polimorfo 2 é observado uma alteração ao longo da cadeia B, em que o número de ligações de hidrogênio não clássicas reduziu, permanecendo as interações dos tipos $\pi \cdots \pi$, $\text{CH} \cdots \pi$, $\text{S} \cdots \pi$ próximas das novas interações do tipo $\text{S} \cdots \text{S}$ (Figura 4-10). As distâncias entre os centros dos anéis aromáticos das moléculas I e IV variaram entre 3,762(2) a 4,011(2) Å. Portanto, as distâncias entre os átomos de enxofre e os centros medem 3,387(7) Å (S3B e Cg_{z1'}) e 3,38(3) Å (S4B e Cg_{z3'}).

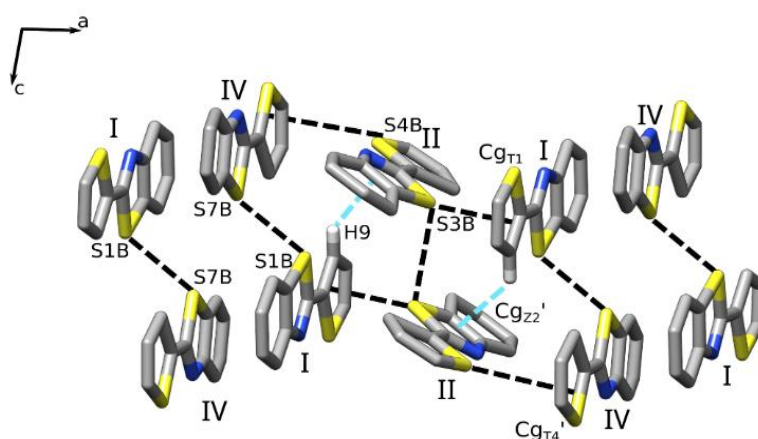


Figura 4-10 Interações intermoleculares ao longo da cadeia para a parte B de menor ocupação foi mostrada para todas as moléculas de benzotiazol no polimorfo 2.

4.3 Determinação estrutural do Polimorfo 3

O polimorfo **3** cristalizou no grupo espacial triclínico P-1 com quatro moléculas de benzotiazol em sua unidade assimétrica (Figura 4-11). A Tabela 6 sumariza a coleta dos dados cristalinos e os parâmetros estatísticos do refinamento do polimorfo **3** à temperatura ambiente.

Tabela 6. Os dados cristalinos e parâmetros do refinamento para estrutura cristalina do polimorfo 3 de benzotiazol.

		Polimorfo 3
Fórmula química		C ₁₁ H ₇ N ₁ S ₂
Massa molecular (g mol ⁻¹)		217,30
Sistema cristalino		Triclínico
Grupo espacial		P-1
Z		8
Temperatura (K)		296(2)
Dimensões da cela unitária	a (Å)	12,5339(3)
	b (Å)	13,5178(4)
	c (Å)	14,4107(4)
	α (°)	117,741(2)
	β (°)	92,687(2)
	γ (°)	106,548(2)
Volume (Å ³)		2024,60(11)
ρ calculada (g cm ⁻³)		1,426
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)		4,388
Correção absorção. (multi-scan) T _{min} /T _{max}		0,501/0,704
Faixa em θ para a coleta de dados (°)		3,545/67,180
Faixa dos índices	h	-14 a 14
	k	-15 a 16
	l	-16 a 13
Reflexões coletadas		23870
Reflexões independente		7091
Fator de Simetria (R _{int})		0,1026
Completeza até θ _{max} (%)		98,0
F (000)		896
Dados / restrições / parâmetros		796
Qualidade o ajuste em F ² (S) ^a		1,007
R1[> 2σ(I)]		0,0644
wR ₂ (todos os dados)		0,2067
Maior e menor picos de densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)		0,408/-0,210
Número de depósitos no CCDC		23870

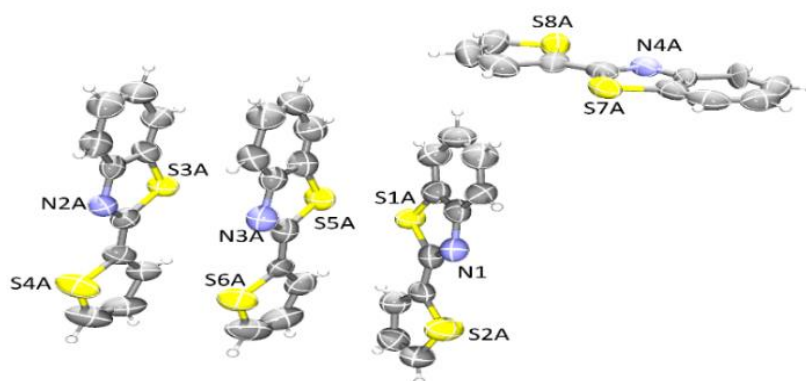


Figura 4-11 Unidade assimétrica (apenas parte A de maior ocupação é mostrada para todas as moléculas de benzotiazol) no polimorfo **3**, com os rótulos dos átomos de enxofre e nitrogênio. Os átomos não hidrogenoides estão ilustrados com os elipsoides a 50% de probabilidade, quanto aos átomos de hidrogênio estão representados por esferas brancas.

O polimorfo **3** apresentou $Z' = 4$ e observa-se que as moléculas se organizaram formando um arranjo cristalino em cavidade hexagonal, com sítios de ocupação desordenados semelhantes aos presentes nos empacotamentos descritos para os polimorfos **1** e **2**. Na cavidade hexagonal há uma cadeia composta de três moléculas cristalograficamente independentes que é circundada por seis cadeias do mesmo tipo de unidade cristalográfica (Figura 4-12a). Além disso, no polimorfo **3** as cadeias possuem duas direções de crescimento, ao longo do eixo *b* (chamada como cadeia de crescimento-*b*) e ao longo do eixo *c* (chamada como cadeia de crescimento-*c*), nas quais as moléculas I, II e III foram sobrepostas nesta ordem. No entanto, a molécula central foi posicionada diferentemente das moléculas centrais presentes nos polimorfos **1** e **2**. A molécula interna IV está posicionada perpendicular à cadeia de crescimento-*b* e paralela à cadeia de crescimento-*c* (Figura 4-12b), resultando em uma organização em que a molécula IV interage apenas com a molécula III da cadeia de crescimento-*b* por meio das ligações de hidrogênio não clássicas.

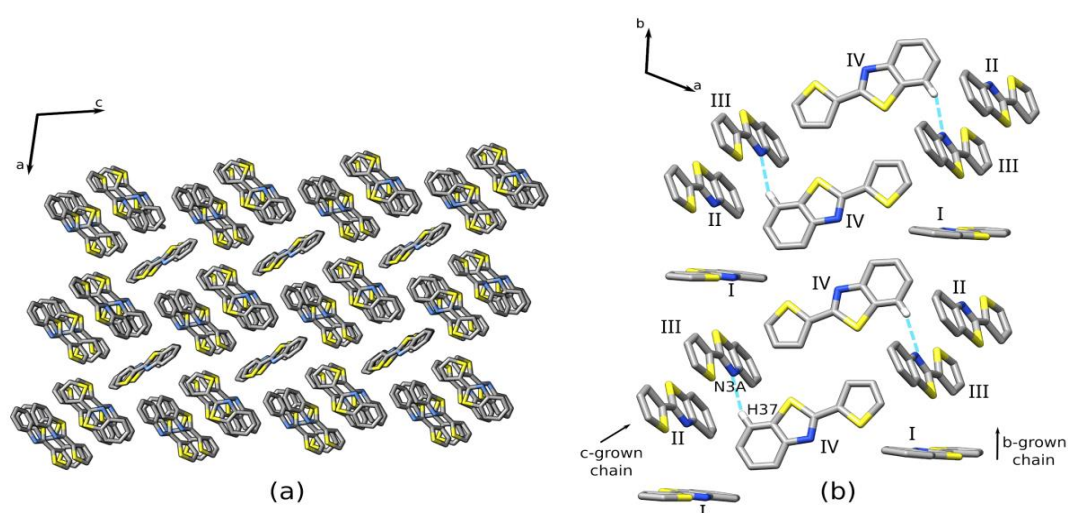


Figura 4-12 O empacotamento do polimorfo **3** mostrando (a) arranjo cristalino em cavidade hexagonal formando blocos paralelos ao plano ac e (b) as interações da molécula no interior do bloco com a cadeia do crescimento-b (apenas a parte A de maior ocupação foi mostrada para todas as moléculas de benzotiazol).

As cadeias de crescimento-*b* são estabilizadas por contatos do tipo $S \cdots \pi$ [$S5A \cdots g_{z1} = 3,664(3)$ Å apresentados na Tabela A], além disso dois contatos do tipo $CH \cdots S$ contribuíram para o emparelhamento centrossimétrico que envolve a molécula II (Figura 4-13a). Os contatos do tipo $S \cdots \pi$ são observados também ao longo da cadeia de crescimento-*c* [$S1A \cdots Cg_{z2} = 3,642(3)$ Å], além de contatos dos tipos $CH \cdots \pi$ e $\pi \cdots \pi$. Este último contato foi verificado somente entre as moléculas II e III, com as distâncias entre centroides variando entre 3,872(19) Å a 4,035(19) Å apresentados na Tabela A (Figura 4-13a).

Uma semelhança entre a cadeia A no polimorfo **1** e a cadeia de crescimento-*c* são observadas em **3**, devido à uma rotação ao longo do eixo *a* direcionando as interações entre diferentes anéis aromáticos. No entanto, todas as moléculas estão interligadas com a molécula no interior da cavidade hexagonal por meio dos contatos do tipo $CH \cdots \pi$ (Figura 4-13b). Semelhanças entre as cadeias dos polimorfos **2** e **3**, como a presença de uma rotação na molécula de benzotiazol da tríade empilhada ao longo do eixo *c* foram detectadas. A molécula I rotacionada interage com a molécula II da mesma tríade por meio das interações dos tipos $S \cdots \pi$, $CH \cdots \pi$, enquanto esta última interação mantém as moléculas I e III de diferentes tríades em contato na cadeia de crescimento-*c* (Figura 4-13b). A rotação da molécula I pode ser vista pelos ângulos entre o plano médio I.s. e as moléculas II medindo $[60,31(9)^\circ]$ e as moléculas

III medindo $[61,45(8)^\circ]$. No polimorfo **3**, a distância entre às duas tríades ao longo do eixo *c* (Figura 4-13b), como descrito para o polimorfo **1**, mede $5,698(9) \text{ \AA}$ entre o plano médio (l.s.) para duas moléculas adjacentes IV (IV e IVⁱ), um valor ainda maior que do polimorfo **1**.

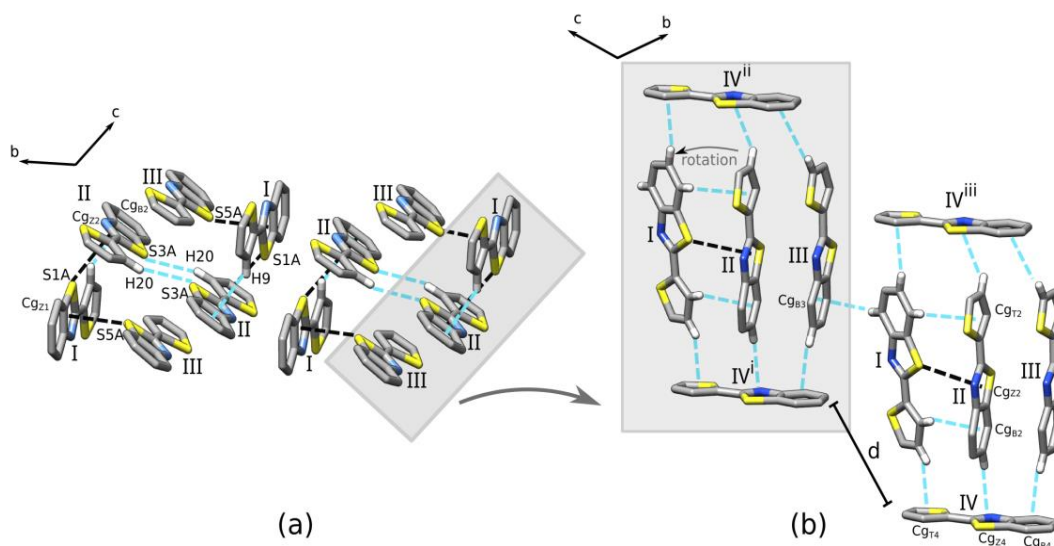


Figura 4-13 (a) Interação intermolecular para o polimorfo 3 (apenas para parte A de maior ocupação para todas as moléculas de benzotiazol), construindo as cadeias para o plano *bc*. (b) Detalhes das interações intermoleculares dentro da cadeia de crescimento-*c* e entre as tríades da molécula central. Simetria de operação i: $x, y, -1+z$; ii: $-1+x, -1+y, -2+z$; iii: $-1+x, -1+y, -1+z$.

O polimorfo **3** possui uma estrutura cristalina com características semelhantes aos polimorfos **1** e **2**. Entretanto, ela se diferencia dos polimorfos **1** e **2** devido a parte desordenada B ser rica em interações do tipo S · · · S. No polimorfo **3** as interações do tipo S · · · π estão presentes entre os átomos de enxofre S4B da molécula II e o centroide Cg_{z1}, a distância entre elas mede $3,793(19) \text{ \AA}$. Ademais, as interações do tipo CH · · · S e alguns contatos do tipo CH · · · π diminuíram quando comparado ao empacotamento da parte A, enquanto que a molécula I agora interage com molécula II ao longo do eixo *c* a distância entre os centroides dos anéis aromáticos empilhados por meio de interações do tipo $\pi \dots \pi$ das moléculas II e III, variaram entre $3,922(19) \text{ \AA}$ a $4,031(19) \text{ \AA}$ (Figura 4-14).

