

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - UFJF**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS - ICE**

**PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DOUTORADO EM QUÍMICA**

Márcia Cristina de Souza

**Análise Estrutural de Complexos de Zn com Inibidores da  
Enzima Carboxipeptidase - ECA**

Juiz de Fora

2015

Márcia Cristina de Souza

# Análise Estrutural de Complexos de Zn com Inibidores da Enzima Carboxipeptidase - ECA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), como um dos requisitos para à obtenção do título de doutor em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Diniz (UFJF)

Juiz de Fora

2015

*Dedico este trabalho ao meu amado marido  
Leonardo e ao meu paizinho lindo, fiel  
intercessor junto a Deus.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar o dom da vida e a sabedoria para conquistar mais esta etapa. A Ti Senhor toda honra e toda glória!

*Ao meu fiel intercessor junto a Deus João Bebiano de Souza*, muito obrigada paizinho. Minha eterna gratidão.

*À minha mãe Cida* por todo amor e incentivo.

*Ao meu marido Leonardo* o meu muito obrigado pelo amor correspondido, pela compreensão por tanto estudo sempre e principalmente por ser meu porto seguro nos momentos mais difíceis, meu amor eterno.

*Ao meu irmão Marcos* pelo carinho e torcida.

*À minha prima-irmã Pollyana*. Muito obrigada por acreditar sempre que eu iria conseguir. Seu apoio foi fundamental!

*À minha sogra Rosa e à meu sogro Seu Édson* meu agradecimento pela torcida e por entender sempre minha ausência.

*A toda minha família*, em especial minha segunda mãe Rita que me acolheu com tanto amor, minha madrinha Ana por toda oração e minha madrinha Tereza pelo apoio de sempre. Obrigada a minha tia querida Maria e a minhas primas Almara e Larissa.

*Aos meus avós intercessores junto a Deus João e Jovita* pelo exemplo de amor verdadeiro.

*Aos meus amigos de todas as horas Weberton e Chris* por toda compreensão e incentivo nos momentos desesperadores.

*As amigas que sempre me apoiaram Luciana, Vanessa e Mislene*.

*Aos dinhos queridos Wesley e Camila* pelo incentivo e compreensão.

*Aos miguxos Mariana, Alessandro, Mirela e Augusto*. Simplesmente adoro vocês!

*Ao Luan* por acreditar no meu projeto e contribuir com sua visão farmacêutica.

*Aos colegas do grupo GCPMOL e NEEM.*

*Aos amigos da turma de química da UFJF: 2º semestre 2005. Vocês são muito especiais pra mim.*

*Ao professor Dr. Alexandre Leitão pelo incentivo enorme e também por contribuir de forma determinante em minha formação profissional.*

*A todos os professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF, que tanto contribuíram para minha formação.*

*Ao professor Bernardo Lages Rodrigues da UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais) por toda disponibilidade em ensinar difração de raios X e realizar as medidas.*

*Ao professor Heitor Avelino de Abreu (Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais) pelos cálculos.*

*Ao professor Max Siebel (John Hopkins University, Baltimore, USA) pela medida de difração de raios X do complexo **LISZn2**.*

*À minha orientadora Renata Diniz pelo incentivo, paciência e compreensão em todos os momentos.*

*À Universidade Federal de Juiz de Fora por possibilitar a realização deste trabalho.*

*A CAPES pelo apoio ao meu projeto.*

*Aos órgãos de fomento CNPq, FAPEMIG e FINEP.*

*A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho meu muito obrigado.*

*Tudo posso Naquele que me fortalece.*

*Filipenses, 4:13.*

## RESUMO

O mecanismo de ação dos fármacos anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) captopril, lisinopril e enalapril está relacionado à formação de um complexo *in vivo* com o íon  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA. Dessa forma, este trabalho consistiu na síntese e caracterização estrutural de três complexos de  $Zn^{2+}$  com os fármacos captopril e lisinopril para comparar se *in vitro* os sítios de coordenação desses fármacos é parecido com o sugerido *in vivo*. Além disso, foi sintetizado o dímero dissulfeto de captopril e avaliado a estabilidade do fármaco captopril em relação à formação de seu dímero. Um sal formado pelo princípio ativo íon enaprilato e o íon potássio e a forma polimórfica II do maleato de enalapril foram obtidos. Todos os compostos formados (com exceção de **MEFormaII**) foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia vibracional (IV e Raman) e análise elementar de CHN, sendo que os complexos **LISZn1** e **LISZn2** também foram caracterizados por análise térmica. Alguns compostos foram analisados por difração de raios X por mono e policristais. Na estrutura cristalina do complexo **CAPZn** o íon  $Zn^{2+}$  adotou uma geometria tetraédrica, coordenando-se a quatro ligantes diferentes por dois átomos de oxigênio do grupo carboxilato e dois átomos de enxofre do grupo sulfidril. Desta forma, a interação *in vitro* entre o fármaco captopril e o íon  $Zn^{2+}$  foi semelhante àquela sugerida *in vivo*, uma vez que a coordenação do captopril ocorreu pelo átomo de enxofre. Este complexo apresentou grupo espacial  $P4_1$  e um polímero de coordenação tridimensional foi formado. O estudo da interação enzima ECA com o fármaco captopril também foi mimetizado pela análise da distribuição da densidade eletrônica do complexo **CAPZn**, que analisou o caráter das ligações do íon  $Zn^{2+}$  e a ocupação dos orbitais *d*. Dois complexos inéditos de  $Zn^{2+}$  com o fármaco lisinopril di-hidratado foram obtidos através de diferentes sínteses. As diferenças sintéticas levaram a formação de compostos com diferenças estruturais significativas, uma vez que **LISZn1** é amorfo enquanto que **LISZn2** é cristalino. A estrutura cristalina do complexo **LISZn2** foi determinada por difração de raios X por monocristais. O complexo exibiu o fármaco lisinopril coordenado ao íon  $Zn^{2+}$  pelos átomos de oxigênio dos grupos carboxilato e carbonil bem como pelos átomos de nitrogênio das aminas primária e secundária. A interação *in vitro* entre o fármaco lisinopril e o íon  $Zn^{2+}$  em **LISZn2** foi semelhante em alguns aspectos àquela sugerida *in vivo*, uma vez que a coordenação do fármaco lisinopril ocorreu pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato central. Este complexo cristalizou-se em um grupo espacial não-centrossimétrico trigonal ( $P3_2$ ) e um

polímero de coordenação unidimensional foi formado. Esta estrutura cristalina obtida é um exemplo de geminação meroédrica por inversão, o que exigiu métodos de refinamento não usuais. **DISCAP** foi obtido através de condições hidrotérmicas e cristalizou-se em um sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1$ . O empacotamento cristalino é estabilizado por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. O estudo da estabilidade do fármaco captopril em relação à formação de seu dímero dissulfeto de captopril foi efetuado através da obtenção de difratogramas e espectros vibracionais Raman do fármaco ao longo do tempo com exposição ao ar. A quantificação das fases presentes na amostra do fármaco captopril exposta por 52 semanas ao ar através do método de Rietveld mostrou que as quantidades de captopril e dissulfeto de captopril presentes na amostra são de 95 e 5%, respectivamente. Cálculos DFT no estado sólido foram realizados para captopril e **DISCAP**. Os resultados indicaram que **DISCAP** é aproximadamente 30 Kcal mol<sup>-1</sup> mais estável que o captopril. A forma polimórfica II do maleato de enalapril (**MEFormaII**) foi obtida e comparada à forma I. A principal diferença entre as formas polimórficas se refere à conformação da molécula de enalapril, observada principalmente no ângulo de torção C10-O1-C11-C12, referente ao grupo éster. Os espectros vibracionais do sal formado pelo princípio ativo íon enaprilato e o íon potássio (**HIDROME**) mostraram a ausência de bandas referentes ao íon maleato ( $\nu(CO)_{maleato}$ ) e ao grupo éster do composto enalapril ( $\nu(CO)_{ester}$ ,  $\nu(CCO)_{ester}$  e  $\nu(CCO)_{acetato}$ ). Isso é um indício de que o íon maleato não esteja presente no composto formado e que o grupo éster do composto enalapril possa ter sido hidrolisado. A investigação das estruturas cristalinas obtidas forneceu os modos de coordenação desses ligantes ao íon Zn<sup>2+</sup>, além da proporção metal-ligante nos complexos formados e as interações intermoleculares responsáveis pela estabilização do sólido cristalino. Esta investigação contribuiu para um melhor entendimento de como ocorre a interação ECA-fármaco no organismo humano.

**Palavras-chave:** Anti-hipertensivos. Captopril. Lisinopril. Maleato de Enalapril. Difração de raios X.

## ABSTRACT

The mechanism of action of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors antihypertensive drugs captopril, lisinopril and enalapril is related to the formation of a (*in vivo*) complex with the catalytic  $Zn^{2+}$  ion present at the active site of ACE. Thus, this work consisted in synthesis and structural characterization of three complexes of  $Zn^{2+}$  with the drugs captopril and lisinopril to observe whether *in vitro* the coordination sites of these drugs is similar to that suggested *in vivo*. Furthermore, it was synthesized the captopril disulfide dimer and evaluated the stability of drug captopril in relation the formation of its dimer. A salt formed by active principle enalaprilat ion and potassium ion and the form II of enalapril maleate were obtained. All compounds formed (with exception of **MEFormaII**) were characterized by vibrational spectroscopy techniques (IR and Raman) and elemental analyses for C, H and N, and the **LISZn1** and **LISZn2** complexes were also characterized by thermal analysis. Some compounds were analyzed by single crystal and powder X-ray diffraction. In the crystal structure of the **CAPZn** complex, the coordination sphere of  $Zn^{2+}$  ion showed a tetrahedral geometry. Each  $Zn^{2+}$  center is coordinated to four captopril ligands by two oxygen atoms of the carboxylate group and two sulfur atoms of the sulfhydryl group. Therefore, the interaction *in vitro* between the captopril drug and  $Zn^{2+}$  ion was similar to which is suggested *in vivo*, since the coordination of captopril drug occurred by the sulfur atom. **CAPZn** crystallized in a non-centrosymmetric space group,  $P4_1$  and a three-dimensional coordination polymer was formed. The study of ACE enzyme interaction with the drug captopril was also mimicked by analyzing distribution of the electron density of **CAPZn** complex, which analyzed the character of the bond of metal ion and the occupation of *d* orbitals. Two new zinc complexes with the lisinopril drug were obtained from different synthesis. The synthetic differences led to the formation of compounds with significant structural differences since **LISZn1** is amorphous while **LISZn2** is crystalline. The crystal structure of **LISZn2** complex was determined by X-ray diffraction technique. The complex exhibited the lisinopril drug coordinated to a  $Zn^{2+}$  ion by the oxygen atoms of the carboxylate and carbonyl groups as well as the primary and secondary amine nitrogen atoms. The interaction *in vitro* between the lisinopril drug and  $Zn^{2+}$  ion in **LISZn2** was similar in some aspects to which is suggested *in vivo*, since the coordination of lisinopril drug occurred by the oxygen atom of central carboxylate group. This complex crystallized in a trigonal noncentrosymmetric space group ( $P3_2$ ), and a one-dimensional coordination polymer was formed. This structure obtained is an

example of twinning by inversion merohedry. It could not be solved by routine methods. *DISCAP* was obtained under hydrothermal conditions and crystallized in acentric space group  $P2_1$ . The crystal packing is stabilized by intramolecular and intermolecular hydrogen bonds. The study of the stability of the captopril compound was conducted by obtaining Raman spectra and diffractograms of drug over time with air exposure. The quantification of crystalline phases present in the sample captopril drug exposed for 52 weeks to the air through the Rietveld method demonstrated that the quantity captopril and captopril disulfide in the sample are 95 and 5%, respectively. DFT calculations in the solid state were performed for captopril and *DISCAP*. The results indicated that the *DISCAP* is approximately  $30 \text{ kcal mol}^{-1}$  more stable than captopril. The polymorphic form II of enalapril maleate (*MEFormaII*) was obtained and compared to the form I. The main difference between the polymorphic forms refers to the conformation of enalapril molecule, observed mainly in torsion angle C10-O1-C11-C12, relative to the ester group. The vibrational spectra of the salt formed by active principle enalaprilat ion and potassium ion (*HIDROME*) showed the absence of bands related to  $\nu(CO)_{maleate}$ ,  $\nu(CO)_{ester}$ ,  $\nu(CCO)_{ester}$  and  $\nu(CCO)_{acetate}$ . This is an indication that the maleate ion is not present in compound formed and that the ester group may have been hydrolyzed. The investigation of the crystal structures obtained provided the coordination modes these ligands to the  $Zn^{2+}$  ion, in addition to the metal-ligand ratio in complexes formed and molecular interactions responsible for the stabilization of the crystalline solid. This investigation contributed to a better understanding of how occurs the interaction ACE-drug in human organism.

**Keywords:** Antihypertensives. Captopril. Lisinopril. Enalapril maleate. X-ray diffraction.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Taxas de mortalidade em todo mundo .....	22
Figura 2 – Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil.....	23
Figura 3 – Ativação do sistema renina-angiotensina.....	25
Figura 4 – Estrutura molecular do composto captopril .....	28
Figura 5 – Planejamento molecular do fármaco captopril.....	28
Figura 6 – Estrutura cristalina do inibidor captopril interagindo com a ECA.....	29
Figura 7 – Estrutura cristalina do fármaco IECA captopril.....	30
Figura 8 – Ligações de hidrogênio intermoleculares do composto captopril.....	31
Figura 9 – Estrutura cristalina do composto dissulfeto de captopril .....	32
Figura 10 – Estrutura molecular do composto lisinopril. ....	33
Figura 11 – Estrutura cristalina do inibidor lisinopril interagindo com a ECA .....	34
Figura 12 – Estrutura cristalina do fármaco IECA lisinopril di-hidratado.....	35
Figura 13 – Rede de ligações de hidrogênio presente no composto lisinopril di-hidratado.....	35
Figura 14 – Estrutura cristalina da forma I do fármaco maleato de enalapril. ....	37
Figura 15 – Estrutura química do enalapril e do íon enalaprilato. ....	38
Figura 16 – Estrutura cristalina do inibidor íon enalaprilato interagindo com a ECA.....	39
Figura 17 – Mapa de $\Delta\rho(r)$ para o ácido oxálico.....	42
Figura 18 – Ilustração dos pontos críticos para $\rho(r)$ bidimensional. ....	46
Figura 19 – Mapa de $\nabla\rho(r)$ para o ânion 1,4-di-hidrogeno-piromelitato. ....	46
Figura 20 – Curvas dos resultados das análises térmicas para <i>LISZn1</i> . ....	58
Figura 21 – Curvas dos resultados das análises térmicas para <i>LISZn2</i> . ....	59
Figura 22 – Espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco captopril, do composto <i>DISCAP</i> e do complexo <i>CAPZn</i> . ....	61
Figura 23 – Espectro Raman do fármaco captopril, do composto <i>DISCAP</i> e do complexo <i>CAPZn</i> .....	61
Figura 24 – Espectros Raman para o composto captopril. ....	63
Figura 25 – Espectros Raman para o captopril no intervalo de 600 a 425 $\text{cm}^{-1}$ .....	64
Figura 26 – Espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco lisinopril e dos complexos <i>LISZn1</i> e <i>LISZn2</i> . ....	66
Figura 27 – Espectro Raman do fármaco lisinopril e dos complexos <i>LISZn1</i> e <i>LISZn2</i> .....	66

Figura 28 – Espectro vibracional na região do infravermelho para uma mistura de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina .....	68
Figura 29 – Espectro Raman para uma mistura de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina.....	68
Figura 30 – Espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco maleato de enalapril e do composto <b>HIDROME</b> . .....	70
Figura 31 – Espectro Raman do fármaco maleato de enalapril e do composto <b>HIDROME</b> ...	70
Figura 32 – Unidade assimétrica do composto <b>DISCAP</b> .....	72
Figura 33 – Arranjo bidimensional do composto <b>DISCAP</b> .....	76
Figura 34 – Ligações de hidrogênio C5-H5A...O4 em <b>DISCAP</b> .....	76
Figura 35 – Superposição das estruturas cristalinas de <b>DISCAP</b> e captopril.....	77
Figura 36 – Unidade assimétrica do complexo <b>CAPZn</b> .....	78
Figura 37 – Esfera de coordenação do sítio metálico no complexo <b>CAPZn</b> .....	79
Figura 38 – Modo de coordenação do fármaco captopril no complexo <b>CAPZn</b> .....	81
Figura 39 – Representação da unidade inorgânica e da rede 2D para o complexo <b>CAPZn</b> .....	82
Figura 40 – Representação da rede 3D para o complexo <b>CAPZn</b> no plano <i>ab</i> .....	83
Figura 41 – Representação dos grupos metila e do anel pirrolidina dentro das cavidades dos canais do complexo <b>CAPZn</b> .....	84
Figura 42 – Unidade assimétrica do complexo <b>LISZn2</b> .....	86
Figura 43 – Estrutura polimérica do complexo <b>LISZn2</b> . .....	88
Figura 44 – Os átomos de carbono e de nitrogênio desordenados no complexo <b>LISZn2</b> .....	89
Figura 45 – Diagrama do grupo espacial contendo as quatro cadeias unidimensionais no complexo <b>LISZn2</b> . .....	94
Figura 46 – Estrutura cristalina da forma II do fármaco maleato de enalapril, <b>MEFormaII</b> ..	96
Figura 47 – Ligação de hidrogênio do N1 alanil com a molécula de maleato .....	96
Figura 48 – Ângulos de torção N2-C15-C13-N1 e C10-O1-C11-C12 em <b>MEFormaII</b> .....	100
Figura 49 – Superposição das estruturas cristalinas do fármaco maleato de enalapril.....	101
Figura 50 – Difrátogramas dos compostos captopril e <b>DISCAP</b> .....	103
Figura 51 – Difrátogramas para o composto captopril .....	104
Figura 52 – Difrátogramas para o composto captopril no intervalo de 12,93 a 16,61° em 2 $\theta$ .....	105
Figura 53 – Gráfico de Rietveld para a amostra de captopril exposta por 52 semanas ao ar.	105
Figura 54 – Difrátogramas experimental e simulados para o composto <b>CAPZn</b> .....	106