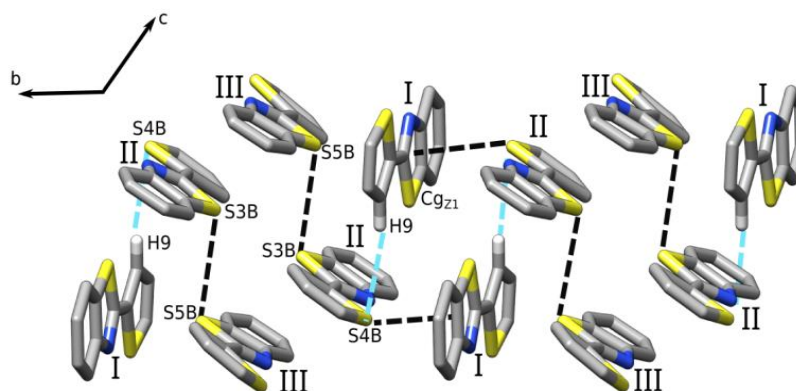


Figura 4-14 Interações da parte de menor ocupação é ilustrada para todas as moléculas de benzotiazol no polimorfo 3, mostrando o ganho de uma interação CH...S entre as moléculas I e II e a presença da interação do tipo S...S.

4.4 Determinação estrutural do Cocrystal 4

O cocrystal **4** foi resolvido no grupo espacial $P2_1/n$, e os parâmetros das determinações estruturais do cocrystal foram sumarizados na Tabela 7. Na unidade assimétrica do cocrystal estão presentes uma molécula de benzotiazol, duas moléculas de água e duas de DMSO, além de duas moléculas CX4A parcialmente desprotonadas e três íons de sódio, formando um calix[4]tubo neutro (Figura 4-15).

Tabela 7. Dados cristalinos e parâmetros do refinamento e coleta dos dados do cocrystal 4 (molécula benzotiazol com calix[4]tubo).

Parâmetros	Polimorfo 4
Fórmula química	$C_{87} H_{84} N Na_3 O_{28} S_4$
Massa molecular ($g\ mol^{-1}$)	1788,77
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
Z/Z'	4/1
Temperatura (K)	296(2)
Dimensões da cela unitária	
	$a\ (\text{Å})$
	15,4853(5)
	$b\ (\text{Å})$
	32,7646(9)
	$c\ (\text{Å})$
	16,8635(4)
	$\alpha\ (^{\circ})$
	90
	$\beta\ (^{\circ})$
	101,633(2)
	$\gamma\ (^{\circ})$
	90
Volume (Å^3)	8380,3(4)
ρ calculada ($g\ cm^{-3}$)	1,418
Coefficiente de absorção (mm^{-1})	1,903
Correção absorção. (multi-scan) T_{min}/T_{max}	0,737/0,916
Faixa em θ para a coleta de dados ($^{\circ}$)	2,697/66,511
Faixa dos índices	
	h
	-18 a 17
	K
	-29 a 38
	l
	-19 a 19
Reflexões coletadas	47875
Reflexões independente	14526
Fator de Simetria (R_{int})	0,1558
Completeza até θ_{max} (%)	98,3
$F(000)$	3736
Dados/ restrições/ parâmetros	1197
Qualidade do ajuste em $F^2(S)^a$	0,970
$R1[> 2\sigma(I)]$	0,1023
wR_2 (todos os dados)	0,3608
Maior e menor picos de densidade eletrônica residual ($e\ \text{Å}^{-3}$)	0,801/-0,606
Número de depósito no CCDC	1844545

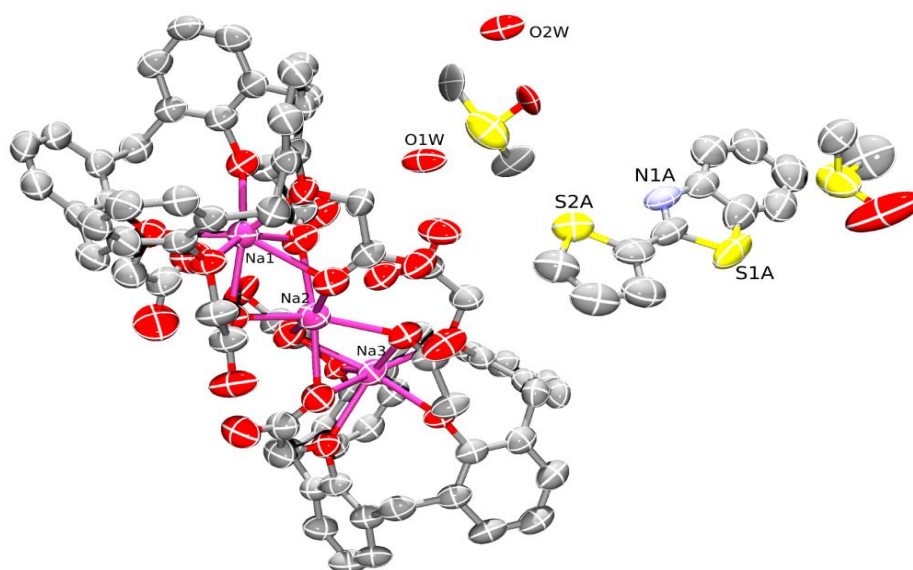


Figura 4-15 Unidade assimétrica do cocrystal **4** (parte A de maior ocupação é mostrada para a molécula de benzotiazol), com os rótulos dos átomos de sódio, oxigênio das moléculas de água e dos átomos de enxofre e nitrogênio das moléculas de benzotiazol. Átomos não hidrogenoides estão ilustrados com os elipsoides a 50% de probabilidade, enquanto os átomos de hidrogênio são omitidos.

A conformação da molécula de benzotiazol no cocrystal **4** é composta de anéis aromáticos coplanares constituída por átomos de enxofre na posição oposta, com o ângulo diedral S-C-C-S para a parte A medindo $179,05(16)^\circ$ e para a parte B medindo $177,19(15)^\circ$. Esta conformação é semelhante às conformações encontradas previamente na estrutura descrita Cambav01 (HUANG et al., 2016) e nos polimorfos **1** a **3**.

A estrutura cristalina da molécula de benzotiazol no cocrystal **4** apresentou desordem nos sítios de ocupação. O refinamento desta estrutura cristalina foi definido para as duas partes desordenadas (A e B). O refinamento do fator do sítio ocupação foi aproximadamente 50% (da parte A) da molécula de benzotiazol. Os empacotamentos cristalinos presentes nas partes serão discutidos posteriormente. As partes designadas como A e B apresentam os átomos rotulados como S1A, S2A e N1A; e S1B, S2B e N1B, respectivamente. É importante ressaltar que há poucas modificações significativas no cocrystal **4** quando comparadas as partes desordenadas (partes A e B) da molécula de benzotiazol. Portanto, somente as interações entre a molécula de benzotiazol e calix[4]tubo foram alteradas. Como, por exemplo, o S2B

que interage como receptor de ligações de hidrogênio em dois contatos, e o S1A que não apresentou estes dois contatos (Tabela A).

A co-cristalização dos calix[4]arenos com pequenas moléculas, principalmente os solventes, é bem conhecida (KENNEDY et al., 2013; KERCKHOFFS et al., 2003; HWANG et al., 2013). Entretanto, neste estudo a difícil tarefa de co-cristalizar os dois componentes (não solvente) foi alcançada. Um cocristal foi formado com uma molécula de benzotiazol e um calix[4]tubo, além de duas moléculas de DMSO e duas moléculas de água em sua unidade assimétrica. O calix[4]tubo apresenta-se com duas moléculas de CX4A parcialmente desprotonadas com três íons de sódio inclusos (Figura 4-16a). No calix[4]tubo, uma molécula de CX4A possui dois grupos carboxilatos desprotonados, enquanto que uma outra molécula CX4A tem apenas um grupo carboxilato desprotonado. Quatro hidrogênios ácidos remanescentes estão envolvidos nas ligações de hidrogênio clássicas, contendo três átomos de oxigênio dos grupos carboxilatos (O6, O20 e O24) e um átomo de oxigênio carbonílico (O2). O quinto átomo de hidrogênio ácido não ionizado é ligado à água (Figura 4-16 a). Os íons de sódio mostraram diferentes interações (Figura 4-16 b), onde o átomo de Na1 interage com sete átomos de oxigênio (O1, O4, O5, O7, O8, O10 e O11), o átomo Na2 interage com seis átomos de oxigênio (O5, O8, O11, O14, O17 e O20) e o átomo Na3 interage com oito átomos de oxigênio (O13, O14, O16, O17, O19, O20, O22 e O23). Suas geometrias podem ser descritas como bipirâmide trigonal, octaedro distorcido e antiprisma quadrado para átomos de Na1, Na2 e Na3, respectivamente. As distâncias e os ângulos das interações para os íons de sódio foram resumidos na Tabela G (em Anexo).

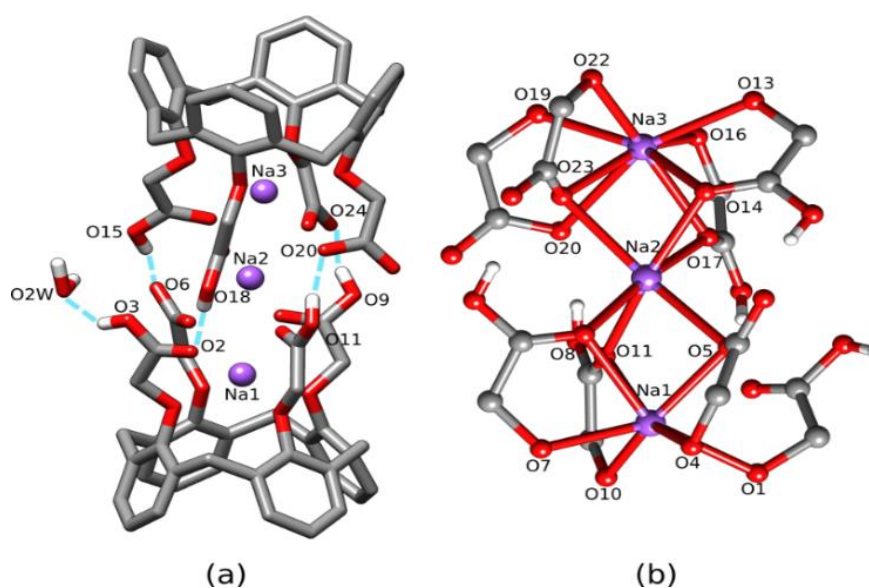


Figura 4-16 Calix[4]tubo presente em 4 mostrando (a) ligações de hidrogênio clássicas encontradas nos grupos carboximetoxi parcialmente desprotonado e (b) a vizinhança de três íons de sódio cristalograficamente independentes.

O calix[4]tubo é constituído por duas cavidades hidrofóbicas. Esta estrutura de nanotubos tem o comprimento de 17,37 Å, enquanto que o diâmetro mede 9,06 Å. O cálculo do comprimento do calix[4]tubo foi realizado usando a distância entre os centroides calculados por meio de dois átomos de hidrogênios mais externos na posição para do anel fenólico, enquanto que o raio foi calculado através da maior distância entre os átomos de hidrogênio na posição para do anel fenólico.

O calix[4]tubo já foi descrito na forma livre e na forma polimérica interagindo com íons de sódio na rede (MARTINS et al., 2016). A conformação demonstrada para o calix[4]tubo neste estudo foi semelhante ao descrito na literatura (Figura 4-17). A conformação do calixareno pode ser descrita na forma de um “cone” e os seus grupos substituintes carboximetoxi foram orientados cauda-a-cauda.

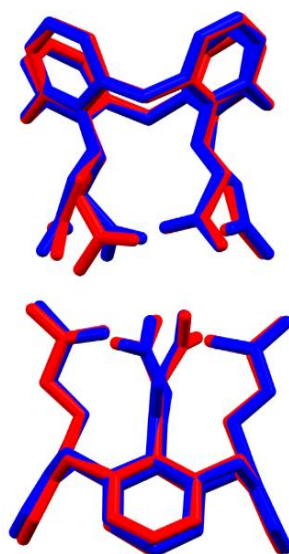


Figura 4-17 A sobreposição do calix[4]tubo descrito na forma livre (vermelhas) e reportadas na literatura (azul, CCDC referente ao código UTUMAZ, (MARTINS et al., 2016)). Íons de sódio e átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da representação estrutural.

A co-cristalização do calix[4]tubo com 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol na forma neutra foi alcançada como esperado. As interações intermoleculares presentes em **4** foram mostradas na Figura 4.18. A estrutura cristalina **4** foi construída por duas cadeias alternadas formando um empacotamento do tipo zig-zag (Figura 4-18a). Algumas cadeias são construídas com calix[4]tubo e as outras cadeias por moléculas de benzotiazol. Os calix[4]tubos conectam-se por meio contatos do tipo $\text{CH} \cdots \pi$ empacotando na disposição cabeça-a-cauda. Estes contatos envolvem os centroides Cg_2 e Cg_3 e sua geometria do tipo zigue-zague resulta na inserção parcial do anel fenólico de um calix[4]tubo dentro da cavidade anelar de outro calix[4]tubo (Figura 4-18b). A cavidade hidrofóbica apresenta interações do mesmo calix[4]tubo interagindo com as moléculas de DMSO. A inserção desta molécula de solvente ocorre devido à formação de três interações do tipo $\text{CH} \cdots \pi$, que envolvem os hidrogênios do grupo metil do DMSO e os centroides Cg_4 - Cg_6 do calix[4]tubo (Figura 4-18b).

Esta inserção de solvente já foi descrita para o metanol, DMSO e dimetilformamida (MARTINS et al., 2016). As interações do DMSO e as moléculas de água com calix[4]tubo foram mostradas na Figura 4-18b, nas quais entrecruzam as cadeias vizinhas de calix[4]tubo (por meio dos átomos O1W e O2S para a molécula

de DMSO) e conectam as subunidades de CX4A de um mesmo dímero (átomos O2W e O1S para o DMSO).