Figura 55 – Difractogramas dos compostos <i>LISZn1</i> , <i>LISZn2</i> e para uma mistura física de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina .....	108
Figura 56 – Difractogramas experimental e simulado para <i>MEFormaII</i> e simulado para a forma I do fármaco maleato de enalapril.....	109
Figura 57 – Densidade de estados parcial e total para o cálculo relax de captopril, <i>DISCAP</i> e <i>CAPZn</i> .....	113
Figura 58 – Densidade de estados parcial e total para o cálculo VC-relax de captopril, <i>DISCAP</i> e <i>CAPZn</i> .....	114
Figura 59 – Mapas da densidade eletrônica residual.....	120
Figura 60 – Mapas de deformação de densidade eletrônica em torno do átomo de zinco em diferentes planos.....	123
Figura 61 – Mapa de deformação de densidade eletrônica no plano C2-N1-C5 do anel pirrolidina .....	124

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de risco à hipertensão arterial .....	24
Tabela 2 – Características dos inibidores da enzima conversora da angiotensina .....	27
Tabela 3 – Resultados de análise elementar e proposta para fórmula mínima dos compostos <b>DISCAP</b> e <b>CAPZn</b> .....	55
Tabela 4 – Resultados de análise elementar e proposta para fórmula mínima dos compostos <b>LISZn1</b> e <b>LISZn2</b> .....	56
Tabela 5 – Resultado de análise elementar e proposta para fórmula mínima do composto <b>HIDROME</b> .....	57
Tabela 6 – Atribuições espectroscópicas do fármaco captopril, do composto <b>DISCAP</b> e do complexo <b>CAPZn</b> (em $\text{cm}^{-1}$ ) .....	62
Tabela 7 – Atribuições espectroscópicas do fármaco lisinopril e dos complexos <b>LISZn1</b> e <b>LISZn2</b> (em $\text{cm}^{-1}$ ).....	67
Tabela 8 – Atribuições espectroscópicas do fármaco maleato de enalapril e do composto <b>HIDROME</b> (em $\text{cm}^{-1}$ ) .....	71
Tabela 9 – Dados cristalográficos do composto <b>DISCAP</b> .....	73
Tabela 10 – Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção selecionados para o composto <b>DISCAP</b> .....	74
Tabela 11 – Parâmetros para as ligações de hidrogênio no composto <b>DISCAP</b> .....	75
Tabela 12 – Dados cristalográficos do composto <b>CAPZn</b> . .....	79
Tabela 13 – Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção selecionados para o composto <b>CAPZn</b> .....	80
Tabela 14 – Parâmetros para a ligação de hidrogênio C5-H5A...O3 <sup>i</sup> no composto <b>CAPZn</b> ... 84	
Tabela 15 – Dados cristalográficos do composto <b>LISZn2</b> .....	87
Tabela 16 – Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção selecionados para o composto <b>LISZn2</b> .....	91
Tabela 17 – Parâmetros para as ligações de hidrogênio no composto <b>LISZn2</b> .....	92
Tabela 18 – Coordenadas atômicas dos átomos de Zn na célula unitária .....	95
Tabela 19 – Dados cristalográficos do composto <b>MEFormaII</b> .....	97
Tabela 20 – Distâncias e ângulos de ligação para o composto <b>MEFormaII</b> .....	98
Tabela 21 – Parâmetros para as ligações de hidrogênio no composto <b>MEFormaII</b> .....	99
Tabela 22 – Ângulos de torção das formas I e II do fármaco maleato de enalapril .....	101

Tabela 23 – Parâmetros da célula unitária teórico e experimental para o fármaco captopril e para os compostos <i>DISCAP</i> e <i>CAPZn</i> .....	110
Tabela 24 – Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção experimental e teórico selecionados para os compostos captopril e <i>DISCAP</i> .....	111
Tabela 25 – Detalhes cristalográficos da coleta de dados de difração de raios X a alto ângulo do composto <i>CAPZn</i> .....	115
Tabela 26 – Análise do teste da ligação rígida pelo método de Hirshfeld .....	116
Tabela 27 – Simetrias e eixos coordenados definidos para os átomos independentes do composto <i>CAPZn</i> .....	117
Tabela 28 – Parâmetros estatísticos dos refinamentos convencional e multipolar do composto <i>CAPZn</i> .....	118
Tabela 29 – Ocupação dos orbitais <i>d</i> do átomo de zinco calculada a partir dos parâmetros dos refinamentos multipolares .....	122
Tabela 30 – Parâmetros topológicos de pontos críticos de ligação (3, -1) localizados no composto <i>CAPZn</i> .....	127

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

OMS = Organização Mundial de Saúde

DCV = Doenças Cardiovasculares

ECA = Enzima Conversora da Angiotensina

AT1 = Receptor Tipo 1 da Angiotensina II

IECA = Fármacos Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

MAI = Modelo do Átomo Independente

$\rho_{PCL}$  = Densidade Eletrônica no Ponto Crítico de Ligação

**DISCAP** = Dissulfeto de Captopril

**CAPZn** = Complexo captopril com  $Zn^{2+}$

**LISZn1** = Complexo lisinopril com  $Zn^{2+}$

**LISZn2** = Complexo lisinopril com  $Zn^{2+}$

**MEFormaII** = Monocristais de Maleato de Enalapril

**HIDROME** = Hidrólise do Fármaco Maleato de Enalapril

PA = pureza analítica

CHN = Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio

TGA = Análise Termogravimétrica

DTA = Análise Térmica Diferencial

IV = Infravermelho

F = forte

f = fraca

m = média

mf = muito fraca

mF = muito forte

v = estiramento da ligação

$\delta$  = deformação angular

1D = unidimensional

2D = bidimensional

3D = tridimensional

DFT = Teoria do Funcional de Densidade

DOS = Densidade de Estados

TCC = Teoria do Campo Cristalino

R = coeficiente de correlação

$wR$  = coeficiente de correlação ponderado

$S$  = qualidade do ajuste de perfil

LabCri = Laboratório de Cristalografia do Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais.

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	21
1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL	21
<b>1.1.1 Fatores de risco à hipertensão arterial</b>	23
<b>1.1.2 Tratamentos da hipertensão arterial</b>	24
1.2 FÁRMACOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA)	25
<b>1.2.1 Sistema renina-angiotensina</b>	25
<b>1.2.2 Fármacos IECA</b>	26
1.2.2.1 Mecanismo de ação	27
1.2.2.2 Fármaco Captopril	27
1.2.2.2.1 Dissulfeto de Captopril	31
1.2.2.3 Fármaco Lisinopril	32
1.2.2.4 Fármaco Enalapril	36
1.2.2.4.1 Maleato de Enalapril	36
1.2.2.4.2 Enalapril e Enalaprilato	37
1.2.2.5 Efeitos colaterais decorrentes do uso dos fármacos IECA	39
1.3 OBJETIVOS	40
<b>2 – DENSIDADE ELETRÔNICA DE DEFORMAÇÃO</b>	41
2.1 REFINAMENTO DE DEFORMAÇÃO ELETRÔNICA	42
<b>2.1.1 Formalismo <math>\kappa</math></b>	43
<b>2.1.2 Expansão da densidade de deformação em múltiplos</b>	44
2.2 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS	44
<b>2.2.1 Análise topológica</b>	44
<b>2.2.2 Classificação topológica de ligações químicas</b>	46
2.3 OCUPAÇÃO DOS ORBITAIS <i>d</i>	47
<b>3 - PARTE EXPERIMENTAL E METODOLOGIAS</b>	49
3.1 SÍNTESES	49
<b>3.1.1 Sínteses envolvendo o fármaco captopril</b>	49
3.1.1.1 Síntese do composto dissulfeto de captopril ( <i>DISCAP</i> )	49

3.1.1.2 Síntese do complexo captopril com $Zn^{2+}$ ( <i>CAPZn</i> )	49
<b>3.1.2 Sínteses envolvendo o fármaco lisinopril</b>	<b>50</b>
3.1.2.1 Primeira síntese do complexo lisinopril com $Zn^{2+}$ ( <i>LISZn1</i> )	50
3.1.2.2 Segunda síntese do complexo lisinopril com $Zn^{2+}$ ( <i>LISZn2</i> )	50
<b>3.1.3 Sínteses envolvendo o fármaco maleato de enalapril</b>	<b>51</b>
3.1.3.1 Síntese de monocristais de maleato de enalapril ( <i>MEFormaII</i> )	51
3.1.3.2 Hidrólise do fármaco maleato de enalapril ( <i>HIDROME</i> )	51
<b>3.2 MATERIAIS E METODOLOGIAS</b>	<b>51</b>
<b>3.2.1 Reagentes</b>	<b>51</b>
<b>3.2.2 Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN)</b>	<b>52</b>
<b>3.2.3 Análises térmicas</b>	<b>52</b>
3.2.3.1 TGA / DTA	52
<b>3.2.4 Espectros vibracionais</b>	<b>52</b>
3.2.4.1 Espectros vibracionais na região do infravermelho (IV)	52
3.2.4.2 Espectros vibracionais Raman	52
<b>3.2.5 Difração de raios X</b>	<b>53</b>
3.2.5.1 Difração de raios X por monocristais	53
3.2.5.2 Difração de raios X por policristais	53
<b>3.2.6 Cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade</b>	<b>54</b>
<b>4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>55</b>
<b>4.1 ANÁLISE ELEMENTAR DE CHN</b>	<b>55</b>
<b>4.1.1 Compostos <i>DISCAP</i> e <i>CAPZn</i></b>	<b>55</b>
<b>4.1.2 Compostos <i>LISZn1</i> e <i>LISZn2</i></b>	<b>56</b>
<b>4.1.3 Composto <i>HIDROME</i></b>	<b>57</b>
<b>4.2 ANÁLISES TÉRMICAS (TGA / DTA)</b>	<b>57</b>
<b>4.2.1 Composto <i>LISZn1</i></b>	<b>57</b>
<b>4.2.2 Composto <i>LISZn2</i></b>	<b>58</b>
<b>4.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL (IV E RAMAN)</b>	<b>59</b>
<b>4.3.1 Compostos <i>DISCAP</i> e <i>CAPZn</i></b>	<b>59</b>
<b>4.3.2 Compostos <i>LISZn1</i> e <i>LISZn2</i></b>	<b>64</b>
<b>4.3.3 Composto <i>HIDROME</i></b>	<b>69</b>
<b>4.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS</b>	<b>71</b>

4.4.1	Composto <i>DISCAP</i>	71
4.4.2	Composto <i>CAPZn</i>	77
4.4.3	Composto <i>LISZn2</i>	86
4.4.4	Composto <i>MEFormaII</i>	95
4.5	DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR POLICRISTAIS	102
4.5.1	Composto <i>DISCAP</i>	102
4.5.2	Fármaco Captopril	103
4.5.3	Composto <i>CAPZn</i>	106
4.5.4	Compostos <i>LISZn1</i> e <i>LISZn2</i>	107
4.5.5	Composto <i>MEFormaII</i>	108
4.6	CÁLCULOS BASEADOS NA TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE	109
4.7	DISTRIBUIÇÃO DE DENSIDADE ELETRÔNICA NO CRISTAL DE <i>CAPZn</i>	115
4.7.1	Densidade eletrônica no íon $Zn^{2+}$	121
4.7.2	Densidade eletrônica no plano do anel pirrolidina	124
4.7.3	Análise topológica do complexo <i>CAPZn</i>	125
5	CONCLUSÕES	128
	REFERÊNCIAS	131
	APÊNDICE A1	139
	APÊNDICE A2	140
	ANEXOS	145

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

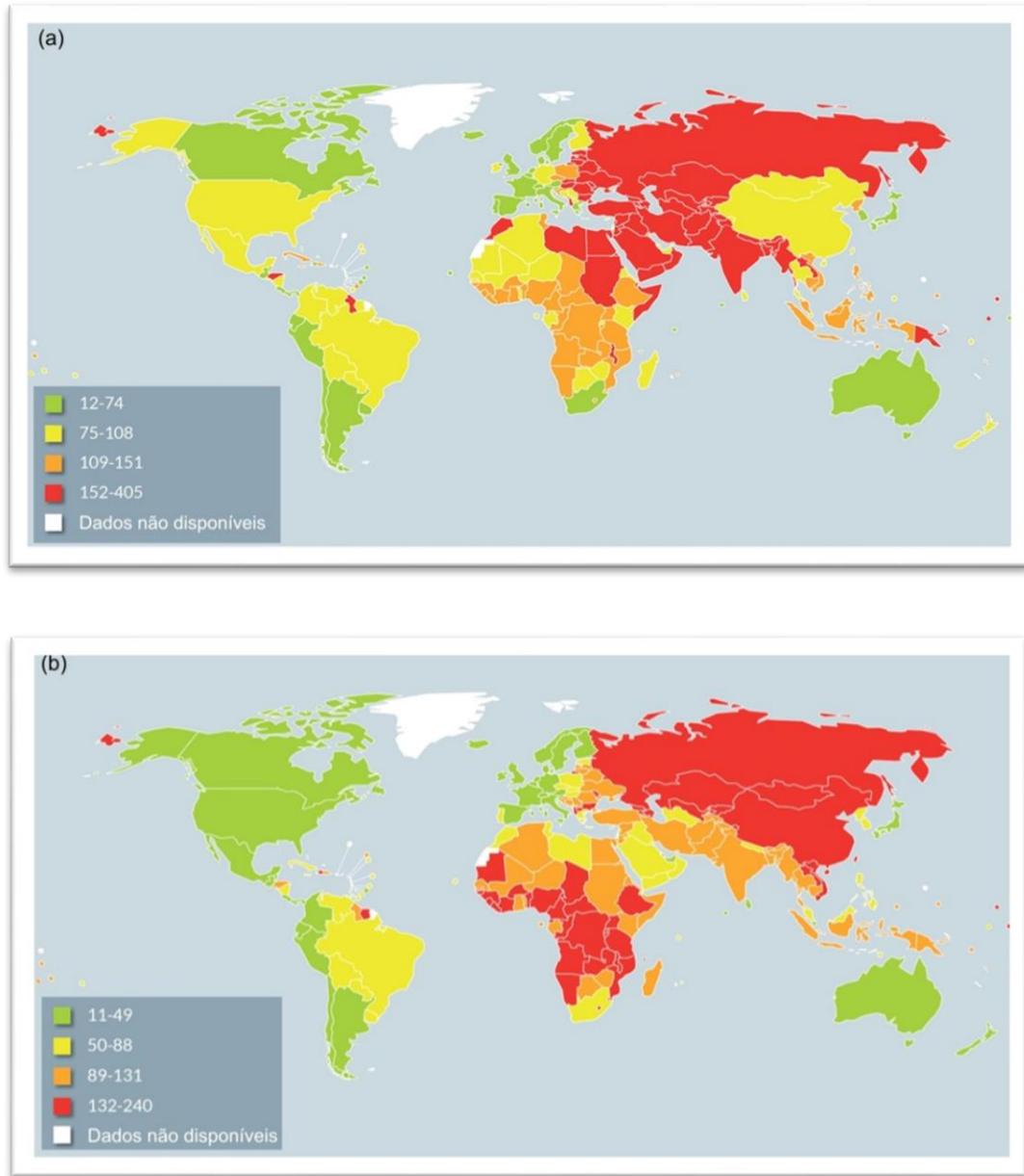
A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das doenças com maior prevalência em todo o mundo afetando milhões de pessoas (CARDIOLOGIA, 2010; MAHMOUND, KUMMERER, 2012). Ela desenvolve-se quando os níveis da pressão arterial encontram-se acima dos valores de referência para a população em geral. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) os valores admitidos são: 120 x 80 mmHg, em que a pressão arterial é considerada ótima e 130 x 85 mmHg no qual é considerada limite. Valores pressóricos superiores a 140 x 90 mmHg mantidos permanentemente elevados, em múltiplas medições, em diferentes horários, posições e condições (repouso, sentado ou deitado) denotam hipertensão. Dados recentes mostram que a prevalência de hipertensão a nível mundial em adultos com idade igual ou superior a 18 anos aproxima-se de 22 % (WHO, 2014b).

O aumento da pressão arterial é um dos principais fatores de risco ao aumento de problemas cardiovasculares futuros, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e renal crônica e doença vascular de extremidade (CARDIOLOGIA, 2010).

As doenças cardiovasculares (DCV) são a primeira causa de mortes no mundo, com 17,5 milhões de mortes em 2012 e estimativa de 22,2 milhões de mortes em 2030. (WHO, 2014b). A hipertensão arterial é responsável por pelo menos 45 % das mortes devido às doenças cardíacas (Figura 1(a)) e 51 % das mortes devido às doenças cerebrovasculares (Figura 1(b)).

No Brasil, as DCV têm sido a principal causa de morte. Dados de 2012 mostram que a doença isquêmica do coração foi a principal causa de morte dentre as doenças cardiovasculares em brasileiros totalizando 139.000 óbitos (WHO, 2014a). Nesse mesmo ano 62.000 pessoas faleceram devido à hipertensão. Na Figura 2 podem ser observadas as diferentes causas de mortalidade associadas às DCV. O acidente vascular encefálico causa a maior taxa de mortalidade por DCV com aproximadamente 31,4% dos casos (CARDIOLOGIA, 2010).