As moléculas de solventes não fazem interações intermoleculares com a molécula de benzotiazol. Por outro lado, o calix[4]tubo faz interações fortes por meio das ligações de hidrogênio não clássicas com a molécula de benzotiazol. As interações dos tipos $\text{CH} \cdots \text{N}$ e $\text{CH} \cdots \text{S}$ são observadas paralelas ao plano bc (Figura 4-18c). Da mesma forma, dois contatos do tipo $\text{CH} \cdots \pi$ (que envolvem os centroides Cg_{B1} e Cg_{T1}) e os contatos do tipo $\pi \cdots \pi$ (distância entre os centroides $\text{Cg}_{\text{Z1}} \cdots \text{Cg}_1 = 3,783(19) \text{ \AA}$) são encontradas ao longo do eixo a (Figura 4-18d), constituindo a base da co-cristalização dos dois compostos.

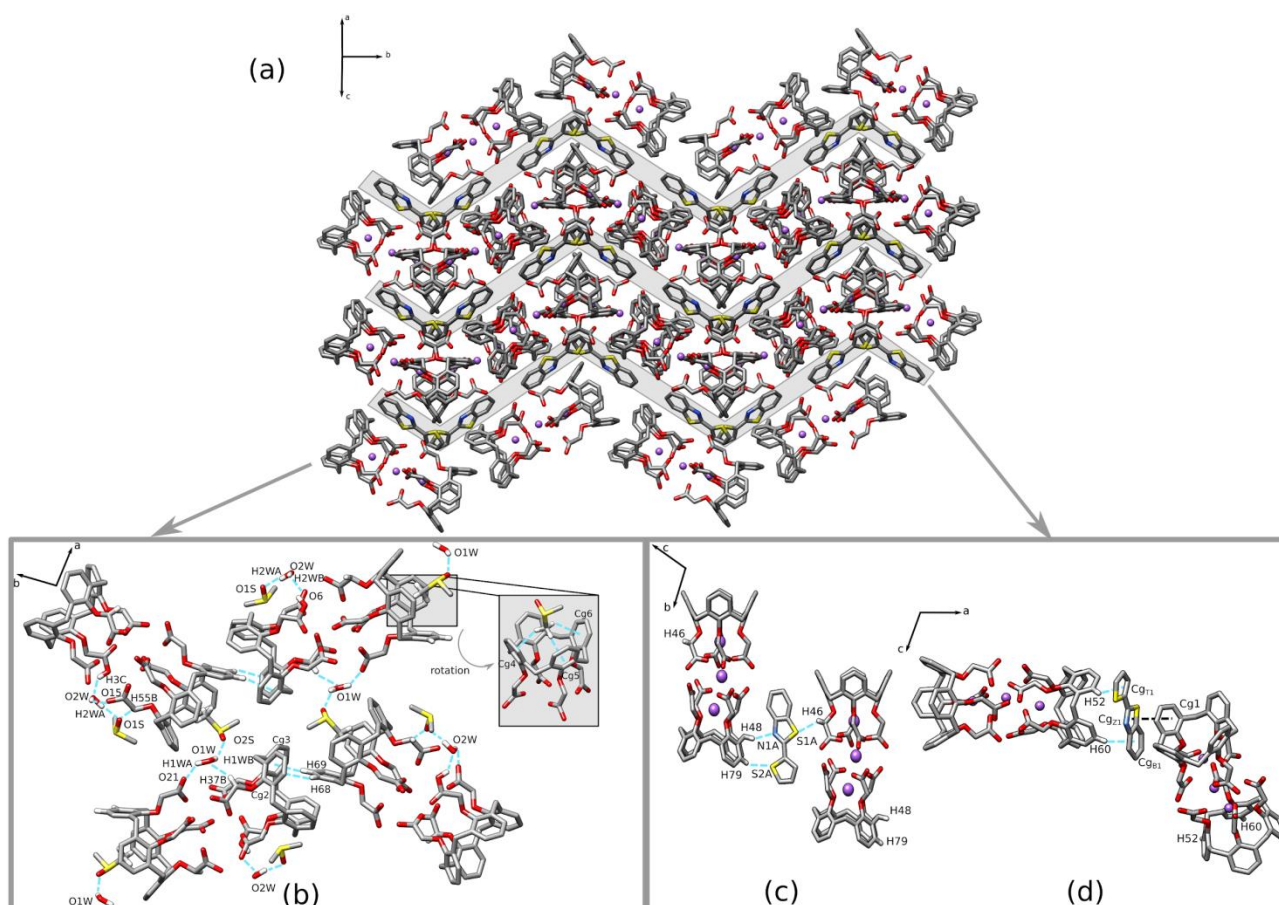


Figura 4-18 a) empacotamento do cocrystal 4 mostrando arranjo cristalino do tipo zig-zag das cadeias alternadas montadas com oito moléculas de benzotiazol ou calix[4]tubos, enquanto que as moléculas de DMSO e água estão presentes entre as cadeias. As ligações de hidrogênio envolvidas (b) entre calix[4]tubos, e entre moléculas calix[4]tubos, DMSO e água, e (c) calix[4]tubos e benzotiazol. Os átomos usados para o calcular os centroides no calix[4]tubo foram C13-C18 (Cg_1), C31-C36 (Cg_2), C40-C45 (Cg_3), C58-C63 (Cg_4), C67-C72 (Cg_5) e C76-C81 (Cg_6).

Poucas modificações são observadas no cocrystal **4** ao comparar as partes desordenadas da molécula de benzotiazol, uma vez que não interagem com as moléculas de água e DMSO. Portanto, apenas as interações entre a molécula de benzotiazol e calix[4]tubo foram alteradas, embora a principal diferença esteja nos átomos envolvidos nessas interações. Como exemplo, S2B agindo agora como receptor de ligações de hidrogênio em dois contatos e S1B não está envolvido em nenhuma das interações. Assim, a desordem da molécula de benzotiazol em **4** possui poucas modificações das ligações de hidrogênio.

Importante ressaltar que este é primeiro estudo de cocrystalização utilizando o calix[4]tubo como agente hospedeiro de moléculas não solventes para obtenção de complexo de inclusão do tipo hóspede-hospedeiro.

4.5 Caracterização estrutural por DRXP

Os difratogramas experimentais do lote de cristalização da mistura de fase das estruturas cristalinas (**2-4**/Cambav01) e cristais isolados de **1**, foram sobrepostos aos padrões calculados a partir de suas estruturas cristalinas correspondentes obtidas por monocristal. Uma vez que os cristais foram preparados usando composto 2-(2-tienil) - 1,3-benzotiazol, os sinais de DRX característicos desta mistura de fases foram observados nos difratogramas experimentais como consequência da cristalização da forma sólida usada como partida da preparação dos polimorfos e do co-cristal. Alguns cristais de **1** foram isolados como um polimorfo puro. Além disso, um difratograma experimental de raios X de baixa intensidade (PXR) desta amostra foi concordante com o simulado do polimorfo **1** (Figura 4-19). A cristalização simultânea dos polimorfos **2,3** e cocrystal **4** foi verificada através da detecção de picos de raios X de cada uma destas fases cristalinas no difratograma de raios X de pó (DRXP). Apenas a condição de cristalização descrita anteriormente produziu a mistura de fase dos cristais estruturas cristalinas (**2-4**/Cambav01). Portanto, O difratograma de Raios X de pó (PXR) experimental desta última amostra demonstra a presença de picos de Bragg simulados a partir das estruturas cristalinas **2-4**/Cambav01 (Figura 4-19). Este

fenômeno é definido como polimorfismo concomitante, no qual o isolamento de polimorfos concomitantes é uma tarefa muito difícil (Bernstein, Davey e Henck, 1999).

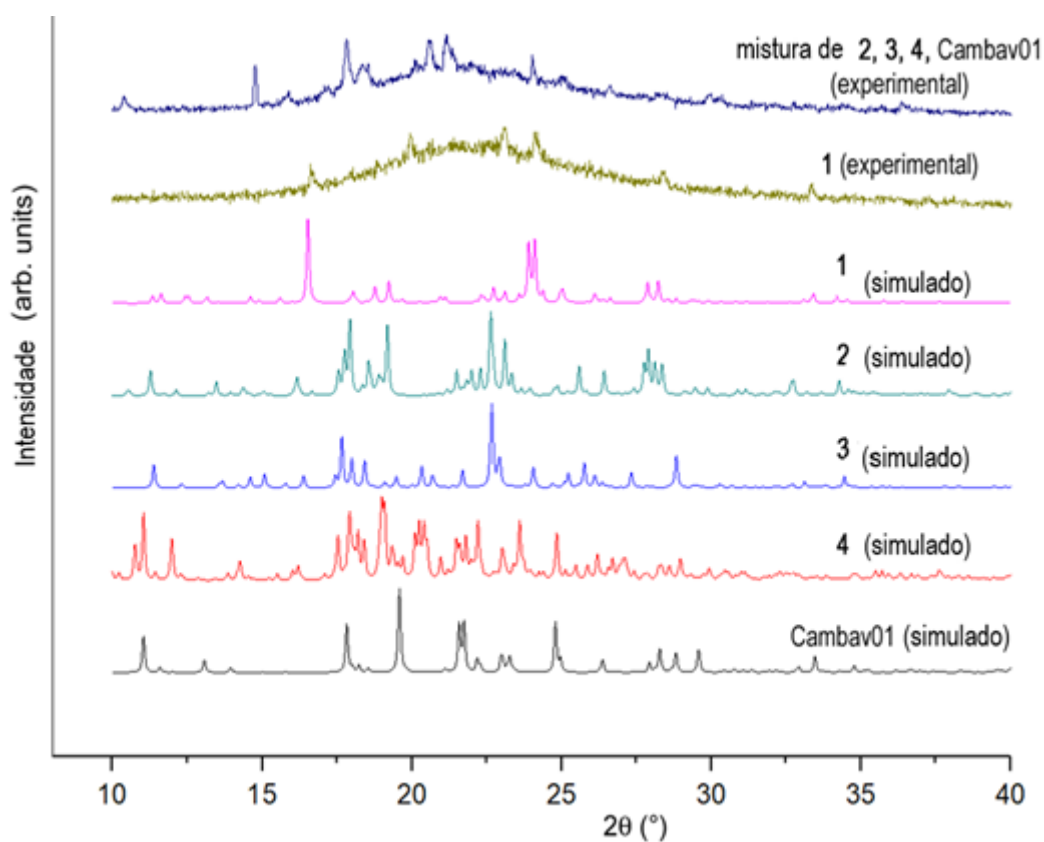


Figura 4-19 . Difratograma de Raios X de pó (DRXP) simulado de cristais do de 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol e formas experimentais de lotes de cristalização da mistura de fases (2-4/Cambav01) e cristais isolados do polimorfo 1. As análises foram obtidas usando um difratômetro da Shimadzu XRD-6000 [temperature ambiente (298 K), CuK α radiação ($\lambda=0,15418$ nm) gerado em 40 kV e 30 mA, modo de varredura contínua θ - 2θ com velocidade de varredura de 1,000°/min, grau de aquisição de 0,020°, divergências e fendas de espalhamento em 1,000°, fenda de 0,300 mm.

4.6 Análise da Superfície de Hirshfeld

O estudo das interações intermoleculares de cada polimorfo já foi discutido separadamente. Nesta parte do trabalho, faz-se uma comparação das interações intermoleculares de todas as moléculas de benzotiazol dos polimorfos. Como foi abordado na secção 3.6, o programa Crystal Explorer (MCKINNON et al, 2004) é uma ferramenta usada para descrever as interações entre os átomos para a superfície de Hirshfeld e pela projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões.

Para visualizações das regiões que participam de contatos intermoleculares foram obtidas a superfície de Hirshfeld normalizada para cada uma das moléculas de benzotiazol dos polimorfos (1-3). Esta superfície é normalizada em função do raio de Van der Waals (vdW) e como pode ser visto na ilustração as regiões de coloração vermelha são onde as interações intermoleculares apresentam maior intensidade, cujas as distâncias entre as interações são menores que o raio de Van der Waals (vdW). Já as interações menos intensas são representadas pela região de escala de branco à azul, a cor branca representa a região onde às esferas de Van der Waals (vdW) se tocam e região azul representa às distâncias maiores que o raio de Van der Waals (vdW) (MCKINNON et al., 2004).

Na Figura 4-20 a é mostrado as superfícies mapeadas de cada molécula de benzotiazol cristalograficamente independente de **1**. Como foi notado, as oito moléculas de benzotiazol de **1** mostram diferentes superfícies de Hirshfeld. A interação de menor distância, é a mais forte, ocorre envolvendo o átomo de nitrogênio do anel tiazólico das moléculas (III, IV e VI e VII). Outra região importante da superfície está relacionada com interações das moléculas I, V e VIII, porém na molécula V esta interação apresentou baixa intensidade quando comparada as outras interações. Na Figura 4-20 b é observado outros tipos de interações, em todas moléculas do polimorfo **2**, foram observadas duas regiões com interações de pequena distância (vermelho), envolvendo todos os átomos de nitrogênio dos anéis tiazólico e interações envolvendo os átomos de enxofre do anéis tiazólico e tiofeno (moléculas II e III). No outro lado, na Figura 4-20 c é mostrada a superfície de Hirshfeld das moléculas do polimorfo **3**, onde foram observadas poucas regiões de interações fortes. No entanto, os átomos de

nitrogênio e os átomos de enxofre dos anéis tiazólico são ainda comprometidos com esses tipos de interações.