Figura 1 - Taxas de mortalidade em todo mundo.

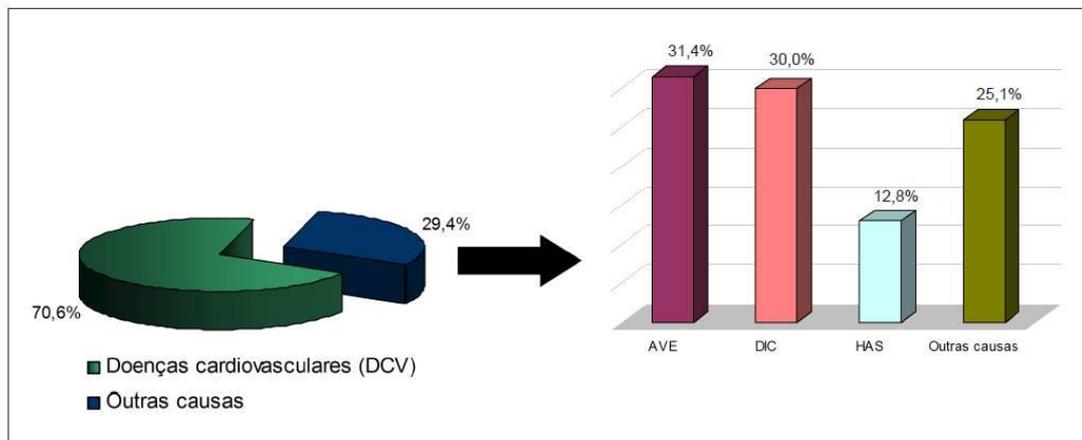


Legenda: (a) por doença cardíaca isquêmica e (b) por doença cerebrovascular.

Nota: Idade padronizada, a cada 100.000 habitantes.

Fonte: Modificado (WHO, 2014b). As figuras foram recortadas e adaptadas para o texto.

Figura 2 - Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil.



Nota: AVE - acidente vascular encefálico; DIC - doença isquêmica do coração; HAS - hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: Modificado (CARDIOLOGIA, 2010).

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo então considerado um grave problema de saúde pública no Brasil. Pesquisas divulgadas pelo Ministério da Saúde mostram que a proporção de brasileiros diagnosticados com hipertensão aumentou nos últimos cinco anos totalizando 30% da população de brasileiros em 2014 (BRASIL, 2013; HIPERTENSÃO, 2014). A pesquisa revelou também que a doença é mais comum entre as mulheres (26,9 %) que entre os homens (21,3 %) e também varia de acordo com a faixa etária e a escolaridade. Pessoas de menor escolaridade e com mais de 65 anos de idade apresentam pressão arterial mais elevada.

### 1.1.1. Fatores de risco à hipertensão arterial

Certas circunstâncias aumentam a probabilidade de um indivíduo ter hipertensão. Estas são conhecidas como fatores de risco (CARDIOLOGIA, 2010). A Tabela 1 apresenta alguns fatores de risco à hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 1 - Fatores de risco à hipertensão arterial.

<i>Fatores de risco modificáveis</i>	<i>Fatores de risco não modificáveis</i>
Excesso de peso ou obesidade	Predisposição hereditária
Inatividade física	Idade avançada
Dieta rica em sal e gorduras	Raça Negra
Consumo excessivo de álcool	Sexo feminino

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

### **1.1.2. Tratamentos da hipertensão arterial**

Com relação ao tratamento da hipertensão, existem dois tipos: o medicamentoso e o não-medicamentoso (CARDIOLOGIA, 2010). O tratamento não-medicamentoso envolve mudanças do estilo de vida do indivíduo, tais como: controle de peso; padrão alimentar adequado; redução do consumo de sal; moderação no consumo de álcool; atividade física regular; dentre outras. O tratamento medicamentoso deve não só reduzir a pressão arterial como também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade. Dessa forma, alguns aspectos são importantes na escolha do anti-hipertensivo como: eficácia por via oral; tolerância pelo organismo; administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária; início em menores doses, podendo ser aumentada gradativamente; ser considerado em associação para os pacientes com hipertensão em estágios dois e três.

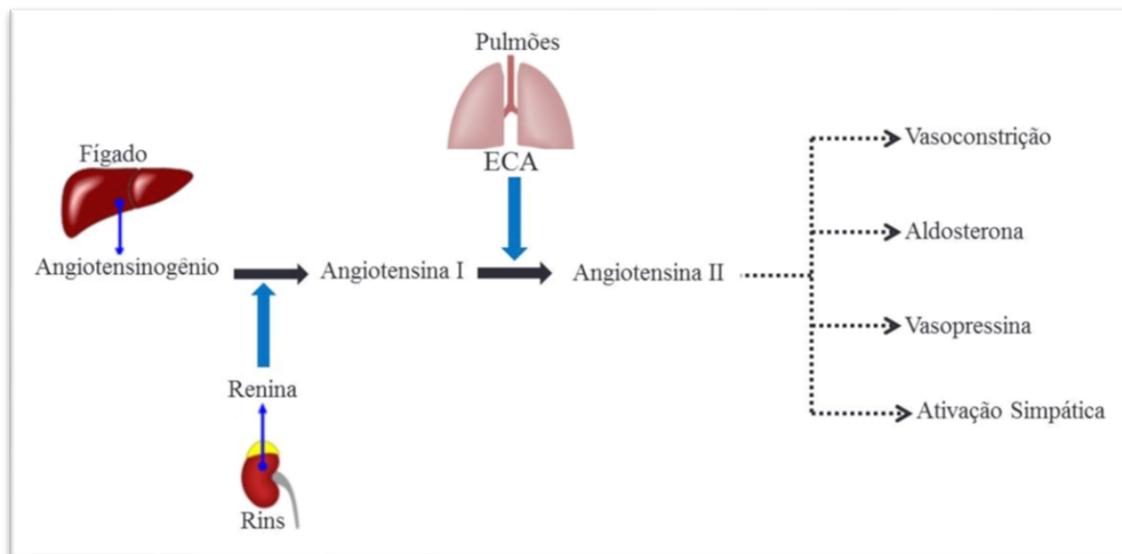
Os fármacos anti-hipertensivos preferenciais para a realização do controle da pressão arterial em monoterapia inicial são: diuréticos; betabloqueadores; bloqueadores dos canais de cálcio; inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II e os bloqueadores do receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1). Esse receptor é uma proteína componente da membrana celular que ao se ligar quimicamente à angiotensina II provoca uma série de reações celulares, sendo uma das mais importantes a vasoconstrição.

## 1.2. FÁRMACOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA)

### 1.2.1. Sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina é um sistema complexo responsável pela modulação do equilíbrio hidroeletrólítico e regulação da pressão arterial. A desregulação desse sistema desempenha um papel importante na patogênese de doenças renais, cardiovasculares e na hipertensão arterial (GIESTAS, 2010). A Figura 3 mostra a ativação do sistema renina-angiotensina.

Figura 3 - Ativação do sistema renina-angiotensina.



Fonte: Modificado (FEITOSA, 2001).

O sistema renina-angiotensina é precoce e intensamente ativado em insuficiência cardíaca congestiva. Quanto maior a gravidade da insuficiência cardíaca congestiva, maior a sua ativação; esta, todavia, é detectada mesmo na presença apenas de disfunção, sem sintomas associados (FEITOSA, 2001). A disfunção ventricular estimula a produção de renina que é uma enzima circulante liberada pelas células justaglomerulares dos rins. A enzima renina age no angiotensinogênio (uma proteína sintetizada no fígado), separando um decapeptídeo, a angiotensina I, da extremidade n-terminal de sua estrutura. A angiotensina I por sua vez, ao passar pelos pulmões é convertida pela enzima conversora da angiotensina (ECA) em um

octapeptídeo, a angiotensina II (SU, 2011). A ECA é uma enzima zinco metalopeptidase que se liga à membrana presente no plasma sanguíneo e na superfície das células endoteliais, que é particularmente abundante no pulmão (KAPUNGU, 2013). A ação principal da angiotensina II quando ativada é promover a ação direta em arteríolas, determinando vasoconstrição. Sua presença também leva a um aumento da produção de aldosterona (hormônio que faz a regulação de sódio e potássio no sangue), aumento da produção de vasopressina (hormônio antidiurético) e ativação simpática com consequente taquicardia (FEITOSA, 2001). Todos esses fatores levam a um aumento significativo da pressão arterial.

### **1.2.2. Fármacos IECA**

Diante da série de malefícios causados pela presença da angiotensina II no organismo humano a utilização dos fármacos inibidores da ECA que visam diminuir a produção de angiotensina II é de fundamental importância. Fármacos IECA têm uma grande variedade de indicações que vão desde a hipertensão leve a pós-infarto agudo do miocárdio (JOYNER, 2012; MUKHERJEE, 2009). A Tabela 2 mostra alguns dos fármacos IECA comercializados e suas principais características (OIGMAN, FRITSCH, 1998). Através dessa tabela podem-se observar as principais diferenças entre estes fármacos. Eles diferem-se principalmente quanto ao sítio de ligação ao átomo de zinco presente no sítio ativo da enzima e também ao efeito da inibição da ECA ser do próprio fármaco ou de um metabólito ativo.

Tabela 2 - Características dos inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Fármaco	Ligação ao zinco	Pró-fármaco	Via de eliminação	Duração da ação / horas	Dose / mg
Benazepril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	10 - 40
Captopril	Sulfidril	Não	Renal	6 - 10	25 - 150
Cilazapril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	2,5 - 5,0
Enalapril	Carboxila	Sim	Renal	18 - 24	5 - 40
Fosinopril	Fosforila	Sim	Renal-hepática	24 +	10 - 40
Lisinopril	Carboxila	Não	Renal	18 - 24	5 - 40
Ramipril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	1,25 - 20

Fonte: Modificado (OIGMAN, FRITSCH, 1998). Algumas informações foram retiradas da tabela e adaptadas para o texto.

#### 1.2.2.1.Mecanismo de ação

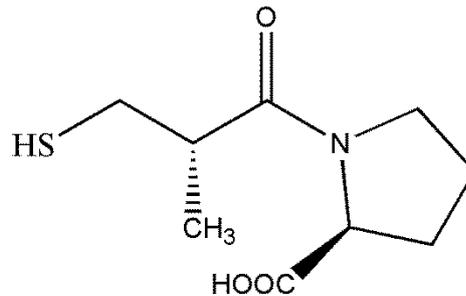
O principal mecanismo de ação dos fármacos inibidores da ECA é o impedimento da produção e conseqüente formação da angiotensina II (FEITOSA, 2001; OIGMAN, FRITSCH, 1998). A inibição da ECA ocorre pela ligação do fármaco ao sítio ativo de  $Zn^{2+}$  presente na estrutura da enzima através da formação de um complexo *in vivo* (KAPUNGU, 2013; NATESH, 2004; NATESH, 2003).

#### 1.2.2.2.Fármaco Captopril

O fármaco IECA captopril (1-[(2S)-3-mercaptopropanoil]-L-prolina) foi o primeiro inibidor sintético delineado para a ECA que apresentou grande potência inibitória sobre a enzima e atividade por via oral (KAPUNGU, 2013; WANG, 2010). O captopril é bastante usado para o tratamento de HAS bem como para o tratamento de doenças cardiovasculares, podendo ser usado sozinho ou combinado a outros fármacos. É um fármaco de escolha para o tratamento da hipertensão devido a sua grande eficácia, baixo preço e menor toxicidade (BOJARSKA, 2015; WANG, 2010). A Figura 4 mostra a estrutura molecular do composto captopril. O planejamento molecular do captopril fundamentou-se, de maneira

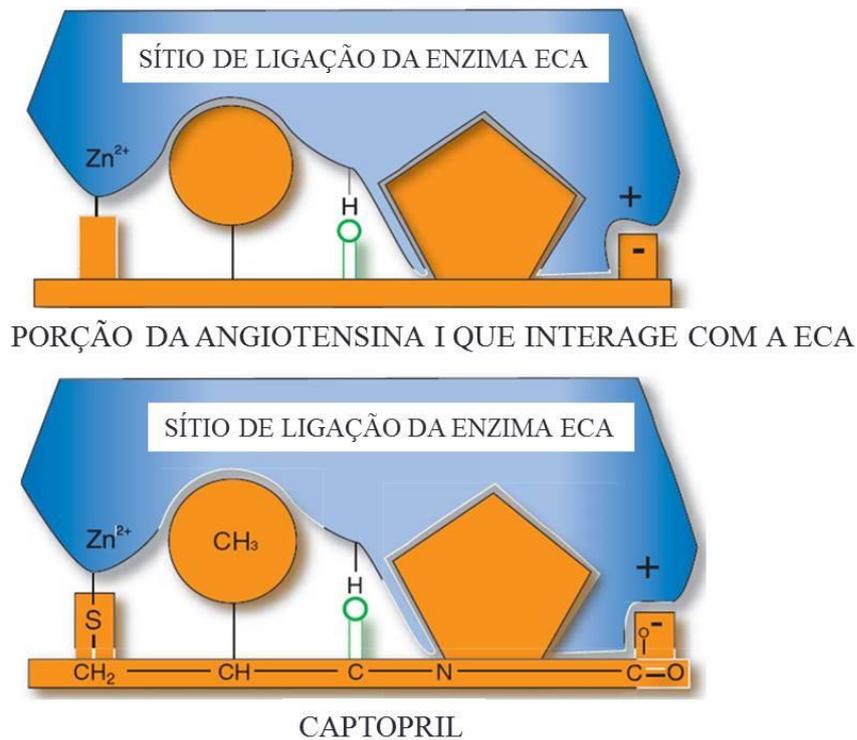
geral, na construção de unidades peptídicas simples, elaboradas a partir da unidade terminal do substrato natural da ECA, a angiotensina I, em uma estratégia de identificação de um protótipo dirigido ao sítio-ativo (Figura 5) (AZEVEDO, 2007).

Figura 4 - Estrutura molecular do composto captopril.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 5 - Planejamento molecular do fármaco captopril.

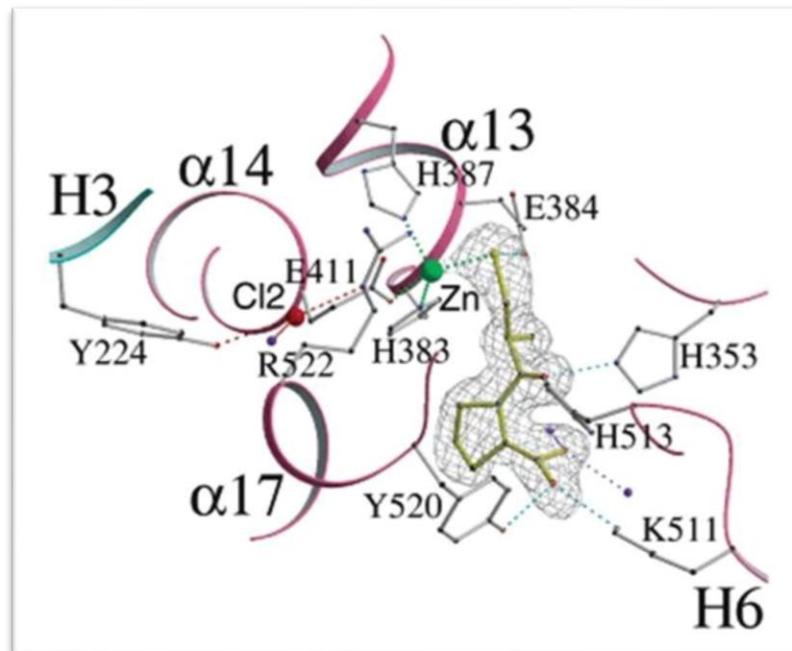


Fonte: Modificado (PATLAK, 2003). A figura foi adaptada para o texto.

O mecanismo de ação do fármaco captopril é relacionado à formação de um complexo *in vivo* com o íon catalítico Zn<sup>2+</sup> presente no sítio ativo da ECA (NATESH, 2004). Neste

complexo a geometria de coordenação do íon  $Zn^{2+}$  é tetraédrica. O íon  $Zn^{2+}$  está coordenado a duas moléculas de histidina através do átomo de nitrogênio do anel imidazólico, a um íon acetato pelo átomo de oxigênio e ao fármaco captopril pelo átomo de enxofre. O captopril interage com alguns aminoácidos via ligações de hidrogênio que são suficientes para posicionar a molécula do substrato (KAPUNGU, 2013). A Figura 6 exibe a estrutura cristalina do inibidor captopril interagindo com a ECA (NATESH, 2004). Pode-se observar a interação deste fármaco com a ECA através da coordenação do átomo de enxofre de sua estrutura ao íon  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo desta enzima.

Figura 6 - Estrutura cristalina do inibidor captopril interagindo com a ECA.