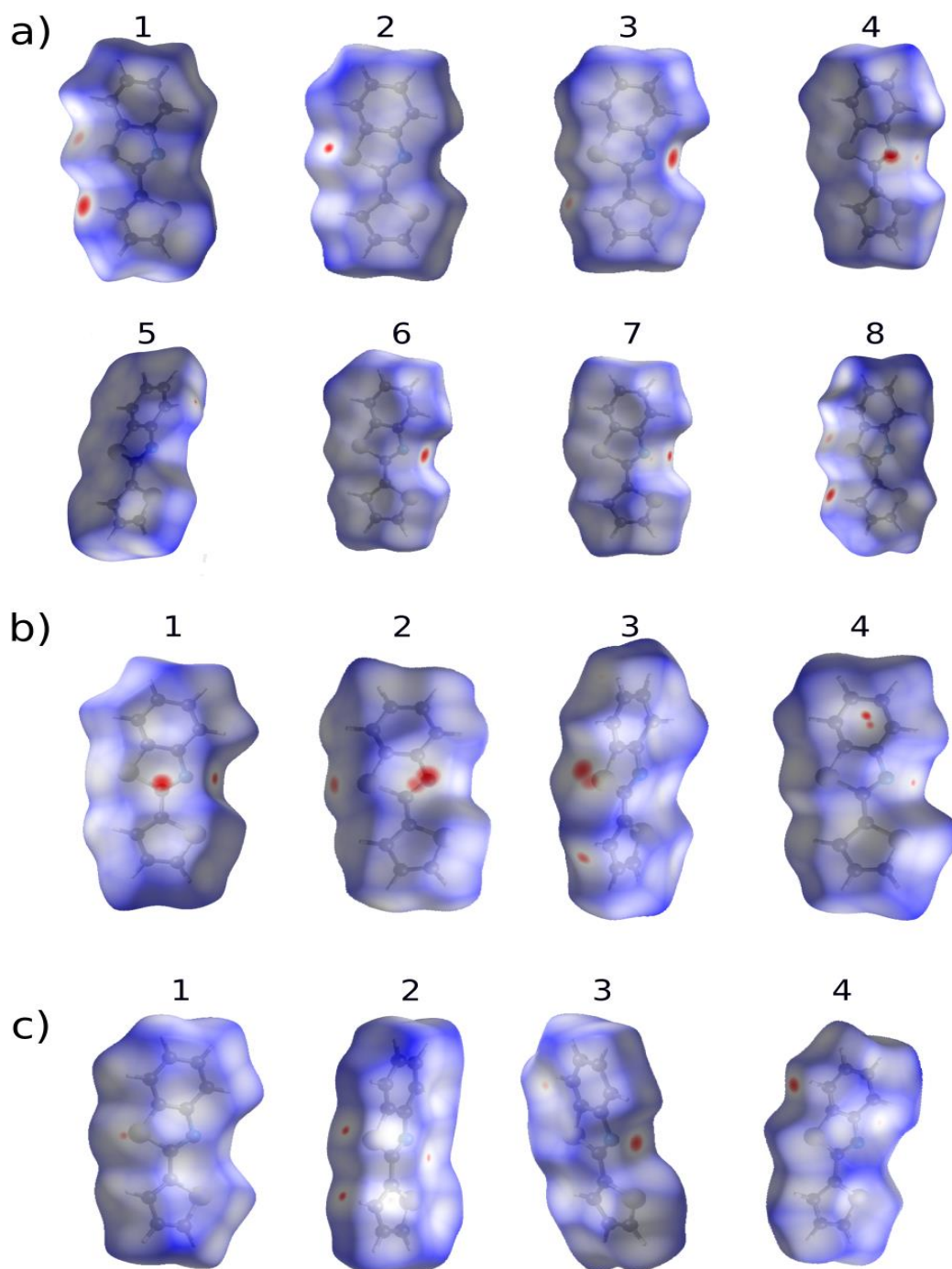


Figura 4-20 Superfície molecular de Hirshfeld apresentando os contatos intermoleculares para cada molécula benzotiazol na unidade assimétrica da estrutura (a) 1, (b) 2 e (c) 3.

Projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões é uma ferramenta do programa Crystal Explorer (MCKINNON et al, 2004) utilizada para obtenção das projeções de informações presentes na superfície de Hirshfeld em duas dimensões. Esta ferramenta é definida como a representação de uma impressão digital das interações intermoleculares de cada polimorfo. O gráfico é construído pela projeção de d_e (ordenada), distância entre a superfície e o átomo externo, contra d_i (abscissa) que é a distância entre um átomo interno e a superfície. Esta ferramenta é utilizada para ressaltar as diferenças que existem entre os polimorfos (1-3).

Os gráficos de Projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões são extremamente sensíveis ao ambiente químico da molécula e são exclusivos para uma determinada molécula, logo podem ser usados para a comparação entre polimorfos (1-3). Esses gráficos são ilustrados para cada molécula na unidade assimétrica dos polimorfos 1 (Figura 4-21a), 2 (Figura 4-21b) e 3 (Figura 4-21c). Para o polimorfo 1, as oito moléculas cristalograficamente independentes da unidade assimétrica apresentam semelhanças entre si. As moléculas I e VIII presentes na cavidade hexagonal do empacotamento do polimorfo 1, apresentam interações do tipo N...H e são observadas na forma de picos finos de cor esverdeada. Além disso, quando comparado com todas as outras, observou-se a ausência dos contatos do tipo $\pi \cdots \pi$ (C...C). Esta interação é representada pela cor verde numa região de valores intermediários de (d_e , d_i) $\sim 1,8$ Å próximo ao raio de van der Waals (vdW) do átomo de carbono. Embora, esta interação indica semelhanças entre as moléculas (II e VII, III e VI e IV e V). Estas moléculas ocupam posições semelhantes na cadeia A e B do polimorfo 1. Como é esperado, as moléculas intermediárias mostram os contatos mais intensos envolvendo a interação do tipo $\pi \cdots \pi$. Outra observação importante é a diferença mínima entre a molécula rotacionada (V) e a molécula IV da outra cadeia. A molécula rotacionada (V) apresentou valores baixos para a contribuição das interações do tipo $\pi \cdots \pi$ na análise da superfície de Hirshfeld. Além disso, a molécula IV interagiu através dos contatos dos tipos N...H (formam picos finos, cauda fina e bem alongada) e S...N (padrão de pontos difusos) na região de cor azul. Entretanto, as interações do tipo C-H... π (C...C) estão ausentes em I e VIII, e são observadas em todas as outras moléculas, devido à formação de 'asas' na parte superior esquerda ($d_i < d_e$) e na parte inferior ($d_e < d_i$), aproximadamente em (1,8 Å, 1,2 Å). As interações

do tipo S...S estão ausentes, como esperado para a parte desordenada A, apareceriam na faixa de 1,8 Å. Enquanto isso, o contato do tipo S...H contribui para uma grande percentagem (> 20%) de interações envolvendo as moléculas I, II, VI. A interação do tipo H...H indica uma parte representativa na superfície de Hirshfeld, conforme o esperado para este composto orgânico (HUANG et al., 2016).

Para o polimorfo **2**, as quatro moléculas cristalograficamente independentes da unidade assimétrica apresentam semelhanças entre si. As moléculas III dentro da cavidade hexagonal do empacotamento do polimorfo **2**, apresentam interações do tipo N...H que foram observadas na forma de picos finos de cor esverdeada. Além disso, as moléculas III interagiram com molécula I e IV através dos contatos dos tipos N...H (formam picos finos, cauda fina e bem alongada) e S...N (padrão de pontos difusos) na região de cor azul. Quando comparado com todos os outros, observou-se a ausência dos contatos do tipo $\pi\cdots\pi$ (C...C). Esta interação indica semelhanças entre as moléculas I e IV. No entanto molécula rotacionada (II) apresentou valores baixos para a contribuição das interações do tipo $\pi\cdots\pi$ na análise da superfície de Hirshfeld. As moléculas I, II, III, IV apresentam valores baixos para a contribuição das interações do tipo S...S, como é esperado para a parte desordenada A. Enquanto isso, o contato do tipo S...H contribui para uma grande percentagem (> 14%) de interações envolvendo as moléculas I, II, III, VI. A interação do tipo H...H indica uma parte representativa na superfície de Hirshfeld.

Para o polimorfo **3**, as quatro moléculas cristalograficamente independentes da unidade assimétrica apresentam semelhanças entre si. As moléculas IV dentro da cavidade hexagonal do empacotamento do polimorfo **3**, apresentam interações do tipo N...H são observadas na forma de picos de cor esverdeada. A molécula IV está posicionada perpendicular à cadeia de crescimento-b e paralela à cadeia de crescimento-c, resultando em uma organização em que a molécula IV interage apenas com a molécula III da cadeia de crescimento-b por meio interações do tipo N...H (formam picos finos e cauda alongada) e S...N (padrão de pontos difusos) na região de cor azul. Observa-se contato do tipo S...H contribui para uma grande percentagem (~20%) de interações envolvendo as moléculas I e II. A interação do tipo H...H indica uma parte representativa na superfície de Hirshfeld

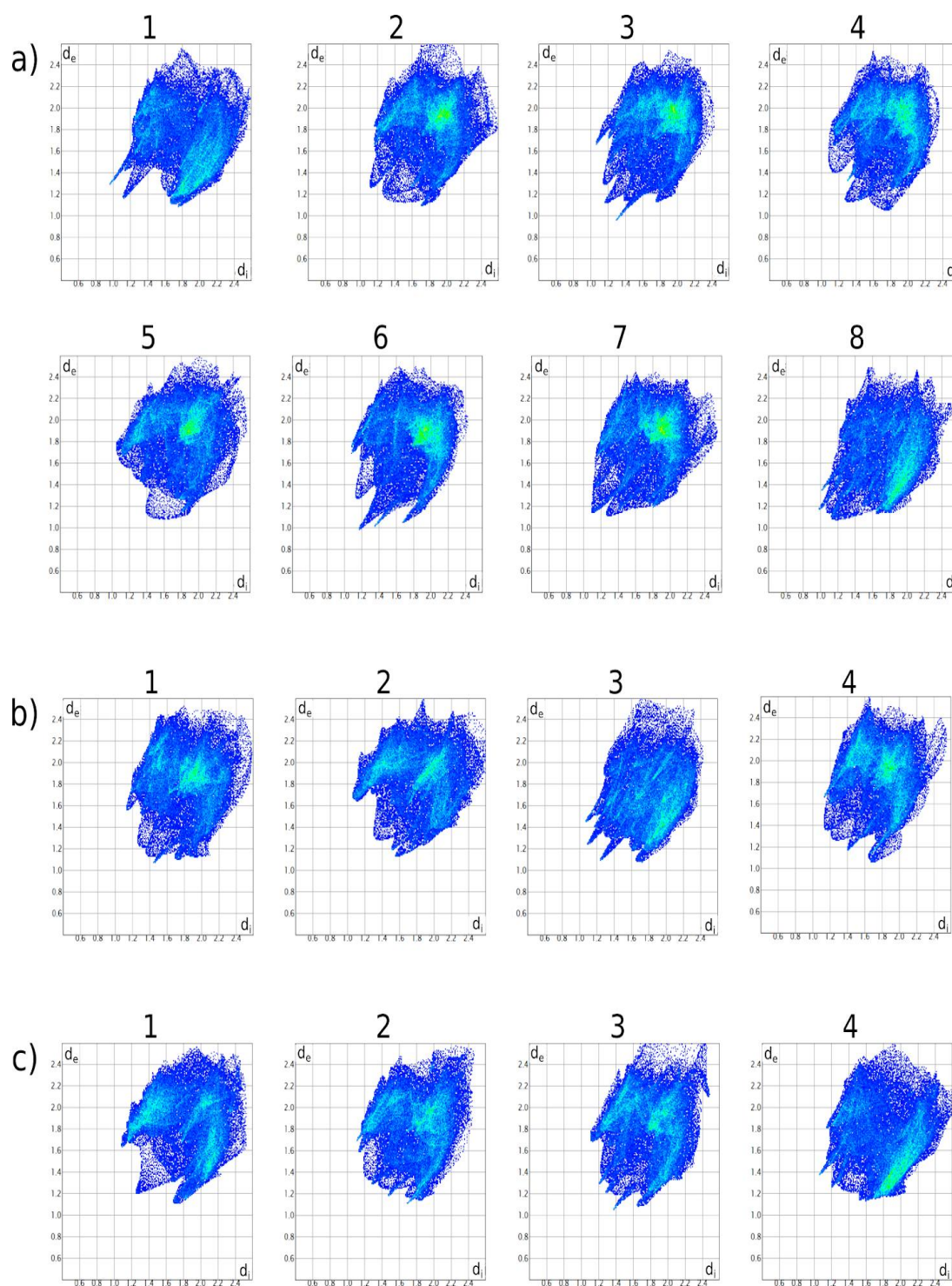


Figura 4-21 Projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões (0,4 para 2,6 Å), mostrando a interação total para cada molécula de benzotiazol na unidade assimétrica da estrutura (a) 1 (b) 2 e (c) 3. d_i e d_e são distâncias interna e externa de um ponto da superfície, respectivamente.

A projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões das moléculas de benzotiazol dos polimorfos (1-3) demonstram as regiões preferidas onde ocorre cada contato. Como se pode observar, os contatos intermoleculares que podem ser

extraídos dos gráficos para os polimorfos são: S•••H, C•••H, H•••H, N•••H, S•••S, C•••C, S•••N. Cada um destes contatos podem ser representados em porcentagem, e os valores obtidos para cada molécula de benzotiazol dos polimorfos (1-3) estão apresentados no Anexo (Tabelas H, I, J).

Neste contexto, primeiramente sobre os contatos N•••H observa-se que os mesmos se localizam nos menores limites de d_e e de $d_{i,}$ e formam uma cauda fina e bem alongada. Observa-se na projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões das moléculas que apresentam ligações de hidrogênio não clássicas não possuem cauda alongada.

As interações hidrofóbicas são destacadas por contatos entre C•••C, C•••H e H•••H que não são facilmente observados. Entretanto, através das projeções de contatos intermoleculares em duas dimensões pode se observar essas interações de uma forma geral. Os contatos C•••H se localizam em regiões próximas aos contatos S•••H. A maioria dessas interações ocorrem entre átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos com átomos de carbono do sistema anéis tiazólico e tiofeno das moléculas vizinhas que contribui para a similaridade com relação ao contato S•••H. Na projeções de contatos intermoleculares em duas dimensões o que mais é destacado é o contato entre os átomos de hidrogênio (H•••H). Em cada molécula este contato representa o maior percentual, variando de 29,6 % em I à 39,2 % para molécula VIII. Portanto, espera-se que compostos que possuem mais metilas apresentaram maior percentual de contatos H•••H. O contato do tipo H•••H auxiliaram na análise individual das moléculas dos polimorfos. Além disso, através dos contatos H•••H pode-se ter uma informação adicional da diferença dos polimorfos em termos de contatos moleculares.

As moléculas dos polimorfo 1-3 apresentou valores baixos para a contribuição das interações do tipo C•••C na análise da superfície de Hirshfeld. Este contato assume grande importância sobre umas das interações moleculares hidrofóbicas que tem sido abordada, a interação do tipo π ••• π . A principal característica dos contatos do tipo C•••C está na distribuição dos pontos da região mais concentrada do diagrama, que formam um triângulo. A formação das interações π ••• π indicam que ocorrem em moléculas de conformação rígida, isto significa, que suas distâncias não sofrem muitas variações. Portanto, estas interações possuem papel fundamental para formação dos polimorfos orientacionais 1- 3.

4.7 Energias das interações

Os empacotamentos cristalinos dos polimorfos descritos aqui foram compreendidos através das interações intermoleculares que formam cadeias. No polimorfo **1**, notou-se a presença dos contatos do tipo $\pi \cdots \pi$ entre todas às moléculas que estão paralelas em ambas as cadeias A e B, além de contatos dos tipos $\text{CH} \cdots \text{S}$ e $\text{CH} \cdots \pi$ entre estas moléculas e perpendiculares as moléculas presentes na cavidade hexagonal. A rotação da molécula na cadeia nos polimorfos **2** e **3** propiciou um novo tipo de interação, que tem papel fundamental para o entendimento da diminuição do Z' . As interações intermoleculares presentes nos polimorfos (**1** a **3**) e no cocrystal (**4**) foram sumarizados na Tabela 8 para as partes desordenadas A e B das moléculas de benzotiazol.

Tabela 8. Interações intermoleculares de moléculas de benzotiazol em cada polimorfo (1 a 3) e com calix[4]tubo (4) para partes desordenadas A e B das moléculas de benzotiazol.

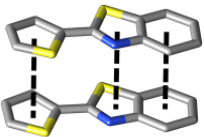
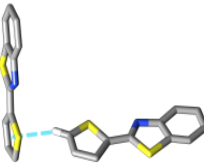
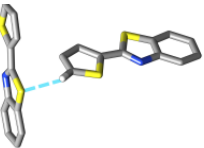
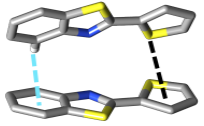
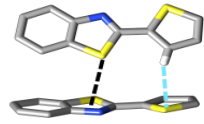
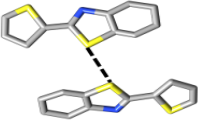
1		2		3		4
A	B	A	B	A	B	A and B
$\text{CH} \cdots \text{N}$	$\text{CH} \cdots \text{N}$	$\text{CH} \cdots \text{N}$	$\text{CH} \cdots \text{N}$	$\text{CH} \cdots \text{N}$	$\text{CH} \cdots \text{N}$	$\text{CH} \cdots \text{N}$
$\text{CH} \cdots \text{S}$	$\text{CH} \cdots \text{S}$	$\text{CH} \cdots \text{S}$	$\text{CH} \cdots \pi$	$\text{CH} \cdots \text{S}$	$\text{CH} \cdots \text{S}$	$\text{CH} \cdots \text{S}$
$\text{CH} \cdots \pi$	$\text{S} \cdots \pi$	$\text{CH} \cdots \pi$	$\text{S} \cdots \pi$	$\text{CH} \cdots \pi$	$\text{CH} \cdots \pi$	$\text{CH} \cdots \pi$
$\text{S} \cdots \text{N}$	$\text{S} \cdots \text{N}$	$\text{S} \cdots \pi$	$\text{S} \cdots \text{S}$	$\text{S} \cdots \pi$	$\text{S} \cdots \pi$	
	$\text{S} \cdots \text{S}$				$\text{S} \cdots \text{S}$	

Os polimorfos com alto valores de Z' são descritos como “relíquias fósseis” de estruturas mais estáveis. Portanto, o polimorfo **1** exhibe interações mais fracas do que polimorfos **2** e **3**. Além disso, verificou que o polimorfo anteriormente descrito com $Z' = 2$ (Cambav 01) permitiu a compreensão das forças das interações intermoleculares em todos os polimorfos do benzotiazol alvo. As diferenças de energia entre as moléculas agregadas e isoladas foram resumidas na Tabela 9 para os contatos específicos nas estruturas cristalinas **1** a **3** e Cambav01.

Para as interações do tipo $\pi \cdots \pi$, seus valores de energias indicam um papel de agente estabilizador em todas estruturas cristalinas, uma vez que três destas interações do tipo $\pi \cdots \pi$ ocorrem concomitantemente entre duas moléculas de benzotiazol paralelas, interagindo entre os anéis aromáticos (fenólico, tiazólico e

tiofeno) (HUNTER; SANDERS, 1990). Esta interação está ausente em Cambav01 (HUANG et al., 2016). Além disso, as interações entre as moléculas III e IV e entre V e VI, todas no polimorfo **1**, possuem energia diferindo em torno de 0,19 Kcal mol⁻¹, mostrando que diferentes anéis aromáticos possuem força semelhante das suas interações do tipo $\pi \cdots \pi$. Outra interação muito comum nos polimorfos é do tipo CH $\cdots\pi$, que atingiu o menor valor energético em Cambav01 (HUNTER; SANDERS, 1990). Ademais, o contato do tipo CH $\cdots\pi$ entre as moléculas simultaneamente paralelas (moléculas I e III) e entre as moléculas interagindo em orientação de T (I e IV, que envolvem os átomos H3 e H11 e CgT4, visto na Figura 4.13b) não possui diferença significativa (-0,38 Kcal mol⁻¹), demonstrando ser insignificante a geometria do empilhamento na força deste contato. Ainda com relação à rotação das moléculas de benzotiazol nos polimorfos **2** e **3**, os contatos do tipo S $\cdots\pi$ apresentam juntos com os contatos do tipo CH $\cdots\pi$ e podem estar relacionados com a diminuição do Z'. Esses valores de energias indicam que são mais estáveis que os contatos dos tipos CH \cdots S/CH $\cdots\pi$ encontrados no polimorfo **1**, ocorrendo também para os contatos dos tipos CH $\cdots\pi$, CH \cdots S e S $\cdots\pi$ em Cambav01 (HUANG et al., 2016). Novamente, os valores de energia exibiram correlação com Z', em que maior estabilidade das interações segue a diminuição de Z' (Tabela 9). Portanto, a ordem do aumento da força de interações segue inversamente a de Z'.

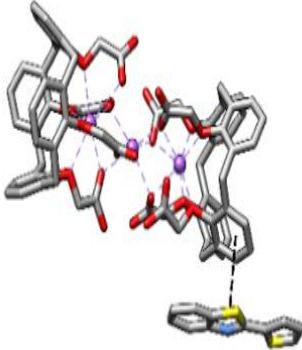
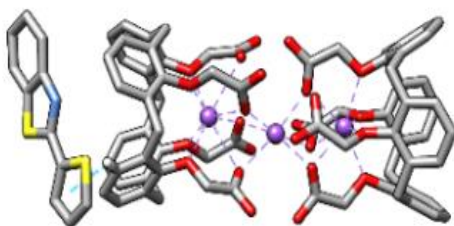
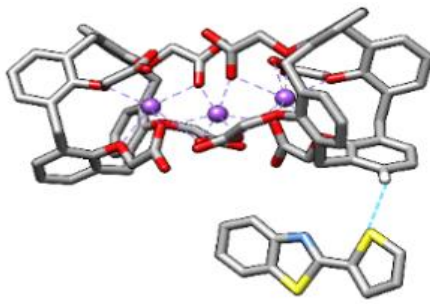
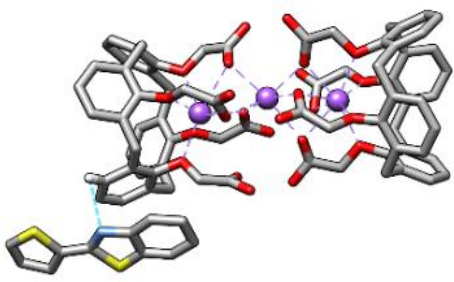
Tabela 9. Valores das energias (kcal mol^{-1}) dos cálculos pontes usando M06-2X/6-31G (d, p) para interações intermoleculares presentes nas cadeias dos polimorfos 1 a 3 e na Cambav01 (HUANG et al., 2016).

Tipo	Interações Estrutura	Polimorfos			
		1	2	3	Cambav01
$\pi \cdots \pi$		-8,97 a -8,09	-9,48	-8,16	-
$\text{CH} \cdots \pi$		-2,82 a -1,69	-2,76 a -1,13	-2,82 a -1,26	-3,01 a - 2,45
$\text{CH} \cdots \text{S}$		-2,82	-----	-	-
$\text{CH} \cdots \pi$ & $\text{S} \cdots \pi$		-	-5,71 & -4,77	-6,40	-6,21
$\text{CH} \cdots \text{S}$ & $\text{S} \cdots$ π		-	-	-	-7,15
$\text{S} \cdots \text{S}$		-2,95 a -2,38	-3,51 & -3,14	-3,89	-3,89 & - 3,58

Da mesma forma, os cálculos foram realizados para interações intermoleculares entre calix[4]tubo e molécula de benzotiazol no cocrystal **4**. Os valores de energia foram semelhantes aos calculados para os polimorfos **1** a **3**, em que uma interação do tipo $\pi \cdots \pi$ entre a molécula de benzotiazol e calix[4]tubo possuem energia de $-8,85 \text{ kcal mol}^{-1}$, enquanto a energia para uma interação do tipo $\text{CH} \cdots \text{S}$ do qual a molécula benzotiazol age como receptor do calix[4]tubo é $-6,15 \text{ kcal mol}^{-1}$. Outras interações contribuem para a co-cristalização observada em **4**, como as moléculas de benzotiazol recebendo dois contatos do tipo $\text{CH} \cdots \pi$ de diferentes calix[4]tubos ($-5,27 \text{ Kcal mol}^{-1}$) e os contatos concomitante dos tipos $\text{CH} \cdots \text{N}$ e $\text{CH} \cdots \text{S}$ ($-6,46 \text{ Kcal mol}^{-1}$), em que as moléculas de benzotiazol também são receptoras do calix[4]tubo.

Entretanto, observando a Tabela 9 e como discutido anteriormente, a principal diferença entre as partes desordenadas A e B das moléculas de benzotiazol encontram-se na presença no último contato do tipo $\text{S} \cdots \text{S}$. Estas interações ocorrem nos compostos organosulfurados relacionados (SILAGHI-DUMITRESCU; LUPAN, 2013). Os valores destas interações também estão resumidos na Tabela 10. Como notado, os contatos do tipo $\text{S} \cdots \text{S}$ assumem valores semelhantes para o contato do tipo $\text{CH} \cdots \pi$. Portanto, semelhança entre esses valores de energias explicam o alto nível de desordem encontrado em todas as estruturas cristalinas. Além disso, é possível que as interações do tipo $\text{S} \cdots \text{S}$ contribuam para a relação entre os valores de energia dos contatos e a evolução de Z' descritos anteriormente. A geometria com interações do tipo $\text{S} \cdots \text{S}$ são mais estáveis em Cambav01 (HUANG et al., 2016) com valor menor de Z' .

Tabela 10. Interações intermoleculares de moléculas de benzotiazol com calix[4]tubo (4) para as partes A e B desordenadas.

Interação(s)	Cocrystal
$\pi \cdots \pi$	 -8,85
$\text{CH} \cdots \pi$	 -5,27
$\text{CH} \cdots \text{S}$	 -6,15
$\text{CH} \cdots \text{N}$ e $\text{CH} \cdots \text{S}$	 -6,46

CONCLUSÃO

Neste estudo, relatamos três empacotamentos de polimorfos do 2-(2-tienil) - 1,3-benzotiazol com $Z' \geq 4$ e um cocrystal deste benzotiazol com calix[4]tubo. Realizamos cálculos teóricos das energias de interações intermoleculares em todas as estruturas cristalinas. Observou-se a formação rara de polimorfos orientacionais e a evolução dos valores de Z' que são compreendidos através das forças de interações intermoleculares. Os polimorfos com baixo valor de Z' apresentaram interações mais estáveis. Portanto, neste estudo temos como perspectiva o uso do calix[4]tubo como hospedeiro e outros compostos bioativos de estrutura simples como convidado, como as estruturas de benzotiazol relatadas aqui, de modo a melhorar o desempenho farmacêutico e obter novas formas sólidas de liberação controlada de fármacos. Como perspectiva, este estudo abre a possibilidade de aperfeiçoamento da solubilidade e a liberação controlada do benzotiazol estudado através da cocrystalização com calix[4]tubo, bem como de outros benzotiazóis e outras pequenas moléculas bioativas, representando portanto uma estratégia inovadora em química supramolecular de candidatos à fármacos.

REFERÊNCIAS

ABRANCHES, P.; VAREJÃO, E.; DA SILVA, C.; DE FÁTIMA, Â. et al. Complexes of fluconazole with sodium p-sulfonatocalix [n] arenes: characterization, solubility and antifungal activity. **RSC Advances**, v. 5, n. 55, p. 44317-44325, 2015.