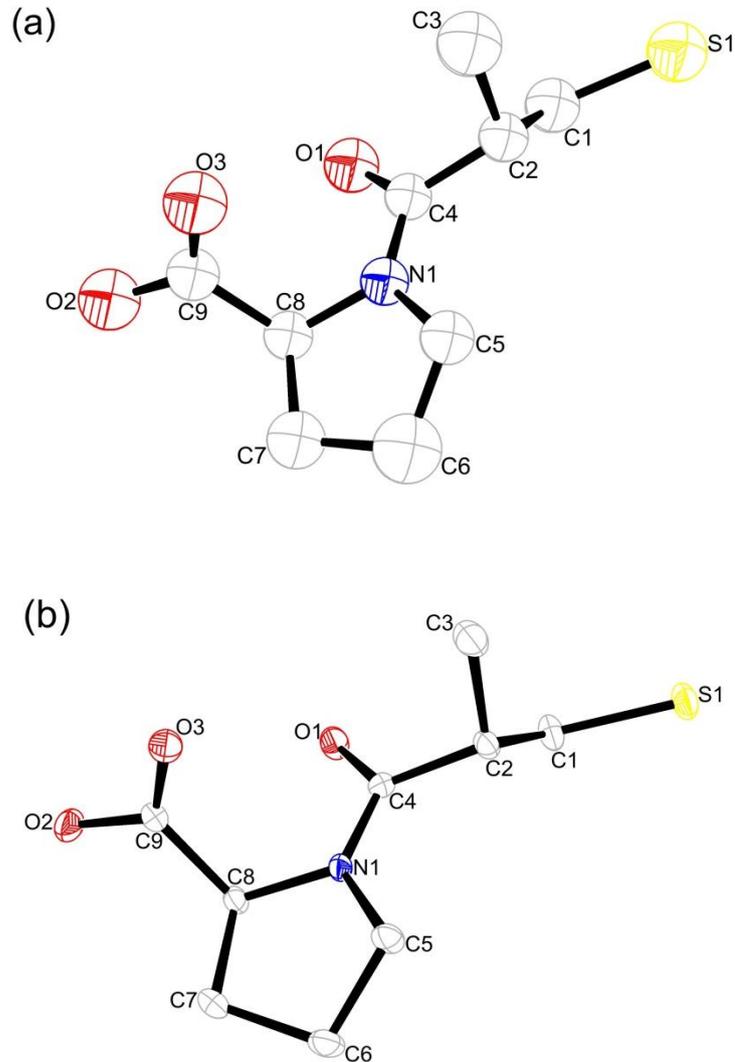
Nota: O íon  $Zn^{2+}$  está representado pela cor verde e o inibidor em amarelo.

Fonte: Modificado (NATESH, 2004). A figura foi recortada e adaptada para o texto.

A estrutura cristalina do fármaco captopril foi descrita pela primeira vez por Fujinaga e James em 1980 (FUJINAGA, JAMES, 1980). Esta estrutura foi descrita em temperatura ambiente com dados de baixa qualidade. No entanto, recentemente a mesma estrutura foi descrita por Bojarska e colaboradores (BOJARSKA, 2015) com alta precisão de dados usando baixa temperatura. A Figura 7 mostra as estruturas cristalinas do fármaco captopril obtidas por Fujinaga e Bojarska, respectivamente. Ao comparar as estruturas cristalinas pode-se observar uma grande melhora nos elipsoides de vibração térmica dos átomos na estrutura

publicada por Bojarska (Figura 7(b)). Isto é condizente com os efeitos de vibração térmica dos átomos serem diminuídos com a redução de temperatura.

Figura 7 - Estrutura cristalina do fármaco IECA captopril.



Legenda: (a) descrita por Fujinaga e (b) descrita por Bojarska.

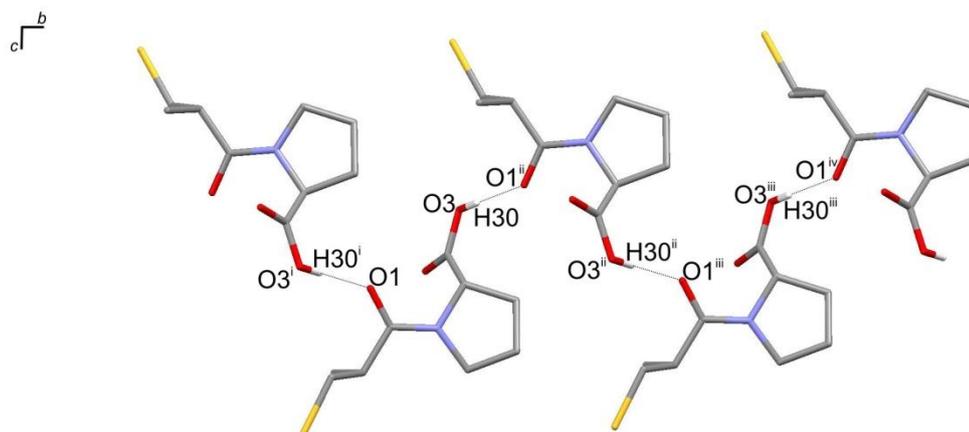
Nota: Elipsóides são desenhados em um nível de 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Modificado (BOJARSKA, 2015; FUJINAGA, JAMES, 1980). As figuras foram refeitas e adaptadas para o texto.

O fármaco captopril cristaliza-se no grupo espacial  $P2_12_12_1$  e apresenta quatro moléculas do fármaco por célula unitária. A estabilização da estrutura cristalina é alcançada

através de ligações de hidrogênio intermoleculares O3-H30...O1 que formam cadeias unidimensionais que se estendem em zig-zag ao longo do eixo cristalográfico *b*. A distância de ligação entre O3 e O1 é 2,592 (6) Å que indica que essa interação é relativamente forte. A Figura 8 apresenta essas ligações de hidrogênio intermoleculares do composto captopril.

Figura 8 - Ligações de hidrogênio intermoleculares do composto captopril.



Nota: Códigos de simetria: (i)  $1-x, -1/2+y, 1/2+z$ ; (ii)  $1-x, 1/2+y, 1/2-z$ ; (iii)  $x, 1+y, z$ ; (iv)  $1-x, 1,5+y, 1/2-z$ .

Fonte: Modificado (BOJARSKA, 2015; FUJINAGA, JAMES, 1980). As figuras foram refeitas e adaptadas para o texto.

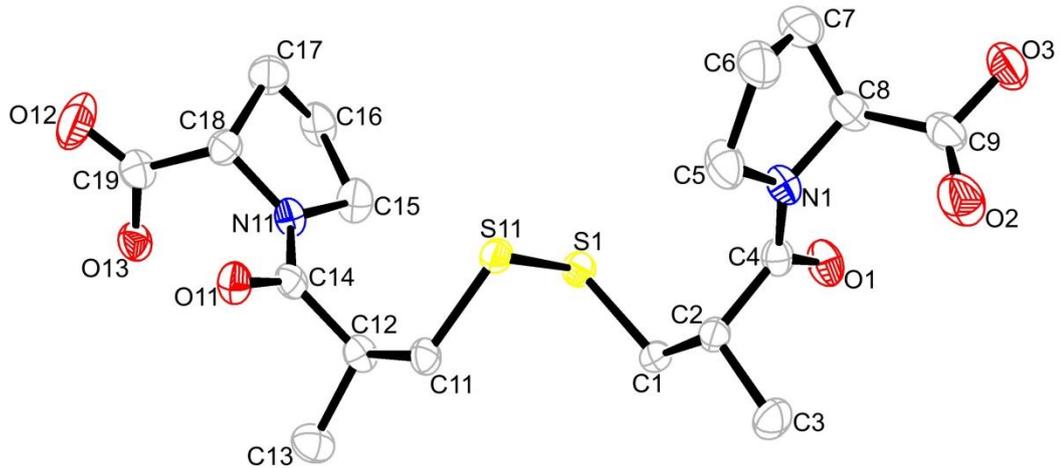
#### 1.2.2.2.1. Dissulfeto de Captopril

O captopril em forma sólida apresenta considerável estabilidade. Todavia, este fármaco é altamente susceptível a oxidação causada por altas temperaturas, exposição ao ar, humidade ou mistura com excipientes higroscópicos (BOJARSKA, 2015). O dímero dissulfeto de captopril é a impureza formada no processo oxidativo (SOUZA, 2012). A reação de degradação do fármaco captopril para formar dissulfeto de captopril tem sido descrita na literatura por vários autores (SOUZA, 2012; TIMMINS, 1982). Todas as reações envolvem a formação do ânion tiolato e subsequente mecanismo radicalar. Além da redução do princípio ativo pela degradação, a presença de uma quantidade elevada de dissulfeto fornece um sabor metálico ao comprimido o que reduz a adesão terapêutica (SOUZA, 2012).

A estrutura cristalina do composto dissulfeto de captopril foi descrita recentemente na literatura por Bojarska e colaboradores (BOJARSKA, 2015). O dissulfeto de captopril

crystaliza-se no grupo espacial  $P2_1$  e apresenta duas moléculas do dímero por célula unitária. O empacotamento cristalino é estabilizado por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. A estrutura cristalina do dissulfeto de captopril pode ser observada na Figura 9.

Figura 9 - Estrutura cristalina do composto dissulfeto de captopril.



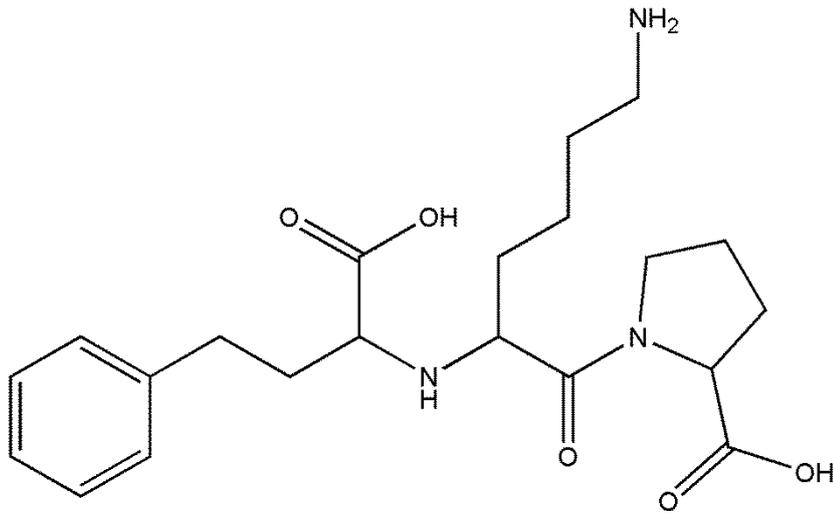
Nota: Elipsóides são desenhados em um nível de 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Modificado (BOJARSKA, 2015). A figura foi refeita e adaptada para o texto.

### 1.2.2.3. Fármaco Lisinopril

O fármaco IECA lisinopril, (S)-1-[N<sup>2</sup>-(1-carboxi-3-fenilpropil)-L-lisil]-L-prolina, é um dos fármacos inibidores da ECA mais utilizados por pacientes com hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (JOYNER, 2012; SORRENTI, 2013). É administrado oralmente na forma di-hidratada que é reconhecida como a forma cristalina mais estável, sendo, portanto amplamente usada na medicina (forma comercial) (FUJII, 2012; WANG, 2000). A Figura 10 mostra a estrutura molecular do composto lisinopril.

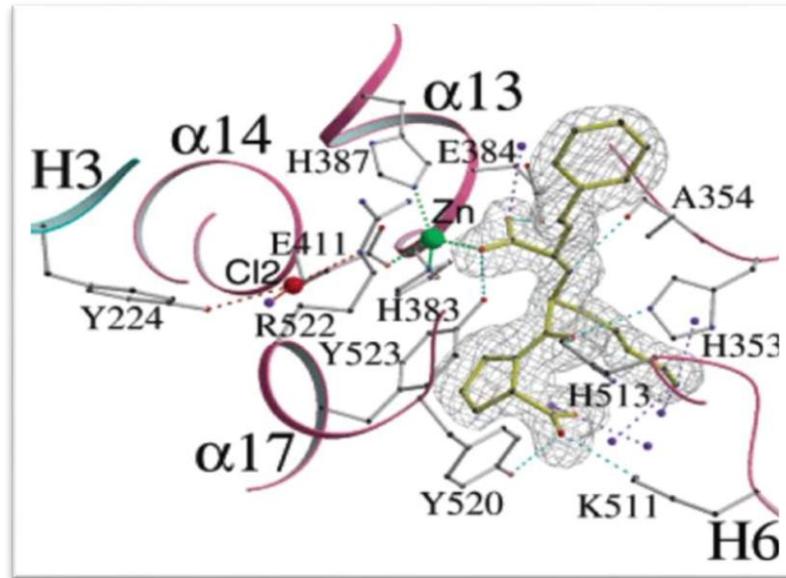
Figura 10 - Estrutura molecular do composto lisinopril.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

O mecanismo de ação do fármaco lisinopril é relacionado à formação de um complexo *in vivo* com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA (NATESH, 2003). Nesse complexo a geometria de coordenação do íon  $Zn^{2+}$  é tetraédrica. O íon  $Zn^{2+}$  está coordenado a duas moléculas de histidina através do átomo de nitrogênio do anel imidazólico, ao ácido glutâmico pelo átomo de oxigênio e ao fármaco lisinopril pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato central. Interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio e interações do tipo empacotamento  $\pi$  são suficientes para posicionar a molécula do substrato (SU, 2011). A Figura 11 exibe a estrutura cristalina do inibidor lisinopril interagindo com a ECA (NATESH, 2003). Pode-se observar a interação desse fármaco com a ECA através da coordenação do átomo de oxigênio do grupo carboxilato central de sua estrutura ao íon  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo desta enzima.

Figura 11 - Estrutura cristalina do inibidor lisinopril interagindo com a ECA.



Nota: O íon  $Zn^{2+}$  está representado pela cor verde e o inibidor em amarelo.

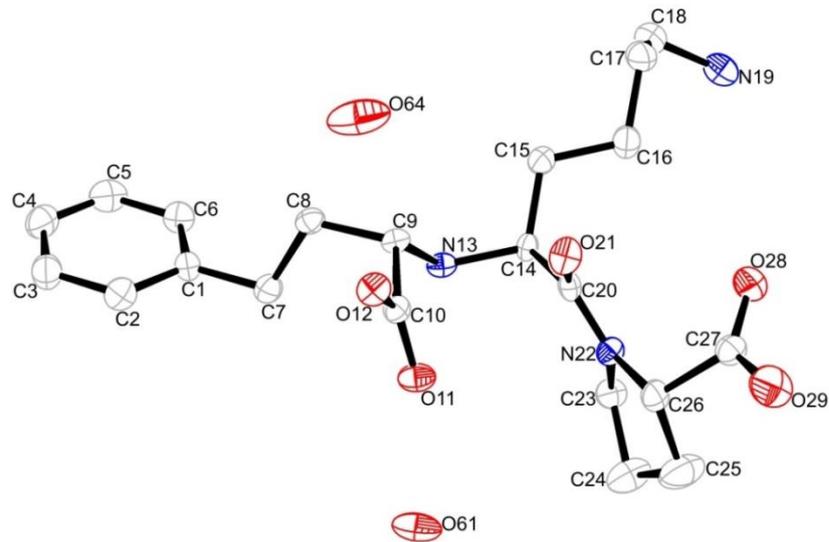
Fonte: Modificado (NATESH, 2004; NATESH, 2003). A figura foi recortada e adaptada para o texto.

As estruturas cristalinas das fases di-hidratada, mono-hidratada e anidra do fármaco lisinopril foram publicadas na literatura através da técnica de difração de raios X por policristais (FUJII, 2012; MICLAUS, 2014). No estudo de Fujii e colaboradores (FUJII, 2012) foi observado que a fase mono-hidratada do fármaco é instável e se transforma facilmente na fase di-hidratada na presença de água e na fase anidra em temperaturas elevadas. Constatou-se ainda que, todas as fases cristalinas do fármaco lisinopril cristalizam-se no grupo espacial  $P2_1$ . Um refinamento final utilizando o método de Rietveld (RIETVELD, 1969) foi realizado para todas as fases obtidas e mostrou a presença da fase di-hidratada como uma impureza presente na amostra da fase anidra.

Entretanto, a estrutura cristalina do fármaco lisinopril di-hidratado foi obtida através da técnica de difração de raios X por monocristal por Sorrenti e colaboradores (Figura 12) (SORRENTI, 2013). A característica mais importante verificada no composto lisinopril di-hidratado é seu caráter duplo zwitteriônico no estado sólido: ambos os átomos de nitrogênio N13 e N19 dos grupos amina são protonados, enquanto os dois grupos de ácidos carboxílicos estão na forma de carboxilato. Essa característica não foi observada na estrutura de lisinopril di-hidratado obtida via difração de raios X por policristais (FUJII, 2012). Uma grande rede de ligações de hidrogênio bidimensional é responsável pela estabilização do arranjo cristalino de

lisinopril di-hidratado no estado sólido. A Figura 13 mostra algumas ligações de hidrogênio presentes no composto lisinopril di-hidratado.

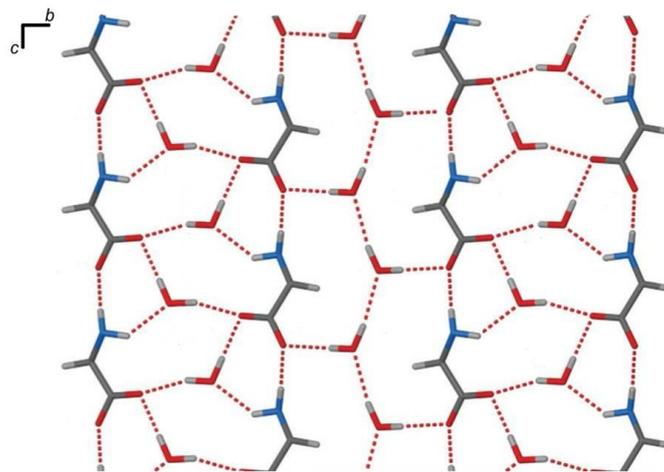
Figura 12 - Estrutura cristalina do fármaco IECA lisinopril di-hidratado.



Nota: Elipsóides são desenhados em um nível de 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Modificado (SORRENTI, 2013). A figura foi refeita e adaptada para o texto.

Figura 13 - Rede de ligações de hidrogênio presente no composto lisinopril di-hidratado.



Fonte: Modificado (SORRENTI, 2013). A figura foi cortada e adaptada para o texto.