AITIPAMULA, S.; BANERJEE, R.; BANSAL, A. K.; BIRADHA, K. et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name? **Crystal growth & design**, v. 12, n. 5, p. 2147-2152, 2012.

ALTOMARE, A.; CASCARANO, G.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A. et al. SIR92 – a program for automatic solution of crystal structures by direct methods. **Journal of Applied Crystallography**, v. 27, n. 3, p. 435-435, 1994.

AN, L. 2,3-Ethylene-bridged dihomooxalix[4]arenes: Synthesis, X-ray crystal structures and highly selective binding properties with anions. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 13, p. 10689–10696, 2018.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico Ativo**. NOTA TÉCNICA 02/2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/349757/NOTA+T%C3%89CNICA+02+2017+Registro+de+medicamentos+novos%2C+gen%C3%A9ricos+e+similares+contendo+solvatos+e+cocristais+como+insumo+farmac%C3%AAutico+ativo/0dcff85e-5ce9-4639-b312-3d36d5425237>>. Acesso em: 26 set. 2018.

ARAUJO, D. P.; MORAIS, V. S. S.; DE FÁTIMA, Â.; MODOLO, L. V. Efficient sodium bisulfite-catalyzed synthesis of benzothiazoles and their potential as ureases inhibitors. **RSC Advances**, v. 5, n. 36, p. 28814-28821, 2015.

ARAUJO, D. P. Síntese e atividades anti-ureolítica e antiproliferativa de benzimidazóis e benzotiazóis. Tese (doutorado)-Departamento de Química. Universidade Federal de Minas Gerais, p. 74-76, 2015.

ATWOOD, J. L.; NESS, T.; NICHOLS, P. J.; RASTON, C. L. Confinement of amino acids in tetra-p-sulfonated calix [4] arene bilayers. **Crystal growth & design**, v. 2, n. 3, p. 171-176, 2002.

AVARAND, S.; MORSALI, A.; HERAVI, M. M.; BEYRAMABADI, S. A. DFT study on the mechanistic, energetic and structural aspects of adsorption of Tirapazamine onto pristine and functionalized carbon nanotubes. **Química Nova**, v. 41, n. 1, p. 49-54, 2018.

BEGEL, S.; PUCHTA, R.; VAN ELDIK, R. Host-guest complexes of calix[4]tubes - prediction of ion selectivity by quantum chemical calculations VI. **Journal of Molecular Modeling**, v. 20, n. 4, p. 2200, 2014.

BERNSTEIN, J.; DAVEY, R. J.; HENCK, J.-O. Concomitant Polymorphs, **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n° 23, p.3440-3461, 1999.

BETHUNE, S. J.; HUANG, N.; JAYASANKAR, A.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. R. Understanding and predicting the effect of cocrystal components and pH on cocrystal solubility. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 9, p. 3976-3988, 2009.

BLESSING, R. H. An empirical correction for absorption anisotropy. **Acta Crystallographica Section A**, v. 51, n. 1, p. 33-38, 1995.

BRANDL, M.; WEISS, M. S.; JABS, A.; SÜHNEL, J.; HILGENFELD, R. C-H...pi interactions in proteins. **Journal of Molecular Biology**, Vol 307, n°1, p.357-377, 2001.

BROG, J.-P.; CHANEZ, C.-L.; CROCHET, A.; FROMM, K. M. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. **Rsc Advances**, v. 3, n. 38, p. 16905-16931, 2013.

BURLA, M. C.; CALIANDRO, R.; CAMALLI, M.; CARROZZINI, B. et al. SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement. **Journal of Applied Crystallography**, v. 38, n. 2, p. 381-388, 2005.

CIFRA, A.; MAZZONE, G. L.; NISTRÌ, A. RILUZOLE: What It Does to Spinal and Brainstem Neurons and How It Does It. **Neuroscientist**, v. 19, n° 2, p. 137-44, 2013.

CHAWLA, G.; BANSAL, A. K. Challenges in polymorphism of pharmaceuticals. **Crips**, v. 5, n. 1, p. 9-12, 2004.

CHILDS, S. L.; CHYALL, L. J.; DUNLAP, J. T.; SMOLENSKAYA, V. N. et al. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 41, p. 13335-13342, 2004.

CHIN, C. M.; FERREIRA, E. I. O processo de latenciação no planejamento de fármacos. **Química Nova**, v. 22, n.1, p.75-84, 1999.

CLARK, T. E.; MAKHA, M.; SOBOLEV, A. N.; DALGARNO, S. J. et al. Structural diversity of methyl-substituted inclusion complexes of Calix [5] arene. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 10, p. 2059-2065, 2007.

DALGARNO, S. J.; BASSIL, D. B.; TUCKER, S. A.; ATWOOD, J. L. Cocrystallization and encapsulation of a fluorophore with hexameric pyrogallol [4] arene nanocapsules: structural and fluorescence studies. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 42, p. 7019-7022, 2006.

DE FÁTIMA, Â.; FERNANDES, S. A.; SABINO, A. A. Calixarenes as new platforms for drug design. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 6, n. 2, p. 151-170, 2009.

DE PAULA, K. Caracterização de estado sólido de fármaco: Cloridrato de Mebendazol Monohidratado e Estradiol 17 β Valerato. 2012. 121 p. Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, SP.

DE SOUSA, S. M.; FERNANDES, S. A.; DE ALMEIDA, W. B.; GUIMARÃES, L. et al. Theoretical investigation on the molecular inclusion process of prilocaine into p-sulfonic acid calix [6] arene. **Chemical Physics Letters**, v. 646, p. 52-55, 2016.

DESIRAJU, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering a new organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v.34, p. 2311-2327, 1995.

DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: a holistic view. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 44, p. 8342-8356, 2007.

DINGS, R. P.; MILLER, M. C.; NESMELOVA, I.; ASTORGUES-XERRI, L. et al. Antitumor agent calixarene 0118 targets human galectin-1 as an allosteric inhibitor of carbohydrate binding. **Journal of medicinal chemistry**, v. 55, n. 11, p. 5121-5129, 2012.

DINIZ, L. F.; CARVALHO JR, P. S.; DE MELO, C. C.; ELLENA, J. Reducing the hygroscopicity of the anti-tuberculosis drug (S, S)-ethambutol using multicomponent crystal forms. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 5, p. 2622-2630, 2017.

FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 4, p. 837-838, 1999.

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

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry (Draft Guidance): Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals. August, 2016. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm281764.pdf>>. Acesso em 26 set. 2018.

FERNANDES, W. B.; NAPOLITANO, H. B.; PEREZ, C, N.; MARTINS, F. T.; LARIUCCI, C. Aplicações tecnológicas da metodologia cristalográfica. *Revista Processos Químicos, Goiânia*, v.4, n.7, p.19-32, 2010.

FICHTNER, I., MONK, A., HOSE, C., STEVEN, M. F.G.; BRADSHAW, T. D. The experimental antitumor agents Phortress and Doxorubicin are equiactive against human-derived breast carcinoma xenograft models. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 87, n° 1, p. 97-107, 2004.

FRISCH, M.; TRUCKS, G.; SCHLEGEL, H.; SCUSERIA, G. et al. Gaussian Inc. Wallingford, CT, 2009.

FUCKE, K.; QURESHI, N.; YUFIT, D. S.; HOWARD, J. A. et al. Hydrogen bonding is not everything: extensive polymorphism in a system with conserved hydrogen bonded synthons. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 2, p. 880-886, 2009.

GABER, T. A. Z. K.; MEHMOOD, Z.; SIRINGWANI, H. Riluzole. **Progress in Neurology and Psychiatry**, v. 20, n. 5, p. 32–33, 2016.

GHRAIRI, A. et al. Calixarene functionalization of TiO₂ nanoarrays: an effective strategy for enhancing the sensor versatility. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 6, n. 23, p. 10649–10654, 2018.

GILLI, G.; GILLI, P. The Nature of Hydrogen Bond. 1st ed. New York: IUCROxford University Press, 2009.

GLUSKER J. P.; TRUEBLOOD K. N. Crystal Structure Analysis: A Primer. New York: Oxford University Press, 2010. 276 p.

GOOD, D. J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009.

GRIESSER, U. J.; JETTI, R. K.; HADDOW, M. F.; BREHMER, T. et al. Conformational polymorphism in oxybuprocaine hydrochloride. **Crystal Growth and Design**, v. 8, n. 1, p. 44-56, 2008.

GROOM, C. R.; BRUNO, I. J.; LIGHTFOOT, M. P.; WARD, S. C. The Cambridge structural database. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 2, p. 171-179, 2016.

GULATI, S.; WAKODE, S.; KAUR, A.; ANAND, K. Synthesis, biological activity and recent Advancement of benzothiazoles: a classical review. **World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences**. v 6, n. 6, p. 1842-1869, 2017.

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.

HABGOOD, M. Analysis of enantiospecific and diastereomeric cocrystal systems by crystal structure prediction. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 10, p. 4549-4558, 2013.

HILFIKER, R.; BLATTER, F.; VON RAUMER, M. Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**, v. 1, n. 110.1002, p. 3527607889, 2006.

HUANG, Y.-T.; WANG, W.-C.; HSU, C.-P.; LU, W.-Y. et al. The ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone and l-lactide using aluminum complexes bearing

benzothiazole ligands as catalysts. **Polymer Chemistry**, v. 7, n. 26, p. 4367-4377, 2016.

HUNTER, C. A.; SANDERS, J. K. The nature of π - π interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 14, p. 5525-5534, 1990.

HWANG, D.; LEE, E.; JUNG, J. H.; LEE, S. S. et al. Formation of calix [4] arene-based supramolecular gels triggered by K^+ and Rb^+ : exemplification of a structure–property relationship. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 10, p. 4177-4180, 2013.

JONES, W.; MOTHERWELL, W. S.; TRASK, A. V. Pharmaceutical cocrystals: an emerging approach to physical property enhancement. **MRS bulletin**, v. 31, n. 11, p. 875-879, 2006.

KALCHENKO, V. Functional calixarene nanostructures. **Theoretical and Experimental Chemistry**, v. 54, n. 2, p. 74-84, 2018.

KENNEDY, P. CHOLEWA, R. D. MCINTOSH AND S. J. DALGARNO, Eliminating Disorder in a Self-Assembled Calixarene Nanotube, **CrystEngComm**, p.1520-1523, 2013.

KERCKHOFFS, J. M.; VAN LEEUWEN, F. W.; SPEK, A. L.; KOOIJMAN, H. et al. Regulatory strategies in the complexation and release of a noncovalent guest trimer by a self-assembled molecular cage. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 46, p. 5717-5722, 2003.

KHAN, K. M.; MESAİK, M. A.; ABDALLA, O. M.; RAHİM, F. et al. The immunomodulation potential of the synthetic derivatives of benzothiazoles: Implications in immune system disorders through in vitro and in silico studies. **Bioorganic chemistry**, v. 64, p. 21-28, 2016.

KLEIN, C.; DUTROW, B. Química dos Cristais de Silicatos Formadores de Rochas, 23. ed., Bookman, p. 72 2012.

KUMAR, P.; BHATIA, R.; KHANNA, R.; DALAL, A. et al. Synthesis of some benzothiazoles by developing a new protocol using urea nitrate as a catalyst and their antimicrobial activities. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 38, n. 6, p. 585-596, 2017.

LAMARTINE, R.; TSUKADA, M.; WILSON, D.; SHIRATA, A. Antimicrobial activity of calixarenes. **Comptes Rendus Chimie**, v. 5, n. 3, p. 163-169, 2002.

MACRAE, C.; BRUNO, I.; CHISHOLM, J.; EDGINGTON, P. et al. Mercury CSD 2.0- New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. **J. Appl. Crystallogr**, v. 41, p. 466-470, 2008.

MANDOLINI, L.; UNGARO, R. **Calixarenes in action**. Imperial College: London, 2000.

MARCOS, P. M.; FELIX, S. "Calixarenos. I. Obtencao e Propriedades". Quimica, 107, 31-39, 2007.

MARTINS, F. T. Aplicações Tecnológicas do Polimorfismo Farmacêutico. *Revista de Processos Químicos / SENAI*, v.4, n.8, p.9-21, 2010.

MARTINS, F. T. Química supramolecular de fármacos antirretrovirais inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa: novas formas cristalinas e alteração de propriedades de estado sólido. p. 1–282, 2010.

MARTINS, F.T.; DA SILVA, C. M.; VASCONCELOS, G. A.; VAZ, B. G. et al. Lower rim dimerization of a calixarene through the encapsulation of sodium ions. **CrystEngComm**, v. 18, n. 37, p. 6987-6991, 2016.

MARTINS, F. T.; OLIVEIRA, B. G. D. F.; SAROTTI, A. M.; DE FÁTIMA, Â. Winged-Cone Conformation in Hexa-p-tert-butylcalix[6]arene Driven by the Unusually Strong Guest Encapsulation. **ACS Omega**, v. 2, n. 8, p. 5315-5323, 2017.

MATHEW, GUPTA, B. Stability of omeprazole solutions at various ph values as determined by high-performance liquid chromatography. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 21, n. 8, p. 965–971, 1995.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. **Acta Crystallographica Section B**, n.60, p. 627-668, 2004

MOTORNAYA, A.; ALIMBAROVA, L.; SHOKOVA, E.; KOVALEV, V. Synthesis and antiherpetic activity of N-(3-amino-1-adamantyl) calix [4] arenes. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 40, n. 2, p. 68-72, 2006.

MOURER, M.; DUVAL, R. E.; FINANCE, C.; REGNOUF-DE-VAINS, J.-B. Functional organisation and gain of activity: The case of the antibacterial tetra-para-guanidinoethyl-calix[4]arene. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 11, p. 2960-2963, 2006.

NANGIA, A. Conformational polymorphism in organic crystals. **Accounts of chemical research**, v. 41, n. 5, p. 595-604, 2008.

NANJWADE, V.; MANVI, F.; ALI, M. S.; NANJWADE, B. et al. New trends in the co-crystallization of active pharmaceutical ingredients. **J Appl Pharm Sci**, v. 1, n. 8, p. 1-5, 2011.

PINHEIRO, C. B. Fragmentos de Cristalografia. Departamento de Física. Universidade Federal de Minas Gerais, V. 1, p. 1-93, 2012.

PEREIRA, A. C; MASSABNI, E. E. CASTELLANO et al., —A broad study of two new promising antimycobacterial drugs: Ag (I) and Au (I) complexes with 2-(2-thienyl) benzothiazole, *Polymhedron*, v. 38, n. 1, p. 291–296, 2012.

PELIZZARO-ROCHA, K. J.; DE JESUS, M. B.; RUELA-DE-SOUSA, R. R.; NAKAMURA, C. V. et al. Calix [6] arene bypasses human pancreatic cancer aggressiveness: Downregulation of receptor tyrosine kinases and induction of cell death by reticulum stress and autophagy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1833, n. 12, p. 2856-2865, 2013.

PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; COUGH, G. S. et al. UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of computational chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605-1612, 2004.

REIS, S. 2014. 7 f. Ciclodextrinas como Plataforma de Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Controlada de Inibidores de Urease: Uma Investigação Teórica. Monografia de TCC (Química-Bacharelado). Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, 2014.

ŘEZANKOVÁ, M.; BUDKA, J.; MIKŠÁTKO, J.; EIGNER, V. et al. Anion receptors based on intramolecularly bridged calix[4]arenes bearing ureido functions. **Tetrahedron**, v. 73, n. 6, p. 742-749, 2017.

ROCHA, W. Interações intermoleculares. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 4, p. 31-36, 2001.

RODRIGUES, M.; BAPTISTA, B.; LOPES, J. A.; SARRAGUÇA, M. C. Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 547, n. 1, p. 404-420, 2018.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; NEHM, S. J.; JAYASANKAR, A. Co crystals: design, properties and formation mechanisms. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. London. Taylor & Francis, 2007, p. 615-635.

SADABS, APEX2 and SAINT. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2009.

SHARMA, P. C.; SINHMAR, A.; SHARMA, A.; RAJAK, H. et al. Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 2, p. 240-266, 2013.

SHELDRICK, G. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A**, v. 64, n. 1, p. 112-122, 2008.

SILAGHI-DUMITRESCU, R.; LUPAN, A. Weak sulfur-sulfur interactions between chemically-identical atoms. **Central European Journal of Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 457-463, 2013.

SLIWA W.; KOZŁOWSKI, C. Calixarenes and Resorcinarenes. Wiley-VCH, 2009.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallogr. Sect. D**, v. 65, p. 148–155, 2009.

STAHLY, G. P. Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 6, p. 1007-1026, 2007.

STANTON, M. K.; BAK, A. Physicochemical Properties of Pharmaceutical Co-Crystals: A Case Study of Ten AMG 517 Co-Crystals. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 10, p. 3856-3862, 2008.

STANTON, M. K.; TUFEKCIC, S.; MORGAN, C.; BAK, A. Drug Substance and Former Structure Property Relationships in 15 Diverse Pharmaceutical Co-Crystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 3, p. 1344-1352, 2009.

STEED, J. W.; ATWOOD, J. L. Supramolecular Chemistry. 2nded. Weinheim: Wiley-VCH, p. 990, 2009.

STEED, K. M.; STEED, J. W. Packing Problems: High Z' Crystal Structures and Their Relationship to Cocrystals, Inclusion Compounds, and Polymorphism. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 8, p. 2895-2933, 2015.

SUN, C. C. Cocrystallization for successful drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 2, p. 201-213, 2013.

TAKASHIMA, Y.; HARADA, A. Functioning via host–guest interactions. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 87, n. 3, p. 313-330, 2017.

TILLEY, R. J. D. Crystals and Crystal Structures. Wiley, John, & Sons, Inc / **Wiley-Blackwell**, p. 5-17, 2006.

TAYLOR, R.; COLE, J. C.; GROOM, C. R. Molecular Interactions in Crystal Structures with Z' > 1. **Crystal Growth & Design**, v. 16, n. 5, p. 2988-3001, 2016.

VARGAS, R.; GARZA, J.; DIXON, D. A; HAY, B. P. How strong is the C^α–H...O=C hydrogen bond? **Journal of the American Chemical Society**, v.19, n°122, 4750-4755, 2000.

VINOKUR, A. I.; YAKOVENKO, A.; LIU, L.; SCHOMAKER, J. M. et al. An enantiotropic disorder–partial order solid-state transformation in a molecular solid involving a phase with Z' = 12. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 11, p. 5984-5993, 2017.

WEISSBUCH, I.; TORBEEV, V. Y.; LEISEROWITZ, L.; LAHAV, M. Solvent effect on crystal polymorphism: why addition of methanol or ethanol to aqueous solutions induces the precipitation of the least stable β form of glycine. **Angewandte Chemie**, v. 117, n. 21, p. 3290-3293, 2005.

ZAKHAROVA, L. Y.; MUSTAFINA, A. R.; VALEEVA, F. G.; IBRAGIMOVA, A. R. et al. Supramolecular catalytic systems based on calix[4]resorcinarene for nucleophilic substitution in phosphorous acid esters. **Colloid Journal**, v. 70, n. 4, p. 444-454, 2008.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008.

ZENG, L. et al. Host-Guest Interaction between Corona[*n*]arene and Bisquaternary Ammonium Derivatives for Fabricating Supra-Amphiphile. **Langmuir**, v. 33, n. 23, p. 5826–5834, 2017.

YANG, K.; XINVONG, C.; WANG, Y.; LI, W.; KADI, A. A., FUN, H-K., SUN, H.; ZHANG, Y.; LI, G. LU, H. Cobalt-Catalyzed Decarboxylative 2-Benzoylation of Oxazoles and Thiazoles with α -Oxocarboxylic Acids. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 80, n° 21, p. 11065–11072, 2015.

ANEXO

Tabela A. Distância entre o centróide e o átomo de enxofre (S · · π) ou a distância do centróide para os centróide encontrada nos polimorfos 1 a 3 para moléculas de benzotiazol na maior parte da ocupação A.

Polimorfos	$\pi \cdot \cdot \pi$ (Å)	S · · π (Å)
1	3,852(2) – 4,057(2)	3,451(6)
2	3,738(2) – 4,122(2)	3,464(19) e 3,587(3)
3	3,872(19) – 4,035(19)	3,664(3) e 3,642(3)

Tabela B. Geometria das principais ligações de hidrogênio no polimorfo 1 (em ambas suas partes desordenadas A e B-1A e 1B)

D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)
1A				
C ₄ -H ₄ ···N _{4A}	0,93	2,69	3,438(10)	138
C ₉ -H ₉ ···N _{3A}	0,93	2,42	3,344(10)	175
C ₁₃ -H ₁₃ ···C _{gB8}	0,93	3,26	3,934(4)	131
C ₂₁ -H ₂₁ ···C _{gB8}	0,93	3,41	4,015(4)	125
C ₂₅ -H ₂₅ ···C _{gZ8}	0,93	3,11	3,827(4)	135
C ₃₁ -H ₃₁ ···S _{11A}	0,93	2,88	3,793(5)	166
C ₃₂ -H ₃₂ ···C _{gZ8}	0,93	3,13	3,796(4)	130
C ₃₆ -H ₃₆ ···C _{gT8}	0,93	2,95	3,771(4)	148
C ₄₃ -H ₄₃ ···C _{gT8}	0,93	3,13	3,769(4)	127
C ₄₇ -H ₄₇ ···C _{gB1}	0,93	3,00	3,854(3)	154
C ₅₄ -H ₅₄ ···C _{gB1}	0,93	3,20	3,805(5)	125
C ₅₈ -H ₅₈ ···C _{gZ1}	0,93	3,47	4,115(4)	128
C ₆₆ -H ₆₆ ···S _{1A}	0,93	2,99	3,872(4)	158
C ₆₉ -H ₆₉ ···C _{gT1}	0,93	3,36	3,955(4)	124
C ₇₇ -H ₇₇ ···C _{gT1}	0,93	3,20	3,897(5)	133
C ₈₁ -H ₈₁ ···N _{7A}	0,93	2,71	3,519(16)	146
C ₈₆ -H ₈₆ ···N _{6A}	0,93	2,52	3,424(12)	163
1B				
C ₂ -H ₂ ···S _{10B}	0,93	2,99	3,771(8)	143
C ₄ -H ₄ ···N _{4B}	0,93	2,60	3,35(2)	138
C ₉ -H ₉ ···N _{3B}	0,93	2,37	3,30(3)	172
C ₁₃ -H ₁₃ ···C _{gT8} ¹	0,93	3,23	3,882(5)	129
C ₂₁ -H ₂₁ ···C _{gT8} ¹	0,93	3,31	3,954(4)	128
C ₂₄ -H ₂₄ ···C _{gZ8} ¹	0,93	3,30	3,969(4)	130
C ₃₃ -H ₃₃ ···C _{gZ8} ¹	0,93	3,13	3,811(5)	132
C _{37B} -H _{37B} ···S _{9B}	0,93	2,74	3,5(4)	147
C ₃₆ -H ₃₆ ···C _{gB8} ¹	0,93	3,01	3,830(4)	148
C ₄₃ -H ₄₃ ···C _{gB8} ¹	0,93	3,16	3,785(4)	127
C ₄₇ -H ₄₇ ···C _{gB1} ¹	0,93	3,00	3,854(3)	154
C ₅₄ -H ₅₄ ···C _{gB1} ¹	0,93	3,20	3,805(5)	125

C ₅₇ -H ₅₇ ...C _{gZ1} '	0,93	3,42	4,059(4)	128
C ₆₆ -H ₆₆ ...S _{1B}	0,93	3,03	3,89(2)	154
C ₆₈ -H ₆₈ ...C _{gT1} '	0,93	3,29	3,893(4)	125
C ₇₅ -H ₇₅ ...S _{4B}	0,93	2,93	3,81(2)	159
C ₇₇ -H ₇₇ ...C _{gT1} '	0,93	3,20	3,897(5)	133
C ₈₁ -H ₈₁ ...N _{7B}	0,93	2,57	3,38(2)	147
C ₈₆ -H ₈₆ ...N _{6B}	0,93	2,40	3,30(4)	165

Tabela C. Geometria das principais ligações de hidrogênio no polimorfo 2 (em ambas suas partes desordenadas A e B -2A e 2B).

D—H...A	D—H (Å)	H...A	D...A	D—H...A (°)
2A				
C ₂ -H ₂ ...C _{gB3}	0,93	3,59	4,213(6)	127
C _{12A} -H _{12A} ...C _{gB4}	0,93	2,86	3,58(3)	134
C ₁₃ -H ₁₃ ...C _{gB3}	0,93	3,04	3,819(5)	143
C ₁₅ -H ₁₅ ...C _{gB1}	0,93	2,98	3,692(7)	134
C _{20A} -H _{20A} ...C _{gT1}	0,93	2,94	3,759(6)	147
C ₂₁ -H ₂₁ ...C _{gB3}	0,93	2,82	3,605(5)	143
C ₂₂ -H ₂₂ ...C _{gZ3}	0,93	3,36	4,144(6)	143
C ₂₅ -H ₂₅ ...N _{4A}	0,93	2,68	3,37(19)	132
C ₃₁ -H ₃₁ ...N _{1A}	0,93	2,64	3,423(7)	142
C ₃₆ -H ₃₆ ...C _{gZ3}	0,93	3,18	3,937(5)	139
C ₄₂ -H ₄₂ ...S _{7A}	0,93	2,95	3,853(7)	164
C ₄₃ -H ₄₃ ...C _{gT3}	0,93	3,24	4,037(5)	145
2B				
C ₃ -H ₃ ...C _{gB3} '	0,93	3,53	4,222(6)	133
C ₉ -H ₉ ...C _{gZ2} '	0,93	3,17	3,915(6)	139
C _{12B} -H _{12B} ...C _{gB4} '	0,93	2,97	3,69(4)	135
C ₁₃ -H ₁₃ ...C _{gT3} '	0,93	3,04	3,788(5)	138
C ₁₅ -H ₁₅ ...C _{gT1} '	0,93	3,02	3,730(5)	134
C _{20B} -H _{20B} ...C _{gB1} '	0,93	3,32	3,80(3)	114
C ₂₁ -H ₂₁ ...C _{gT3} '	0,93	2,79	3,612(5)	148
C ₂₅ -H ₂₅ ...N _{4B}	0,93	2,67	338(19)	134
C ₂₆ -H ₂₆ ...N _{2B}	0,93	2,72	3,47(2)	138
C ₃₁ -H ₃₁ ...N _{1B}	0,93	2,58	3,36(3)	142
C ₃₆ -H ₃₆ ...C _{gZ3} '	0,93	2,97	3,719(5)	138
C ₄₃ -H ₄₃ ...C _{gZ3} '	0,93	3,11	3,918(5)	146
C ₄₄ -H ₄₄ ...S _{2B}	0,93	3,08	3,68(2)	124

Tabela D. Geometria das principais ligações de hidrogênio no polimorfo 3 (em ambas suas partes desordenadas A e B -3A e 3B).