#### 1.2.2.4. FÁRMACO ENALAPRIL

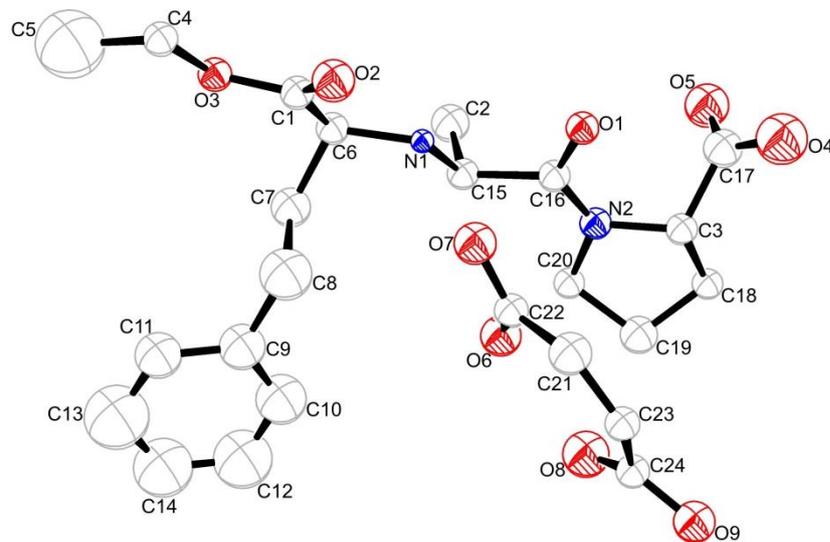
##### 1.2.2.4.1. Maleato de Enalapril

O fármaco IECA enalapril apresenta baixa solubilidade o que dificulta a absorção do mesmo pelo organismo. Por causa de sua baixa solubilidade é administrado na forma de maleato de enalapril (KIANG, 2003; PRÉCIGOUX, 1986), o que confere um aumento significativo da solubilidade e com isso absorção do fármaco *in vivo*.

A estrutura cristalina da forma I do fármaco maleato de enalapril obtida através de dados de difração de raios X por monocristal encontra-se publicada na literatura (PRÉCIGOUX, 1986). A forma I cristaliza-se no grupo espacial monoclinico  $P2_1$ . A neutralização da estrutura ocorre via protonação do grupo NH da porção Alanil do enalapril e desprotonação do átomo de oxigênio do maleato. Ligações de hidrogênio observadas entre os grupos NH do enalapril e os átomos de oxigênio do íon maleato são as principais interações responsáveis pela estabilidade do sólido cristalino. A Figura 14 mostra a estrutura cristalina da forma I do fármaco maleato de enalapril. No entanto, uma segunda forma cristalina do fármaco maleato de enalapril, denominada de forma II, também se encontra descrita na literatura (KIANG, 2003). A forma II do fármaco maleato de enalapril foi obtida usando dados de difração de raios X por policristais e é ligeiramente mais estável que a forma I. A forma II cristaliza-se no grupo espacial ortorrômbico  $P2_12_12_1$  e apresenta quatro moléculas do fármaco por célula unitária. Na estrutura cristalina da forma II, o padrão das ligações de hidrogênio e a conformação das moléculas de maleato de enalapril se assemelham bastante àquela da estrutura da forma I. Pequenas diferenças se referem ao empacotamento do anel aromático e a orientação do grupo metil (KIANG, 2003).

As formas I e II são formas polimórficas do fármaco maleato de enalapril. Polimorfismo é a capacidade de um composto existir em mais de uma forma cristalina no estado sólido e, por isso, poder exibir diferentes arranjos e/ou conformações das moléculas na rede cristalina (BERNSTEIN, 2008; 2011; BROG, 2013). É um fenômeno muito comum em sólidos farmacêuticos que pode afetar várias propriedades do fármaco, tais como solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade, etc (ARAÚJO, 2012).

Figura 14 - Estrutura cristalina da forma I do fármaco maleato de enalapril.



Nota: Elipsóides são desenhados em um nível de 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Modificado (PRÉCIGOUX, 1986). A figura foi refeita e adaptada para o texto.

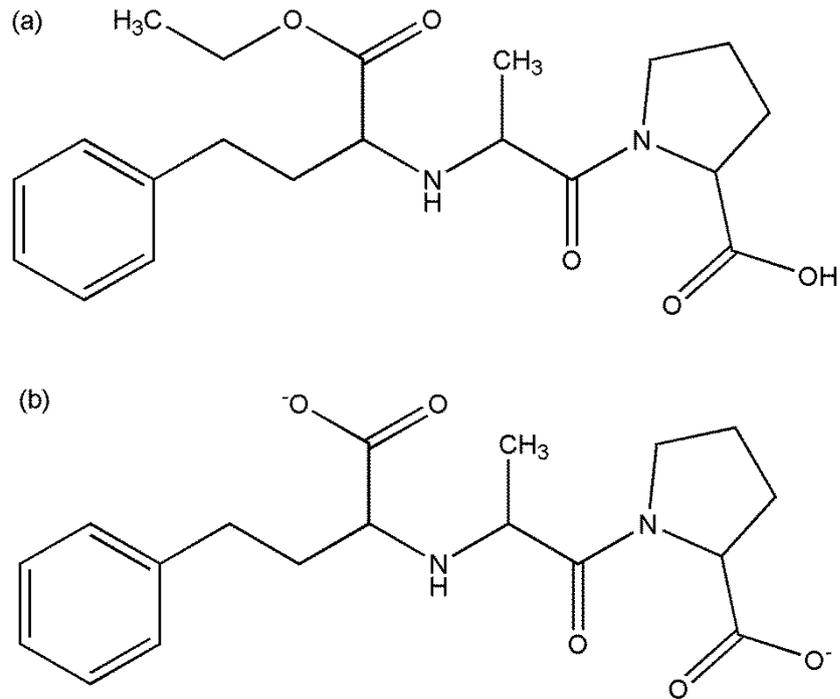
#### 1.2.2.4.2. Enalapril e Enalaprilato

O fármaco IECA enalapril é um pró-fármaco hidrolisado por esterases no fígado, produzindo seu metabólito ativo, o íon enalaprilato, o qual é um inibidor altamente potente da ECA. A Figura 15 apresenta a estrutura química do enalapril e do íon enalaprilato, respectivamente.

O mecanismo de ação do fármaco enalapril em sua forma ativa, o íon enalaprilato é relacionado à formação de um complexo *in vivo* com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA (NATESH, 2004). Nesse complexo a geometria de coordenação do íon  $Zn^{2+}$  é tetraédrica. O íon  $Zn^{2+}$  está coordenado a duas moléculas de histidina através do átomo de nitrogênio do anel imidazólico, ao ácido glutâmico pelo átomo de oxigênio e ao íon enalaprilato pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato central. Várias ligações de hidrogênio entre moléculas de água e o íon enalaprilato estão presentes e estabilizam o composto cristalino. A Figura 16 exhibe a estrutura cristalina do inibidor íon enalaprilato interagindo com a ECA (NATESH, 2004). Pode-se observar a interação deste fármaco com a ECA através da coordenação do átomo de oxigênio do grupo carboxilato central de sua

estrutura ao íon  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo dessa enzima, assim como observado no caso do fármaco IECA lisinopril.

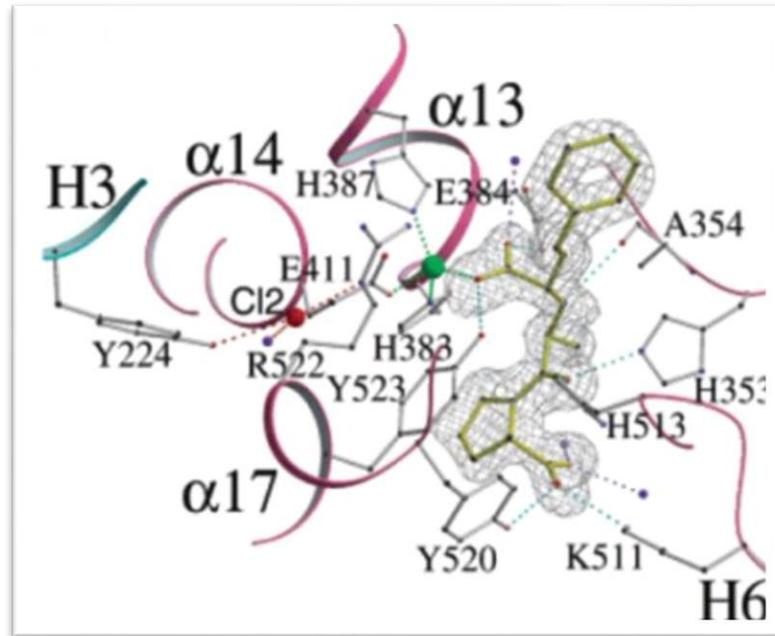
Figura 15 - Estrutura química do enalapril e do íon enalaprilato.



Legenda: (a) enalapril e (b) íon enalaprilato.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 16 - Estrutura cristalina do inibidor íon enalaprilato interagindo com a ECA.



Nota: O íon  $Zn^{2+}$  está representado pela cor verde e o inibidor em amarelo.

Fonte: Modificado (NATESH, 2004). A figura foi recortada e adaptada para o texto.

#### 1.2.2.5. Efeitos colaterais decorrentes do uso dos fármacos IECA

Os fármacos IECA apresentam bom perfil de tolerabilidade pelo organismo. Entretanto tosse seca, alteração do paladar e, mais raramente, reações de hipersensibilidade com erupções cutânea são efeitos adversos observados (CARDIOLOGIA, 2010).

### 1.3. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é realizar o estudo estrutural de complexos formados pelo princípio ativo dos fármacos inibidores da ECA captopril, lisinopril e enalapril e o íon  $Zn^{2+}$  para comparar se *in vitro* os sítios de coordenação desses medicamentos é parecido com o sugerido *in vivo*.

A investigação das estruturas cristalinas obtidas fornecerá os possíveis modos de coordenação desses ligantes com o sítio de  $Zn^{2+}$ , além da proporção metal-ligante nos complexos formados e as interações intermoleculares responsáveis pela estabilização do sólido cristalino. Esta investigação contribuirá para um melhor entendimento de como ocorre a interação ECA-fármaco no organismo humano.

O estudo da interação enzima ECA com o fármaco captopril também será mimetizado pela análise da distribuição da densidade eletrônica do complexo de coordenação obtido entre o fármaco captopril e o íon  $Zn^{2+}$ , que analisará o caráter das ligações do íon  $Zn^{2+}$  e a ocupação dos orbitais *d*. Cálculos DFT no estado sólido também serão realizados para o fármaco captopril e seu dímero dissulfeto de captopril.

Contudo, espera-se que a análise detalhada das estruturas cristalinas formadas seja uma ferramenta fundamental na compreensão da ação desses fármacos e também em sínteses previamente programadas, contendo a estrutura molecular bem como os grupos funcionais de interesse importantes para que haja uma atividade farmacológica adequada.

## 2. DENSIDADE ELETRÔNICA DE DEFORMAÇÃO

O espalhamento de raios X pelos elétrons é sempre bem mais significativo que o espalhamento pelo núcleo, dessa forma, as intensidades de espalhamento de raios X são exclusivamente determinadas pela distribuição de densidade eletrônica no cristal (DINIZ, 2003; KORITSANSZKY, COPPENS, 2001).

A grande maioria das determinações estruturais via difração de raios X utilizam o Modelo do Átomo Independente (MAI), o qual se assume uma distribuição esférica de densidade eletrônica em torno dos núcleos atômicos, que é aquela apresentada por átomos isolados (COPPENS, 1997; KORITSANSZKY, COPPENS, 2001). No entanto, a Teoria de Ligação de Valência informa que apenas a camada eletrônica de valência dos átomos é deformada durante a formação de ligações químicas, enquanto que as camadas mais internas permanecem inalteradas (SHRIVER, ATKINS, 2008). Assim, a densidade eletrônica [ $\rho(r)$ ] total de um átomo pode ser descrita como:

$$\rho_a^{total}(r) = \rho_{caroço}(r) + \rho_{valência}(r). \quad (1)$$

Através da equação 1 pode-se observar que, quanto maior for a contribuição da densidade eletrônica de valência para o espalhamento de um determinado átomo, menos adequado é a utilização do MAI.

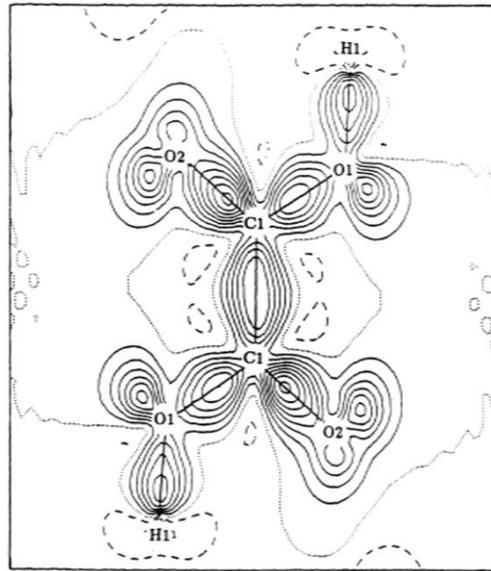
A densidade eletrônica de deformação é definida como (COPPENS, 1997; KORITSANSZKY, COPPENS, 2001):

$$\Delta\rho(r) = \frac{1}{V} \sum_H [F_{obs}(H) - F_{MAI}(H)] \exp(-2\pi i H r). \quad (2)$$

E a mesma mostra acúmulo de densidade eletrônica em regiões de ligações químicas e pares eletrônicos isolados. Na equação 2,  $F_{obs}(H)$  refere-se ao fator de estrutura observado e  $F_{MAI}(H)$  ao fator de estrutura obtido através do MAI.

A figura 17 mostra um mapa de  $\Delta\rho(r)$  para o ácido oxálico (COPPENS, 1997). As regiões de acúmulo de densidade eletrônica (ligações químicas e pares eletrônicos isolados) podem ser visualizadas com clareza.

Figura 17 - Mapa de  $\Delta\rho(r)$  para o ácido oxálico.



Nota: Os contornos contínuos representam deformação de densidade eletrônica negativa (excesso de elétrons) e os pontilhados deformação de densidade eletrônica positiva (deficiência de elétrons). Os contornos são de  $0,10 e \text{Å}^{-3}$ .

Fonte: Modificado (ZOBEL, 1992). A figura foi adaptada para o texto.

## 2.1. REFINAMENTO DE DEFORMAÇÃO ELETRÔNICA

Para que as deformações de densidade eletrônica devido à formação das ligações químicas sejam levadas em conta, é conveniente expressar a densidade eletrônica total em termo de parâmetros refináveis no procedimento dos mínimos quadrados. O modelo mais comumente usado por alguns algoritmos é baseado na expansão de  $\Delta\rho(r)$  em uma série finita de multipolos centrada no núcleo.

O formalismo de Hansen e Coppens (COPPENS, 1997; HANSEN, COPPENS, 1978) descreve a densidade eletrônica total de cada átomo como uma soma de três componentes, sendo que o último dos três componentes se refere à não esfericidade da distribuição da densidade eletrônica, ou seja, a  $\Delta\rho(r)$ :

$$\rho_{at}(r) = P_c \rho_{caroço}(r) + P_v \kappa^3 \rho_{valência}(\kappa r) + \Delta\rho_{at}(r) \quad (3a)$$

$$\Delta\rho_{at}(r) = \sum_{l=0}^{l_{\max}} \kappa'^3 R_l(\kappa' r) \sum_{m=0}^l P_{lm\pm} d_{lm\pm}(\theta, \varphi) \quad (3b)$$

onde  $\rho_{\text{caroço}}$  é a densidade eletrônica do caroço;  $P_c$  é a população do caroço;  $\rho_{\text{valência}}$  é a densidade eletrônica da camada de valência;  $P_v$  é a população da camada de valência;  $\kappa$  e  $\kappa'$  são os fatores de contração-expansão da camada de valência;  $R_l$  é a função radial e  $P_{lm\pm}$  e  $d_{lm\pm}$  são os multipolos e as densidades de deformação descritos por funções angulares, respectivamente.

### 2.1.1. Formalismo $\kappa$

O formalismo  $\kappa$  é a modificação do MAI que utiliza apenas os dois primeiros termos da equação 3a (COPPENS, 1997). A simples separação do espalhamento dos elétrons de valência daqueles das camadas internas, torna possível o ajuste populacional e o ajuste da dependência radial da camada de valência. Isto faz com que haja a possibilidade de descrição de transferência de carga entre os átomos. Na prática,  $P_v$  e  $\kappa$  são adicionados aos parâmetros convencionais da análise estrutural. Então, no formalismo  $\kappa$  a densidade atômica é descrita como:

$$\rho_{at} = \rho_{\text{caroço}} + P_v \kappa^3 \rho_{\text{valência}}(\kappa r). \quad (4)$$

O parâmetro  $\kappa$  analisa a coordenada radial  $r$ : quando  $\kappa > 1$  a mesma densidade é obtida em um valor menor de  $r$  e a camada de valência é contraída. Ao contrário, quando  $\kappa < 1$ , a camada de valência é expandida.

Apesar do formalismo  $\kappa$  levar em conta a transferência de carga entre os átomos, a não esfericidade da distribuição da densidade eletrônica em torno dos átomos ainda não é considerada.

### 2.1.2. Expansão da densidade de deformação em multipolos

A não esfericidade da distribuição da densidade eletrônica, conferida através da expansão da densidade de deformação em multipolos é descrita pelo terceiro termo na equação 3a (COPPENS, 1997). No formalismo de multipolos as funções de densidade são produtos de funções radiais  $R_l$  e funções angulares  $d_{lm\pm}$ . As funções de densidade harmônica esférica ( $d_{lm\pm}$ ) são chamadas multipolos e definem a simetria da densidade de deformação.