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
3A				
C _{1A} -H _{1A} ...C _{qB3}	0,93	2,96	3,561(6)	123
C ₃ -H ₃ ...C _{gT4}	0,93	2,97	3,795(4)	149
C ₄ -H ₄ ...C _{gT2}	0,93	3,11	3,809(8)	134
C ₉ -H ₉ ...C _{gB2}	0,93	2,83	3,574(6)	138
C ₁₀ -H ₁₀ ...C _{gT4}	0,93	3,13	3,802(4)	132
C ₁₄ -H ₁₄ ...C _{gZ4}	0,93	3,00	3,838(4)	151
C ₂₀ -H ₂₀ ...S _{3A}	0,93	2,96	3,868(8)	166
C ₂₁ -H ₂₁ ...C _{gZ4}	0,93	3,12	3,782(5)	129
C ₂₄ -H ₂₄ ...C _{gB4}	0,93	3,41	4,044(5)	127
C ₃₃ -H ₃₃ ...C _{gB4}	0,93	3,51	4,258(6)	139
C ₃₇ -H ₃₇ ...N _{3A}	0,93	2,59	3,481(14)	160
C ₃ -H ₃ ...C _{gT4}	0,93	2,97	3,795(4)	149
3B				
C ₃ -H ₃ ...C _{gB4} '	0,93	2,96	3,804(4)	152
C ₉ -H ₉ ...S _{4B}	0,93	2,98	3,878(17)	162
C ₁₀ -H ₁₀ ...C _{gB4} '	0,93	3,09	3,809(4)	135
C ₁₄ -H ₁₄ ...C _{gZ4} '	0,93	3,18	4,002(4)	148
C ₂₂ -H ₂₂ ...C _{gZ4} '	0,93	3,86	4,395(6)	120
C ₂₄ -H ₂₄ ...C _{gT4} '	0,93	3,36	3,995(5)	128
C ₃₃ -H ₃₃ ...C _{gT4} '	0,93	3,40	4,167(6)	141
C ₃₆ -H ₃₆ ...N _{2B}	0,93	2,74	3,554(19)	146
C ₃₇ -H ₃₇ ...N _{3B}	0,93	2,48	3,37(3)	160

Tabela E. Geometria das principais ligações de hidrogênio na estrutura cristalina 4 (em ambas suas partes desordenadas A e B- 4A e 4B).

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
4				
C ₃₇ -H _{37B} ...O _{1W}	0,97	2,47	3,405(14)	162
C ₅₅ -H _{55A} ...O _{1S}	0,97	2,57	3,46(2)	159
C ₆₈ -H ₆₈ ...C _{g2}	0,93	3,29	4,060(10)	142
C ₆₉ -H ₆₉ ...C _{g3}	0,93	2,98	3,780(10)	147
O ₃ -H _{3C} ...O _{2W}	0,82	1,88	2,541(16)	137
O ₉ -H _{9C} ...O ₂₄	0,82	1,63	2,433(11)	166
O ₁₂ -H _{12C} ...O ₂₀	0,82	1,68	2,482(9)	165
O ₁₅ -H _{15C} ...O ₆	0,82	1,69	2,497(10)	167
O ₁₈ -H _{18C} ...O ₂	0,82	1,83	2,639(9)	169
O _{1W} -H _{1WA} ...O _{2S}	1,00	1,94	2,726(15)	133
O _{1W} -H _{1WB} ...O ₂₁	1,00	1,87	2,748(14)	145
O _{2W} -H _{2WA} ...O _{1S}	1,00	1,86	2,82(2)	159
O _{2W} -H _{2WB} ...O ₆	0,98	2,18	2,758(12)	116
O _{2W} -H _{2WB} ...O ₁₅	0,98	2,47	3,259(12)	137
C ₃₇ -H _{37B} ...O _{1W}	0,97	2,47	3,405(14)	162
C ₅₅ -H _{55A} ...O _{1S}	0,97	2,57	3,46(2)	159
C ₆₈ -H ₆₈ ...C _{g2}	0,93	3,29	4,060(10)	142
4A				
C ₄₆ -H _{46B} ...S _{1A}	0,97	2,89	3,447(18)	118
C ₄₈ -H _{48A} ...N _{1A}	0,97	2,65	3,54(2)	154
C ₅₂ -H ₅₂ ...C _{gT1}	0,93	3,15	3,921(11)	142
C ₆₀ -H ₆₀ ...C _{gB1}	0,93	2,87	3,757(11)	159
C ₇₉ -H ₇₉ ...S _{2A}	0,93	2,97	3,80(2)	148
C _{4S} -H _{4S1} ...C _{g4}	0,96	2,79	3,716(10)	161
C _{4S} -H _{4S2} ...C _{g6}	0,96	2,90	3,411(10)	114
C _{4S} -H _{4S3} ...C _{g5}	0,96	3,00	3,673(13)	128
4B				
C ₂₁ -H _{21A} ...S _{2B}	0,97	2,92	3,57(2)	125
C ₄₈ -H _{48A} ...N _{1B}	0,97	2,61	3,556(19)	164
C ₅₂ -H ₅₂ ...C _{Z1'}	0,93	3,04	3,885(10)	152
C ₆₀ -H ₆₀ ...S _{2B}	0,93	2,84	3,70(2)	153
C _{4S} -H _{4S4} ...C _{g4}	0,96	2,81	3,673(13)	151
C _{4S} -H _{4S5} ...C _{g6}	0,96	3,22	3,716(10)	114
C _{4S} -H _{4S6} ...C _{g5}	0,96	2,57	3,411(10)	147

Tabela F. Dados de testes de cocristalização de composto 2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol com alguns tipos de calix[n]arenos e resultados dos tipos de cristais obtidos.

Código	Compostos	Solventes	Resultado (Cristais formados)
1	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol calix[4]areno	Dimetilformamida; dimetilsulfóxido; tolueno, metanol, clorofórmio	Polimorfo 2
2	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol terc-butil-calix[4]areno	Dimetilformamida; dimetilsulfóxido; tolueno,	Polimorfo Cambav 01
3	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol tetra(carboximetoxi)calix[4]areno	Dimetilformamida; dimetilsulfóxido; metanol, clorofórmio	Polimorfo Cambav 01, CX4A
4	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol calix[6]areno	Dimetilformamida; dimetilsulfóxido; metanol, clorofórmio	Polimorfo Cambav 01
5	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol terc-butil-calix[6]areno	Dimetilformamida; dimetilsulfóxido; tolueno,	Polimorfo 1, 3
6	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol tetra(carboximetoxi)calix[6]areno	Dimetilformamida; dimetilsulfóxido; tolueno	Polimorfo 2, 3
7	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol	Dimetilformamida; dimetilsulfóxido; tolueno	Polimorfo 1
8	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol calix[8]areno	Metanol, clorofórmio	Polimorfo 2
9	2-(2-tienil) -1,3-benzotiazol tetra(carboximetoxi)calix[4]areno	Diclorometano; metanol; tolueno	CX4A

Tabela G. Comprimento de ligação (Å) e ângulos (°) para os íons de sódio no calix[4]tubo.

Comprimento de ligação (Å)		Comprimento de ligação (Å)	
Na ₁ -O ₁	2,445(7)	Na ₂ -O ₁₇	2,533(8)
Na ₁ -O ₄	2,328(6)	Na ₂ -O ₂₃	2,429(7)
Na ₁ -O ₅	2,388(7)	Na ₃ -O ₁₃	2,463(7)
Na ₁ -O ₇	2,369(7)	Na ₃ -O ₁₄	2,698(7)
Na ₁ -O ₈	2,706(7)	Na ₃ -O ₁₆	2,399(6)
Na ₁ -O ₁₀	2,399(6)	Na ₃ -O ₁₇	2,444(7)
Na ₁ -O ₁₁	2,312(7)	Na ₃ -O ₁₉	2,480(6)
Na ₂ -O ₅	2,456(7)	Na ₃ -O ₂₀	2,924(7)
Na ₂ -O ₈	2,393(8)	Na ₃ -O ₂₂	2,409(6)
Na ₂ -O ₁₁	2,296(7))	Na ₃ -O ₂₃	2,359(7)
Na ₂ -O ₁₄	2,363(8)		
Ângulos		Ângulos (°)	
O ₁ -Na ₁ -O ₄	82,6(2)	O ₁₁ -Na ₂ -O ₂₃	109,1(3)
O ₁ -Na ₁ -O ₅	82,5(2)	O ₁₄ -Na ₂ -O ₁₇	75,7(2)
O ₁ -Na ₁ -O ₇	139,3(2)	O ₁₄ -Na ₂ -O ₂₃	74,0(2)
O ₁ -Na ₁ -O ₈	150,7(3)	O ₁₇ -Na ₂ -O ₂₃	92,7(2)
O ₁ -Na ₁ -O ₁₀	81,8(2)	O ₁₃ -Na ₃ -O ₁₄	61,9(2)
O ₁ -Na ₁ -O ₁₁	115,3(3)	O ₁₃ -Na ₃ -O ₁₆	80,7(2)
O ₄ -Na ₁ -O ₅	69,9(2)	O ₁₃ -Na ₃ -O ₁₇	88,0(2)
O ₄ -Na ₁ -O ₇	85,1(2)	O ₁₃ -Na ₃ -O ₁₉	136,4(2)
O ₄ -Na ₁ -O ₈	82,9(2)	O ₁₃ -Na ₃ -O ₂₀	152,9(2)
O ₄ -Na ₁ -O ₁₀	137,0(2)	O ₁₃ -Na ₃ -O ₂₂	84,3(2)
O ₄ -Na ₁ -O ₁₁	151,7(3)	O ₁₃ -Na ₃ -O ₂₃	126,3(2)
O ₅ -Na ₁ -O ₇	128,6(3)	O ₁₄ -Na ₃ -O ₁₆	124,3(2)
O ₅ -Na ₁ -O ₈	68,7(2)	O ₁₄ -Na ₃ -O ₁₇	71,3(2)
O ₅ -Na ₁ -O ₁₀	145,9(3)	O ₁₄ -Na ₃ -O ₁₉	151,3(3)
O ₅ -Na ₁ -O ₁₁	90,0(2)	O ₁₄ -Na ₃ -O ₂₀	117,1(2)
O ₇ -Na ₁ -O ₈	64,0(2)	O ₁₄ -Na ₃ -O ₂₂	83,0(2)
O ₇ -Na ₁ -O ₁₀	81,3(2)	O ₁₄ -Na ₃ -O ₂₃	69,2(2)
O ₇ -Na ₁ -O ₁₁	92,9(3)	O ₁₆ -Na ₃ -O ₁₇	67,5(2)
O ₈ -Na ₁ -O ₁₀	125,3(3)	O ₁₆ -Na ₃ -O ₁₉	83,9(2)
O ₈ -Na ₁ -O ₁₁	71,1(2)	O ₁₆ -Na ₃ -O ₂₀	79,1(2)
O ₁₀ -Na ₁ -O ₁₁	70,0(2)	O ₁₆ -Na ₃ -O ₂₂	135,1(2)
O ₅ -Na ₂ -O ₈	73,1(2)	O ₁₆ -Na ₃ -O ₂₃	149,5(3)
O ₅ -Na ₂ -O ₁₁	88,7(2)	O ₁₇ -Na ₃ -O ₁₉	122,7(2)
O ₅ -Na ₂ -O ₁₄	93,0(3)	O ₁₇ -Na ₃ -O ₂₀	67,6(2)
O ₅ -Na ₂ -O ₁₇	105,2(3)	O ₁₇ -Na ₃ -O ₂₂	153,8(2)
O ₅ -Na ₂ -O ₂₃	154,7(3)	O ₁₇ -Na ₃ -O ₂₃	96,7(2)
O ₈ -Na ₂ -O ₁₁	77,4(3)	O ₁₉ -Na ₃ -O ₂₀	58,6(19)
O ₈ -Na ₂ -O ₁₄	116,3(3)	O ₁₉ -Na ₃ -O ₂₂	78,5(2)
O ₈ -Na ₂ -O ₁₇	167,8(3)	O ₁₉ -Na ₃ -O ₂₃	83,6(2)
O ₈ -Na ₂ -O ₂₃	93,0(3)	O ₂₀ -Na ₃ -O ₂₂	122,8(2)
O ₁₁ -Na ₂ -O ₁₄	166,1(3)	O ₂₀ -Na ₃ -O ₂₃	70,7(2)
O ₁₁ -Na ₂ -O ₁₇	90,6(3)	O ₂₂ -Na ₃ -O ₂₃	68,6(2)

Tabela H. Percentual (%) de cada interação intermolecular obtido na análise de superfície de Hirshfeld na estrutura 1 para cada molécula na unidade assimétrica.

Interações	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)	7 (%)	8 (%)
S ···H	23,1	20,6	19,0	19,7	19,5	20,3	16,8	18,3
C ···H	28,2	23,2	21,3	21,6	27,7	19,1	23,0	24,9
H ···H	29,6	32,5	30,3	33,9	29,5	31,6	34,9	39,2
N ···H	15,1	4,6	5,5	2,4	6,6	5,1	3,6	13,5
S ···S	1,1	2,0	3,7	2,0	2,2	2,6	2,2	1,4
C ···C	0,0	8,4	9,9	7,6	5,4	9,4	8,1	0,0
S ···N	2,4	0,3	1,3	2,6	0,4	1,8	1,7	2,5

Tabela I. Percentual (%) de cada interação intermolecular obtido da análise superfície da Hirshfeld na estrutura 2 para cada molécula na unidade assimétrica.

Interações	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
S ···H	15,8	14,6	16,4	24,1
C ···H	28,4	40,7	23,1	25,7
H ···H	30,2	23,6	40,6	26,7
N ···H	7,6	4,0	13,9	6,7
S ···S	3,0	4,0	1,4	2,2
C ···C	4,6	0,4	0,0	4,9
S ···N	0,8	1,9	2,5	0,2

Tabela J. Percentual (%) de cada interação intermolecular obtido na análise de Superfície da Hirshfeld na estrutura 3 para cada molécula na unidade assimétrica.

Interações	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4
S ···H	20,3	19,7	17,1	26,1
C ···H	37,0	28,0	31,2	26,1
H ···H	23,3	28,5	29,5	31,0
N ···H	6,2	5,7	6,4	15,3
S ···S	1,3	2,4	2,1	0,1
C ···C	0,6	4,4	4,5	0,0
S ···N	2,1	1,7	0,9	1,4