## 2.2. TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS

### 2.2.1. Análise topológica

A teoria quântica de átomos em moléculas (BADER, 1994) fornece parâmetros quantitativos para a interpretação da  $\rho(r)$  após o término do refinamento de deformação de densidade eletrônica. Isso permite que informações acerca das ligações químicas entre os átomos sejam obtidas. A teoria é baseada na análise topológica da  $\rho(r)$ .

A análise topológica da  $\rho(r)$  pode ser realizada através do gradiente,  $\nabla\rho(r)$  e do Laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  de densidade eletrônica:

$$\nabla\rho(r) = \frac{\partial\rho(r)}{\partial x}i + \frac{\partial\rho(r)}{\partial y}j + \frac{\partial\rho(r)}{\partial z}k \quad (5)$$

$$\nabla^2\rho(r) = \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial z^2}. \quad (6)$$

Mapas de  $\rho(r)$  mostram pontos críticos de ligação, PCL (pontos onde  $\nabla\rho(r)=0$ ). Esses pontos representam situações definidas de  $\rho(r)$ , ou seja, nesses pontos tem-se um ponto de máximo, de mínimo ou de inflexão da  $\rho(r)$ . A diferenciação entre eles é feita mediante a  $\nabla^2\rho(r)$ , que corresponde à curvatura da função  $\rho(r)$ .

Cada termo do lado direito da equação 6 corresponde à curvatura em um dada direção (i, j ou k). Essas curvaturas são representadas como  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$  em que  $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$ . A equação 6 pode então ser rescrita:

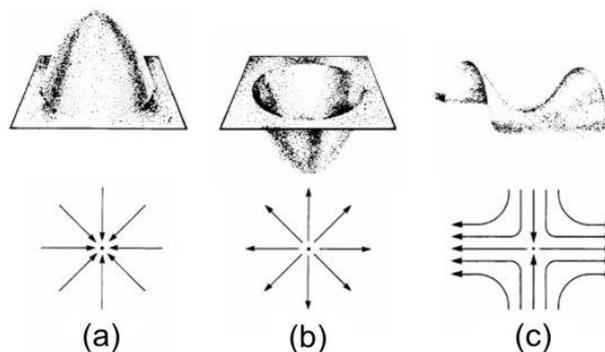
$$\nabla^2 \rho(r) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3. \quad (7)$$

Os pontos críticos são representados como  $(\omega, \sigma)$ .  $\omega$  é o número de curvaturas não nulas na equação (7) e  $\sigma$  é a soma algébrica dos sinais das curvaturas. Estruturas cristalinas têm  $\rho(r)$  tridimensionais, então  $\omega = 3$ . Nesse caso existem quatro tipos de pontos críticos:

- 1) Pontos (3, -3): apresentam todas as curvaturas negativas;  $\rho(r)$  tem um máximo local (posições nucleares);
- 2) Pontos (3, +3): apresentam todas as curvaturas positivas;  $\rho(r)$  tem um mínimo local (centro de estruturas do tipo gaiola);
- 3) Pontos (3, +1): apresentam duas curvaturas positivas e uma curvatura negativa (centro de anéis);
- 4) Pontos (3, -1): apresentam duas curvaturas negativas e uma curvatura positiva (ponto de cela encontrado entre pares de núcleos ligados). O ponto crítico (3, -1) é chamado de *ponto crítico de ligação*.

A figura 18 ilustra os pontos críticos (2, +2), (2, -2) e (2, 0) para  $\rho(r)$  bidimensional. Os vetores  $\nabla\rho(r)$  originam-se em mínimos de  $\rho(r)$  e terminam em máximos. Assim, geram-se trajetórias que conectam os átomos. Os núcleos atraem os vetores gradiente de densidade porque neles todos os vetores  $\nabla\rho(r)$  terminam. Em pontos (2, +2) ou (3, +3) os vetores se originam e nos pontos (2, 0) ou (3, -1) e (3, +1) os vetores podem se originar ou terminar, dependendo das curvaturas de  $\rho(r)$ . A Figura 19 mostra o aspecto de mapas de  $\nabla\rho(r)$ .

Figura 18 - Ilustração dos pontos críticos para  $\rho(r)$  bidimensional.

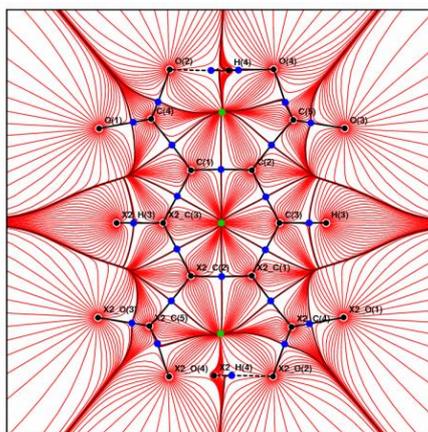


Legenda: (a) Ponto de máximo (2, -2); (b) Ponto de mínimo (2, +2) e (c) Ponto de sela (2, 0).

Nota: As setas representam os vetores  $\nabla\rho(r)$  e os pontos são os pontos críticos.

Fonte: Modificado (COPPENS, 1997). As figuras foram redistribuídas e adaptadas para o texto.

Figura 19 - Mapa de  $\nabla\rho(r)$  para o ânion 1,4-di-hidrogeno-piromelitato.



Fonte: Modificado (SANTOS, 2012a; SANTOS, 2012b). A figura foi adaptada para o texto.

### 2.2.2. Classificação topológica de ligações químicas

Para a descrição da classificação topológica de ligações químicas os valores de densidade eletrônica e das curvaturas  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$  nos pontos críticos de ligação são utilizados. A natureza das interações pode ser quantificada através da análise da densidade eletrônica no ponto crítico de ligação,  $\rho_{PCL}$  e das características do Laplaciano no ponto crítico da ligação,  $\nabla^2\rho_{PCL}$  (COPPENS, 1997; KORITSANSZKY, COPPENS, 2001). Valores do Laplaciano da

densidade eletrônica positivos ocorrem entre átomos com interações iônicas, também chamadas de interações de camada fechada. Nesse caso,  $\rho_{\text{PCL}}$  assume valores relativamente pequenos. Valores do Laplaciano da densidade eletrônica negativos são observados entre átomos com interações covalentes, ou interações compartilhadas. Quando o caráter covalente da interação é predominante, o valor de  $\rho_{\text{PCL}}$  é alto quando comparado ao restante da região internuclear (COLE, HICKSTEIN, 2013).

As duas curvaturas negativas  $\lambda_1, \lambda_2$  do  $\nabla^2 \rho_{\text{PCL}}$  no ponto (3, -1) definem a elipticidade,  $\varepsilon$ , da ligação:

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (8)$$

na qual  $\lambda_1 > \lambda_2$ . Elipticidade da ligação é o termo que indica a simetria da distribuição da densidade eletrônica no ponto crítico. A ligação simples ( $\sigma$ ) possui simetria cilíndrica, logo  $\lambda_1 = \lambda_2$  e  $\varepsilon = 0$ .  $\varepsilon$  é uma medida do caráter  $\pi$  da ligação e aumenta com esse caráter.

### 2.3. OCUPAÇÃO DOS ORBITAIS $d$

Para os metais de transição, a principal responsável pela não esfericidade dos átomos é a ocupação dos orbitais  $d$ , pois a sobreposição desses orbitais com os dos ligantes é pequena (HOLLADAY, 1983). A camada de valência dos metais de transição é formada principalmente pelos elétrons dos orbitais  $d$ , portanto pode-se fazer a aproximação de que a densidade da camada de valência dos metais de transição é a densidade eletrônica dos orbitais  $d$ .

$$\rho_d = P_v \kappa^3 \rho_{\text{valência}}(\kappa r) + \sum_{l=0}^4 \kappa'^3 R_l(\kappa' r) \sum_{m=0}^l P_{lm\pm} d_{lm\pm} \quad (9)$$

Descrevendo a densidade dos elétrons  $d$  em termos dos orbitais  $d_i$ , sendo que todos apresentam a parte radial comum, tem-se que:

$$\rho_d = \sum_{i=1}^5 P_i |d_i|^2 + \sum_{i=1}^5 \sum_{j>i}^5 P_{ij} d_i d_j \quad (10)$$

A relação entre os coeficientes dos orbitais  $P_i$  e as populações dos multipolos  $P_{lm\pm}$  é obtida pela matriz M (HOLLADAY, 1983):

$$P_{lm\pm} = MP_i \quad (11)$$

Sendo  $P_i$  os elementos da matriz que representam tanto os cinco coeficientes dos orbitais puros ( $P_i$ ) quanto dos dez termos cruzados ( $P_{ij}$ ).  $P_{lm\pm}$  é a matriz dos coeficientes das quinze funções de onda dos harmônicos esféricos gerados pelos produtos dos orbitais  $d$ . Logo, a ocupação dos orbitais  $d$  utilizando as populações de multipolos é:

$$P_i = M^{-1}P_{lm\pm}. \quad (12)$$

### 3. PARTE EXPERIMENTAL E METODOLOGIAS

#### 3.1. SÍNTESES

##### 3.1.1. Sínteses envolvendo o fármaco captopril

###### 3.1.1.1. Síntese do composto dissulfeto de captopril (*DISCAP*)

O composto dissulfeto de captopril foi obtido através de condições hidrotérmicas. Aproximadamente 8 mL de uma solução aquosa contendo captopril (0,23 mmol) foi adicionada a 8 mL de uma solução aquosa contendo  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,11 mmol). Essa mistura foi transferida para um recipiente de teflon inserido em uma autoclave. A rampa de aquecimento usada teve início em 25°C. A temperatura foi aumentada até 87°C durante aproximadamente 3 horas e mantida constante por 24 horas. O retorno à temperatura ambiente foi feito em 40 horas. Ao final deste processo a solução resultante foi transferida para um béquer e deixada em repouso. Após sete dias observou-se a formação de alguns cristais incolores adequados para a análise por difração de raios X por monocristal com um rendimento de 20%.

###### 3.1.1.2. Síntese do complexo captopril com $\text{Zn}^{2+}$ (*CAPZn*)

Uma solução etanólica (10 mL) de  $\text{ZnCl}_2$  (0,35 mmol) foi adicionada lentamente a uma solução de captopril (0,23 mmol) em dimetilformamida (10 mL). A solução resultante foi deixada em repouso à temperatura ambiente. Após uma semana, cristais incolores adequados para a análise por difração de raios X por monocristal foram formados com um rendimento de 47%.

### 3.1.2. Sínteses envolvendo o fármaco lisinopril

#### 3.1.2.1. Primeira síntese do complexo lisinopril com $Zn^{2+}$ (*LISZn1*)

O complexo *LISZn1* foi obtido através da adição gota a gota, sob agitação, de uma solução metanólica (2 mL) de  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (1,13 mmol) a uma solução de lisinopril di-hidratado (1,13 mmol) e trietilamina (1,09 mmol) em metanol (15 mL). A síntese foi realizada em temperatura ambiente (GONZALEZ, 1997). Ao final deste processo observou-se a formação de um material que visualmente pareciam monocristais com um rendimento de 52%.

Uma mistura física dos reagentes  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (1,13 mmol), lisinopril di-hidratado (1,13 mmol) e trietilamina (1,09 mmol) foi obtida a fim de ser comparada ao complexo *LISZn1*.

#### 3.1.2.2. Segunda síntese do complexo lisinopril com $Zn^{2+}$ (*LISZn2*)

Utilizou-se a síntese solvotérmica para obtenção do composto *LISZn2*. Aproximadamente 8 mL de uma solução metanólica de  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (0,89 mmol) foi adicionada a 10 mL de uma solução aquosa contendo o fármaco lisinopril di-hidratado (3,40 mmol) e trietilamina (3,26 mmol). Essa mistura foi transferida para um recipiente de teflon inserido em uma autoclave e levada para uma estufa. A rampa de aquecimento usada teve início em 25°C. A temperatura foi aumentada até 80°C durante 2 horas e mantida constante por 38 horas. O retorno à temperatura de 25°C foi feita em 99 horas. Ao final deste processo observou-se a formação de cristais incolores apropriados à análise por difração de raios X por monocristais com um rendimento de 60%.

### 3.1.3. Sínteses envolvendo o fármaco maleato de enalapril

#### 3.1.3.1. Síntese de monocristais de maleato de enalapril (*MEFormaII*)

O objetivo inicial desta síntese era a obtenção de um complexo entre o fármaco maleato de enalapril e o íon  $Zn^{2+}$ , entretanto, os monocristais obtidos indicaram a presença apenas do fármaco maleato de enalapril puro. Estes monocristais foram obtidos pela mistura lenta de uma solução de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (1 mmol) em uma solução do fármaco maleato de enalapril (1 mmol) usando água como solvente. Após alguns dias observou-se a formação de alguns cristais incolores apropriados à análise por difração de raios X por monocristais com um rendimento de 60%.

#### 3.1.3.2. Hidrólise do fármaco maleato de enalapril (*HIDROME*)

Uma mistura de maleato de enalapril (0,41 mmol) e hidróxido de potássio (3,21 mmol) em metanol (100 mL) foi levada a reagir por 11 dias a 35°C, sob agitação e refluxo (KHURANA, 2004). Um precipitado branco foi formado ao final desta síntese com um rendimento de 10%.

## 3.2. MATERIAIS E METODOLOGIAS

### 3.2.1. Reagentes

Todos os reagentes são da Aldrich com alto grau de pureza analítica (PA), com exceção dos fármacos captopril e lisinopril di-hidratado que foram adquiridos através da farmácia universitária da Universidade Federal de Juiz de Fora.

### **3.2.2. Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN)**

A análise elementar de C, H e N foram realizadas em um analisador Perkin-Elmer 2400, na central analítica da Universidade de São Paulo.

### **3.2.3. Análises térmicas**

#### **3.2.3.1. TGA / DTA**

Os dados das análises térmicas (TGA e DTA) foram coletados em um equipamento Shimadzu TG-60 utilizando 3,0 mg de amostra acondicionada em cadinho de platina. As amostras foram aquecidas a  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  da temperatura ambiente até  $600\text{ }^{\circ}\text{C}$  sob uma atmosfera de ar (vazão =  $50\text{ mL min}^{-1}$ ).

### **3.2.4. Espectros vibracionais**

#### **3.2.4.1. Espectros vibracionais na região do infravermelho (IV)**

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em um espectrômetro Alpha Bruker FT-IR na região de  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  com uma média de 64 varreduras e  $4\text{ cm}^{-1}$  de resolução espectral utilizando como suporte pastilhas de KBr.

#### **3.2.4.2. Espectros vibracionais Raman**

As análises de espectroscopia Raman foram realizadas utilizando um instrumento Bruker RFS 100 equipado com um laser  $\text{Nd}^{3+}$  / YAG operando em  $1064\text{ nm}$ , no infravermelho próximo, e um detector de Ge resfriado com nitrogênio líquido, com uma média de 512 acumulações e  $4\text{ cm}^{-1}$  de resolução espectral.

### 3.2.5. Difração de raios X

#### 3.2.5.1. Difração de raios X por monocristais

Os dados de difração de raios X por monocristais dos compostos deste trabalho foram obtidos nos difratômetros Oxford GEMINI A - Ultra com detector CCD pertencente ao Laboratório de Cristalografia (LabCri), localizado no Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais e SuperNova pertencente a John Hopkins University, localizada em Baltimore, nos Estados Unidos da América. Utilizou-se para as medidas as radiações  $K\alpha\text{Mo}$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) em temperatura ambiente (298 K) e  $K\alpha\text{Cu}$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) em baixa temperatura (120 K). Para coleta dos dados, redução e refinamento das células unitárias, utilizou-se o programa CrysAlisPro, Version 137.37.32 (CRYALISPRO, 2014). As estruturas foram resolvidas e refinadas utilizando-se o programa SHELX-2013 (SHELDRICK, 2008), estruturado nos métodos de Patterson (PATTERSON, 1934) e Diretos (LADD, PALMER, 2003) para resolução e nos métodos dos mínimos quadrados para o refinamento. O parâmetro empírico  $x$  de correção de extinção isotrópica foi refinado de acordo com o método descrito por Larson (LARSON, 1970). Foi aplicada a correção de absorção multiscan (BLESSING, 1995). Foram atribuídos os parâmetros de deslocamento anisotrópico a todos os átomos não-hidrogenóides. Átomos de hidrogênio foram localizados a partir dos mapas da diferença de Fourier e os parâmetros de deslocamento isotrópico foram refinados em grupo ou fixados. As estruturas foram desenhadas utilizando-se os programas ORTEP-3 for Windows (FARRUGIA, 1997) e MERCURY (MACRAE, 2006).

#### 3.2.5.2. Difração de raios X por policristais

Os dados de difração de raios X por policristais dos compostos deste trabalho foram obtidos no difratômetro Bruker D8 Advance DaVinci, com tubo de cobre ( $K\alpha = 1,54056 \text{ \AA}$ ), filtro de Ni, detector Lynxeye e geometria de Bragg-Brentano. A fenda de incidência utilizada em todas as medidas foi 0,6 mm. A tensão aplicada foi de 40 kV e a corrente de 40 mA. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente no intervalo de 5 a 50° em  $2\theta$ . Para os compostos captopril, *LISZn2* e *MEFormaII* foram usados passo de 0,01° e tempo de contagem de 0,1 s por passo. Para o complexo *LISZnI* usou-se um passo de 0,02° e tempo de

contagem de 0,05 s por passo. Passo de  $0,01^\circ$  e tempo de contagem de 15 s por passo foi utilizado para a mistura física de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina. A medida de *DISCAP* foi realizada com passo de  $0,01^\circ$  e tempo de contagem de 2 s por passo e a de *CAPZn* com passo de  $0,02^\circ$  e tempo de contagem de 1 s por passo.

Os difratogramas do fármaco captopril ao longo do tempo com exposição ao ar foram coletados no intervalo angular de 5 a  $50^\circ$  em  $2\theta$ , com passo de  $0,01^\circ$  e tempo de contagem de 0,5 s por passo. Para o tratamento dos dados de difração da amostra do fármaco captopril com exposição de 52 semanas ao ar foi utilizado o pacote de programas GSAS/EXPGUI (LARSON, DREELE, 1994; TOBY, 2001). A quantificação de fases nessa amostra foi realizada pelo método de Rietveld (RIETVELD, 1969). Para o refinamento foi utilizada a função de perfil pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings (THOMPSON, 1987). A radiação de fundo foi ajustada pelo polinômio de Chebyshev (LARSON, DREELE, 1994). Os seguintes parâmetros foram refinados: fator de escala, célula unitária, radiação de fundo, deslocamento da amostra, assimetria do perfil, deslocamentos atômicos isotrópicos U e orientação preferencial.

### 3.2.6. Cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade

As propriedades estruturais e eletrônicas dos compostos captopril, *DISCAP* e *CAPZn* foram investigadas. Todos os cálculos foram realizados através da teoria do funcional de densidade (DFT) a qual utiliza a aproximação do gradiente generalizado (GGA) e do potencial de troca e correlação proposto por Perdew e Wang (PERDEW, WANG, 1992) implementado no pacote Quantum-ESPRESSO PWscf (GIANNOZZI, 2009). Os elétrons do caroço foram descritos através de pseudopotenciais ultrasoft considerando a seguinte configuração de valência: S:  $3s^2 3p^4$ ; O:  $2s^2 2p^4$ ; N:  $2s^2 2p^3$ ; C:  $2s^2 2p^2$  e H:  $1s^1$ . Os elétrons de valência foram expandidos em ondas planas com uma energia cinética de corte de 60 Ry e 480 Ry para a densidade de carga de corte. Uma amostragem de pontos  $\mathbf{k}$  de  $4 \times 4 \times 4$  foi usada para a otimização dos cálculos e para a análise da densidade de estados (DOS), uma amostragem de pontos  $\mathbf{k}$  de  $8 \times 8 \times 8$  foi usada. Uma rede de pontos  $\mathbf{k}$  usada para os processos de otimização é capaz de reproduzir energias eletrônicas com um erro inferior a  $10^{-3}$  Ry em comparação com amostragens de pontos  $\mathbf{k}$  maiores.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. ANÁLISE ELEMENTAR DE CHN

#### 4.1.1. Compostos *DISCAP* e *CAPZn*

Os dados da análise elementar de CHN para os compostos *DISCAP* e *CAPZn* estão expostos na Tabela 3. Através da análise elementar foi possível estabelecer a fórmula mínima  $C_{18}H_{28}N_2O_6S_2$  para o composto dissulfeto de captopril e  $ZnSC_9H_{13}NO_3$  para o complexo *CAPZn*. A análise elementar de CHN para *CAPZn* sugeriu uma relação estequiométrica metal-ligante de 1:1 (um mol de íons  $Zn^{2+}$  para um mol do ligante captopril totalmente desprotonado). Isto garante a neutralidade do composto formado.

Tabela 3 - Resultados de análise elementar e proposta para fórmula mínima dos compostos *DISCAP* e *CAPZn*.

<i>DISCAP</i> - $C_{18}H_{28}N_2O_6S_2$			
	%C	%H	%N
Experimental	50,03	6,55	6,43
Calculado	49,98	6,52	6,48
Desvio relativo / %	0,10	0,46	0,77
<i>CAPZn</i> - $ZnSC_9H_{13}NO_3$			
	%C	%H	%N
Experimental	38,53	5,03	5,11
Calculado	38,52	4,67	4,99
Desvio relativo / %	0,03	7,71	2,41

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.1.2. Compostos *LISZn1* e *LISZn2*

Os resultados da análise elementar de CHN para o composto *LISZn1* indicam que a fórmula mínima apresenta um mol de íons  $Zn^{2+}$  para um mol do ligante lisinopril em sua forma zwitteriônica, na qual ambos os átomos de nitrogênio dos grupos amina são protonados, enquanto os dois grupos de ácidos carboxílicos estão na forma de carboxilato, com a presença de dois mols de contra-íons perclorato, dois mols de moléculas de água e um mol de trietilamina. A análise termogravimétrica realizada posteriormente em *LISZn1* poderá aferir sobre a disposição das moléculas de água na estrutura (se estão coordenadas ao sítio metálico ou simplesmente presentes na rede). Os resultados para o composto *LISZn2* sugerem que a fórmula mínima apresenta um mol de íons  $Zn^{2+}$  para um mol do ligante lisinopril totalmente desprotonado. A presença de quatro mols de moléculas de água também pode ser constatada. O número de mols de moléculas de água bem como sua disposição na estrutura foi confirmado por difração de raios X por monocristais. A Tabela 4 mostra os resultados referentes à análise elementar e a fórmula mínima proposta para os compostos *LISZn1* e *LISZn2*.

Tabela 4 - Resultados de análise elementar e proposta para fórmula mínima dos compostos *LISZn1* e *LISZn2*.

<i>LISZn1</i> - $ZnC_{27}H_{50}Cl_2N_4O_{15}$			
$[Zn(LIS)](ClO_4)_2NEt_3 \cdot 2H_2O$			
	%C	%H	%N
Experimental	41,03	6,13	6,88
Calculado	40,18	6,24	6,94
Desvio relativo / %	2,11	1,76	0,86
<i>LISZn2</i> - $ZnC_{21}H_{37}N_3O_9$			
$Zn(LIS) \cdot 4H_2O$			
	%C	%H	%N
Experimental	46,37	6,41	7,62
Calculado	46,63	6,89	7,77
Desvio relativo / %	0,57	6,97	1,93

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

### 4.1.3. Composto *HIDROME*

Os dados da análise elementar de CHN para o composto *HIDROME* estão expostos na Tabela 5. Através da análise elementar foi possível estabelecer a fórmula molecular mínima  $C_{18}H_{24}N_2K_4O_7$  para este composto, supondo a presença de um mol do íon enalaprilato, quatro mols de íons  $K^+$  e dois mols de íons hidroxila, o que garante a neutralidade do composto formado.

Tabela 5 - Resultado de análise elementar e proposta para fórmula mínima do composto *HIDROME*.

<i>HIDROME</i> - $C_{18}H_{24}N_2K_4O_7$			
	%C	%H	%N
Experimental	38,65	4,60	5,09
Calculado	40,28	4,51	5,22
Desvio relativo / %	4,05	2,00	2,49

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

## 4.2. ANÁLISES TÉRMICAS (TGA / DTA)

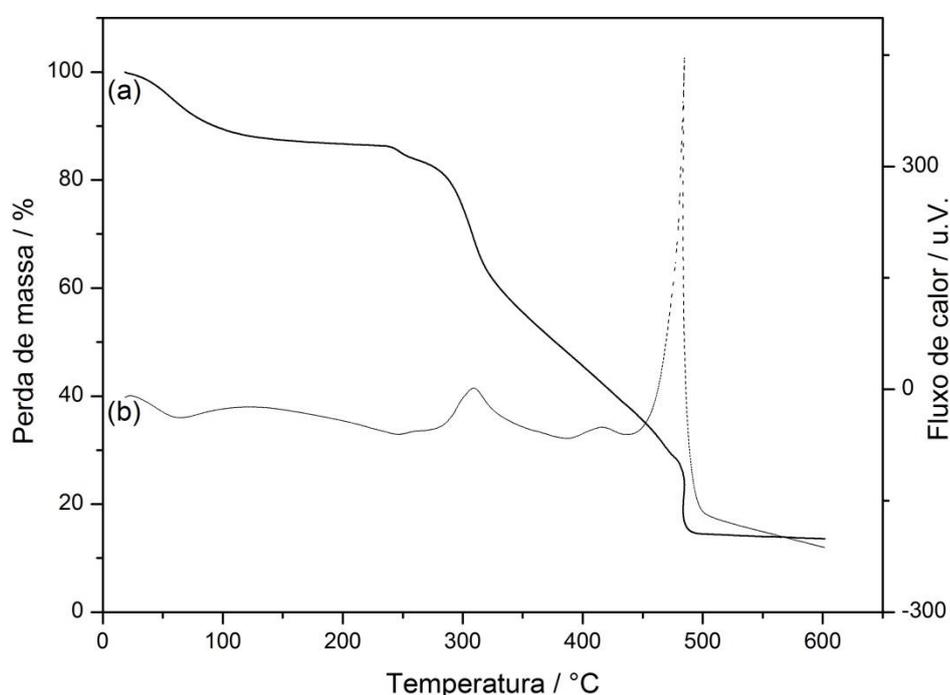
### 4.2.1. Composto *LISZn1*

Os cálculos para perda de massa em todas as análises termogravimétricas realizadas foram feitos levando-se em consideração a proposta de fórmula mínima dos compostos, obtida através da análise elementar de CHN. A análise termogravimétrica (TGA) realizada para o composto *LISZn1*, mostrada na Figura 20(a), exibe quatro perdas de massa sendo que a primeira em 104 °C é relativa à saída de dois mols de água e 1/2 mol de trietilamina por mol do composto. A segunda, terceira e quarta perdas de massa em conjunto referem-se à termodecomposição do fármaco e massa referente a 2 mols de perclorato e 1/2 mol de trietilamina. Pode-se atribuir a massa do resíduo (14,73%) condizente com ZnO somado a um material remanescente do ligante (erro relativo de 1,54%). Desta forma, a estequiometria

metal-ligante é 1:1, com a presença de duas moléculas de água de hidratação, uma molécula de trietilamina na rede e dois contra-íons perclorato.

A curva da análise térmica diferencial (DTA) (Figura 20(b)) concorda com os resultados encontrados através da curva termogravimétrica confirmando as quatro perdas de massa, apresentando eventos endotérmicos e exotérmicos. O primeiro pico em 61 °C (endotérmico) é condizente ao processo de desidratação do complexo e os demais picos (exotérmicos) são atribuídos a termodecomposição do composto *LISZn1*.

Figura 20 - Curvas dos resultados das análises térmicas para *LISZn1*.



Legenda: (a) TGA e (b) DTA.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

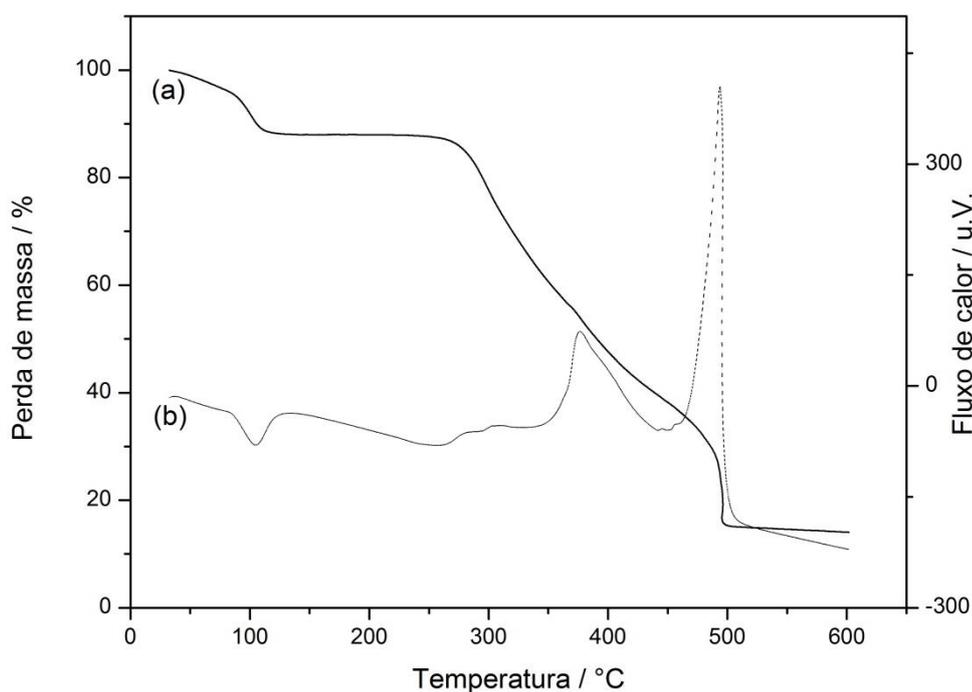
#### 4.2.2. Composto *LISZn2*

A análise termogravimétrica realizada para o composto *LISZn2*, apresentada na Figura 21(a), exibe três perdas de massa sendo que a primeira em 138 °C é relativa à saída de quatro mols de água por mol do composto. A segunda e terceira perdas de massa em conjunto referem-se à termodecomposição do fármaco lisinopril. Pode-se atribuir a massa do resíduo

(15,07%) condizente com 1 mol de ZnO (erro relativo de 0,47%). Desta forma, a estequiometria metal-ligante é 1:1, com a presença de quatro moléculas de água de hidratação.

A curva DTA (Figura 21(b)) concorda com os resultados encontrados através da curva termogravimétrica confirmando as três perdas de massa, apresentando eventos endotérmicos e exotérmicos. O primeiro pico em 104 °C (endotérmico) é condizente ao processo de desidratação do complexo e os demais são atribuídos a termodecomposição do composto *LISZn2*.

Figura 21 - Curvas dos resultados das análises térmicas para *LISZn2*.



Legenda: (a) TGA e (b) DTA.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL (IV E RAMAN)

##### 4.3.1. Compostos *DISCAP* e *CAPZn*

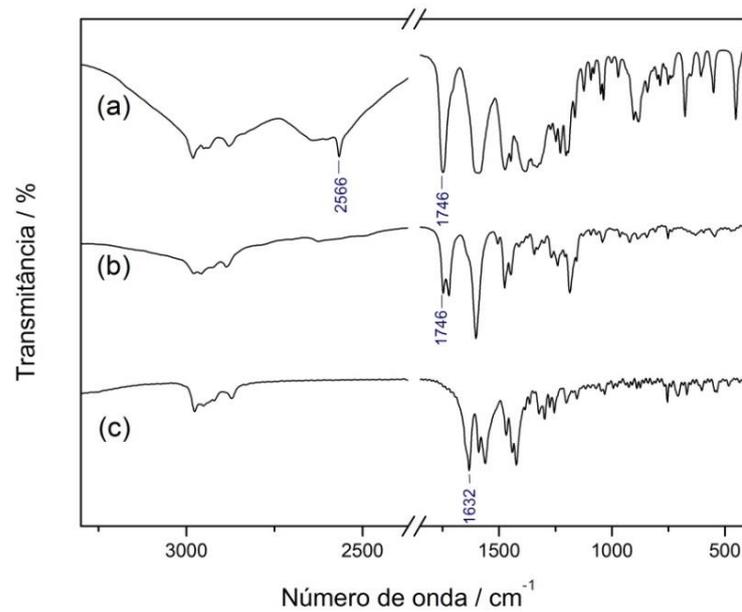
Os espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman do fármaco captopril, do composto *DISCAP* e do complexo *CAPZn* encontram-se nas Figuras 22 e 23, respectivamente. As principais atribuições dos modos vibracionais presentes nestes

compostos encontram-se na Tabela 6 (ATZEI, 2000; BUKOVEC, 1987; JANKOVICS, 2003; LI, LIN, 2005).

No estado sólido, as moléculas de captopril estão ligadas entre si formando cadeias infinitas através de ligações de hidrogênio envolvendo o OH carboxílico de uma molécula e o CO (carbonila) de outra (JANKOVICS, 2003). Em consequência do sistema  $\nu(\text{O-H}\cdots\text{O})$ , o espectro IV do ligante livre exibe uma banda larga no intervalo de  $3000 - 2500 \text{ cm}^{-1}$  devido às vibrações referentes ao  $\nu(\text{CH})$ . Os espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman do fármaco captopril mostram uma banda de forte intensidade em  $2566 \text{ cm}^{-1}$  e  $2568 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, referente ao  $\nu(\text{SH})$ . Esta banda não está presente nos espectros vibracionais de **CAPZn**, indicando a desprotonação e também a coordenação do grupo tiol ao sítio metálico. Além disso, uma banda em  $341 \text{ cm}^{-1}$  no espectro Raman de **CAPZn** foi atribuída ao  $\nu(\text{ZnS})$  (JANKOVICS, 2003). Os espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman do captopril também exibiram uma banda em  $1746 \text{ cm}^{-1}$  e  $1748 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, referente ao modo de  $\nu(\text{CO})$ . A banda referente a este modo desapareceu em ambos os espectros do complexo **CAPZn**, indicando a desprotonação do grupo carboxílico e consequente coordenação. Ao mesmo tempo duas novas bandas foram observadas nos espectros de **CAPZn**, referentes ao  $\nu_a(\text{COO})$  ( $1632 \text{ cm}^{-1}$  no IV e  $1631 \text{ cm}^{-1}$  no Raman) e  $\nu_s(\text{COO})$  ( $1344 \text{ cm}^{-1}$  no IV e  $1346 \text{ cm}^{-1}$  no Raman). A diferença ( $\Delta$ ) entre as frequências desses modos pode ser usada para determinar o modo de coordenação do ligante captopril ao sítio metálico (DEACON, PHILLIPS, 1980). Essa informação está relacionada aos valores de  $\Delta$  determinados para o complexo metálico e para um dado composto iônico do ligante captopril. A diferença entre as frequências ( $\Delta$ ) determinadas através do espectro IV foi de  $288 \text{ cm}^{-1}$  para **CAPZn** e de  $145 \text{ cm}^{-1}$  para um sal de sódio do captopril (ATZEI, 2000). O valor de  $\Delta$  para **CAPZn** muito superior ao valor de  $\Delta$  para o sal de sódio sugere que o modo de coordenação do ligante captopril ao sítio metálico é monodentado, suposição que foi confirmada por difração de raios X por monocristais.

Os espectros vibracionais (infravermelho e Raman) do composto **DISCAP** apresentam os modos vibracionais dos principais grupos funcionais da molécula de captopril, tais como  $\nu(\text{CO})$  ( $1746 \text{ cm}^{-1}$  no IV e  $1742 \text{ cm}^{-1}$  no Raman),  $\nu(\text{CO})_{\text{amida}}$  ( $1602 \text{ cm}^{-1}$  e  $1600 \text{ cm}^{-1}$  no infravermelho e Raman, respectivamente) e  $\nu(\text{CS})$  ( $670 \text{ cm}^{-1}$  no Raman). Pode-se observar o desaparecimento da banda referente ao  $\nu(\text{SH})$  nos espectros IV e Raman do composto **DISCAP** o que é consistente com a formação da ligação S-S no composto. O espectro Raman de **DISCAP** apresentou uma banda forte centrada em  $512 \text{ cm}^{-1}$  que pode ser atribuída ao  $\nu(\text{SS})$  (LI, LIN, 2005).

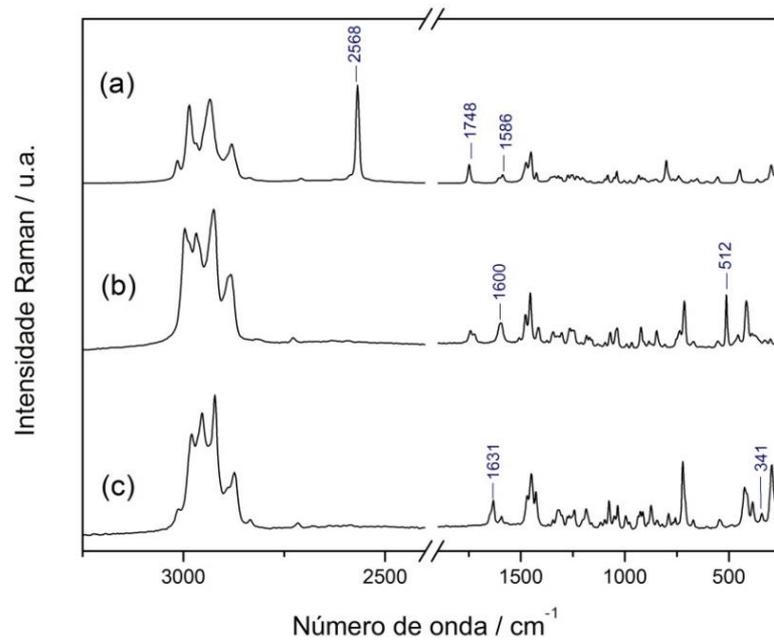
Figura 22 - Espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco captopril, do composto *DISCAP* e do complexo *CAPZn*.



Legenda: (a) captopril, (b) *DISCAP* e (c) *CAPZn*.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 23 - Espectro Raman do fármaco captopril, do composto *DISCAP* e do complexo *CAPZn*.



Legenda: (a) captopril, (b) *DISCAP* e (c) *CAPZn*.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 6 - Atribuições espectroscópicas do fármaco captopril, do composto *DISCAP* e do complexo *CAPZn* (em  $\text{cm}^{-1}$ ).

<i>Captopril</i>		<i>DISCAP</i>		<i>CAPZn</i>		<i>Atribuições</i>
<i>IV</i>	<i>Raman</i>	<i>IV</i>	<i>Raman</i>	<i>IV</i>	<i>Raman</i>	
2980 m	2984 F	2980 f	2996 F	2977 m	2979 mF	$\nu(\text{CH}), \nu_a(\text{CH}_3)$
2936 mf	2932 F	-	2925 mF	-	2921 mF	$\nu_a(\text{CH}_2)$
2878 f	2880 m	2887 mf	2882 F	2871 f	2873 F	$\nu_s(\text{CH}_2), \nu_s(\text{CH}_3)$
2566 F	2568 mF	-	-	-	-	$\nu(\text{SH})$
1746 F	1748 m	1746 m	1742 f	-	-	$\nu(\text{CO})$
-	-	-	-	1632 mF	1631 m	$\nu_a(\text{COO})$
1602 F	1586 f	1602 mF	1600 f	1589 F	1592 f	$\nu(\text{CO})_{\text{amida}}$
1473 F	1474 m	1474 m	1476 m	1469 m	1469 m	$\delta_s(\text{CH}_2)$
-	-	-	-	1344 mf	1346 mf	$\nu_s(\text{COO})$
1202 m	1204 mf	1186 m	1183 f	1201 f	-	$\delta(\text{CH})$
881 m	-	886 mf	884 mf	-	-	$\delta(\text{OH})$
676 m	678 mf	-	670 mf	669 f	671 mf	$\nu(\text{CS})$
-	-	-	512 F	-	-	$\nu(\text{SS})$
-	-	-	-	-	341 f	$\nu(\text{ZnS})$

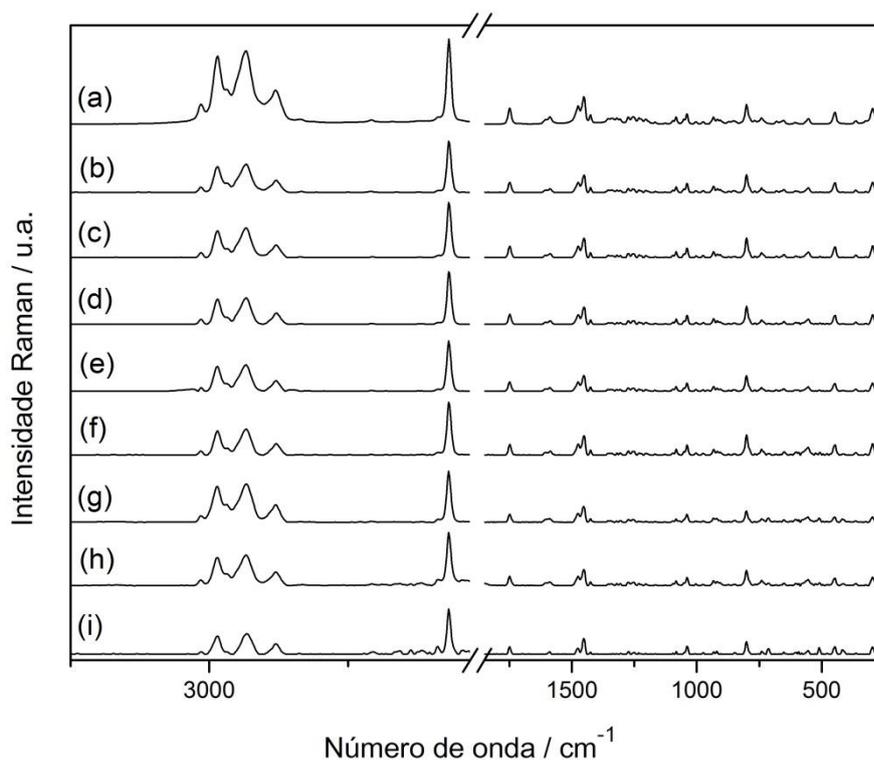
Nota: F = forte, m = media, f = fraca, a = antissimétrico, s = simétrico,  $\nu$  = estiramento da ligação,  $\delta$  = deformação angular.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

O estudo da estabilidade do fármaco captopril em relação à formação de seu dímero dissulfeto de captopril foi efetuado através da obtenção de espectros vibracionais Raman do fármaco ao longo do tempo com exposição ao ar. Os espectros Raman para o composto captopril são apresentados na Figura 24. Esses espectros mostram uma banda intensa em  $2568 \text{ cm}^{-1}$  atribuída ao  $\nu(\text{SH})$ . Não foi observada nenhuma alteração significativa desta banda durante as 35 semanas nas quais as medidas foram feitas, indicando que ao final da análise o

fármaco captopril ainda estava presente. Todavia, com o passar do tempo pode-se observar o aparecimento de uma banda fraca em  $512\text{ cm}^{-1}$ , possivelmente devido ao  $\nu(SS)$  da formação de dissulfeto de captopril. Esta banda foi observada após 6 semanas de exposição do fármaco captopril ao ar (Figura 25). A partir deste momento, a intensidade desta banda aumentou gradativamente com o passar das semanas. Essa banda foi particularmente mais intensa com 35 semanas de exposição do fármaco captopril, mostrando que uma maior quantidade de dissulfeto havia sido formada. A banda vibracional referente ao  $\nu(SS)$  da formação de dissulfeto observada em  $512\text{ cm}^{-1}$  nos espectros Raman da amostra de captopril indica a natureza instável deste fármaco ao longo do tempo.

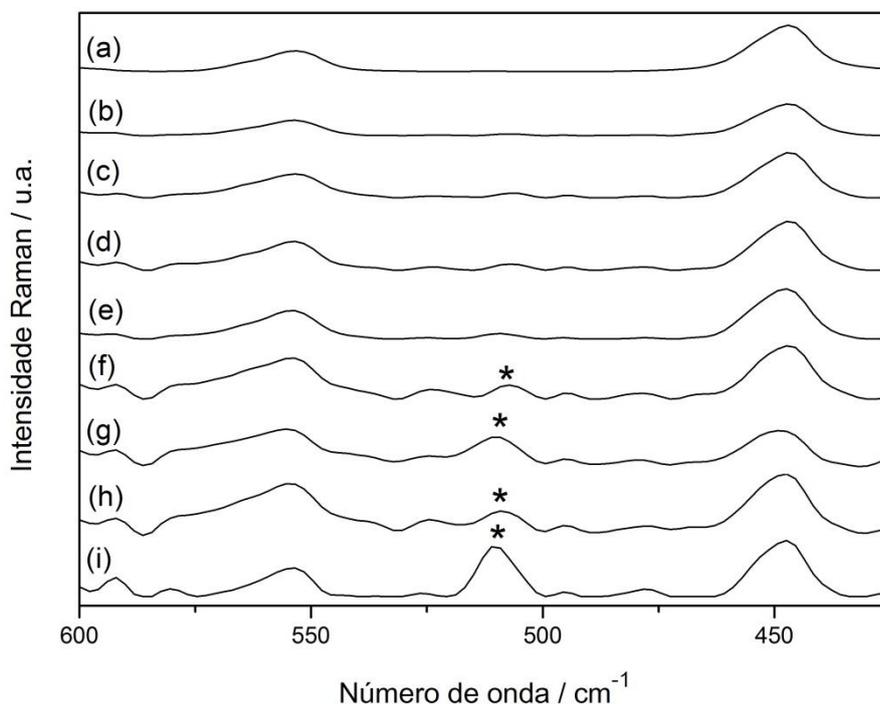
Figura 24 - Espectros Raman para o composto captopril.



Legenda: (a) 0 h; (b) 1 semana; (c) 3 semanas; (d) 4 semanas; (e) 5 semanas; (f) 6 semanas; (g) 9 semanas; (h) 14 semanas; (i) 35 semanas.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 25 - Espectros Raman para o captopril no intervalo de 600 a 425  $\text{cm}^{-1}$ .



Legenda: (a) 0 h; (b) 1 semana; (c) 3 semanas; (d) 4 semanas; (e) 5 semanas; (f) 6 semanas; (g) 9 semanas; (h) 14 semanas; (i) 35 semanas.

Nota: O \* representa a banda relativa ao modo  $\nu(SS)$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.3.2. Compostos *LISZn1* e *LISZn2*

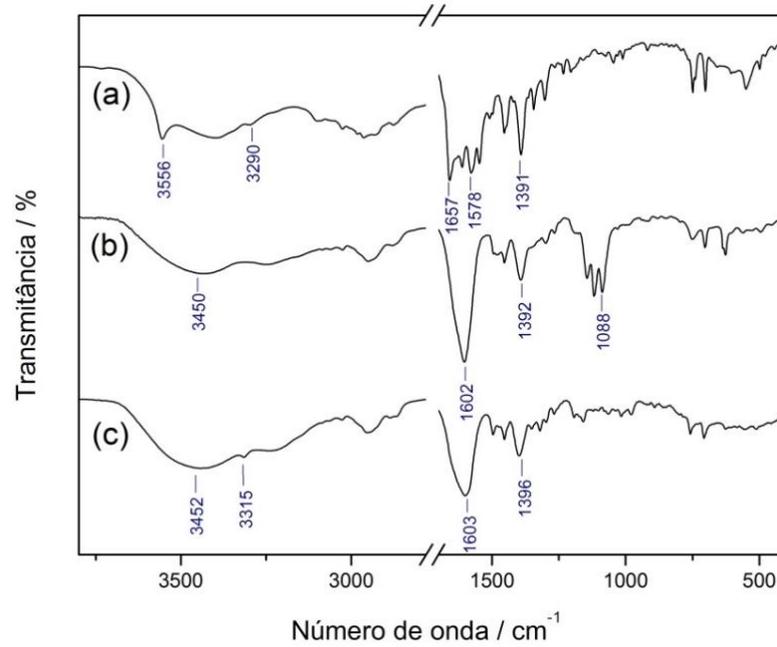
Os espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman do fármaco lisinopril e dos complexos *LISZn1* e *LISZn2* encontram-se nas Figuras 26 e 27, respectivamente. As principais atribuições dos modos vibracionais presentes nestes compostos encontram-se na Tabela 7 (HINOJOSA-TORRES, 2008; SORRENTI, 2013; WANG, 2002; WANG, 2000).

A característica mais importante do composto lisinopril di-hidratado é seu caráter duplo zwitteriônico no estado sólido: ambos os átomos de nitrogênio dos grupos amina são protonados, enquanto os dois grupos de ácidos carboxílicos estão na forma de carboxilato (SORRENTI, 2013). Este comportamento influencia diretamente o aspecto de seus espectros vibracionais (IV e Raman). O espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco lisinopril di-hidratado apresenta uma banda fraca em  $3556 \text{ cm}^{-1}$  referente ao  $\nu(OH)$  de moléculas de água e uma série de bandas largas entre  $3400$  e  $3200 \text{ cm}^{-1}$  devido ao  $\nu(NH)$  de

aminas protonadas. O deslocamento para menores números de onda da banda referente ao  $\nu(NH_2)$  (de  $3290\text{ cm}^{-1}$  para  $3247\text{ cm}^{-1}$  em **LISZn1** e de  $3290\text{ cm}^{-1}$  para  $3241\text{ cm}^{-1}$  em **LISZn2**) fornece indícios da possível coordenação do fármaco lisinopril ao íon  $Zn^{2+}$  pelo átomo de nitrogênio do grupo amina. Os espectros vibracionais (IV e Raman) dos complexos **LISZn1** e **LISZn2** apresentam bandas características da porção aromática e alifática da estrutura do lisinopril, tais como,  $\nu(CH)$ ,  $\nu_a(CH_2)$  e  $\nu_s(CH_2)$ . A banda em  $1657\text{ cm}^{-1}$  no espectro IV e  $1654\text{ cm}^{-1}$  no espectro Raman do lisinopril ( $\nu(CO)_{amida}$ ) deslocou para  $1602\text{ cm}^{-1}$  no IV e  $1604\text{ cm}^{-1}$  no Raman para **LISZn1** e  $1603\text{ cm}^{-1}$  no IV e  $1604\text{ cm}^{-1}$  no Raman para **LISZn2**. Esses resultados indicam que o átomo de oxigênio do grupo amida também esteja coordenado ao íon  $Zn^{2+}$ . O espectro Raman do lisinopril exibe bandas relacionadas aos modos  $\nu_a(COO)$  ( $1585\text{ cm}^{-1}$ ) e  $\nu_s(COO)$  ( $1398\text{ cm}^{-1}$ ) que são consistentes com a completa dissociação do fármaco no estado sólido. Essas bandas são observadas nos espectros de **LISZn1** e **LISZn2** em  $1585\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_a(COO)$  para ambos complexos) e em  $1398$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_s(COO)$  para **LISZn1** e **LISZn2**, respectivamente). Os valores de  $\Delta$  determinados através dos espectros Raman foram  $187\text{ cm}^{-1}$  para **LISZn1**,  $185\text{ cm}^{-1}$  para **LISZn2** e  $187\text{ cm}^{-1}$  para o composto iônico (SORRENTI, 2013). Esses valores de  $\Delta$  muito próximos são inconclusivos sobre o modo de coordenação do lisinopril ao íon  $Zn^{2+}$  por esse sítio nos complexos **LISZn1** e **LISZn2**. Adicionalmente, os espectros IV e Raman de **LISZn1** apresentaram uma banda de média intensidade em  $1088\text{ cm}^{-1}$  (no IV) e uma banda intensa em  $933\text{ cm}^{-1}$  (no Raman) atribuída a presença do íon perclorato na rede. Os espectros vibracionais na região do IV para os complexos **LISZn1** e **LISZn2** também exibiram uma banda fraca centrada em  $3450\text{ cm}^{-1}$  e  $3452\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, referente ao  $\nu(OH)$  de possíveis moléculas de água. Os dados espectroscópicos sugerem modos de coordenação similares em ambos os complexos. Os resultados vibracionais para **LISZn2** foram confirmados através de difração de raios X por monocristais.

As Figuras 28 e 29 mostram os espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman, respectivamente, para uma mistura de  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina, nos quais pode ser observado que não houve coordenação do fármaco lisinopril ao íon  $Zn^{2+}$ , uma vez que, bandas atribuídas ao  $\nu(NH_2)$  e  $\nu(CO)_{amida}$  não foram deslocadas. Esses espectros não são similares aos do **LISZn1**, sugerindo que **LISZn1** é um novo complexo e não uma mistura física dos reagentes.

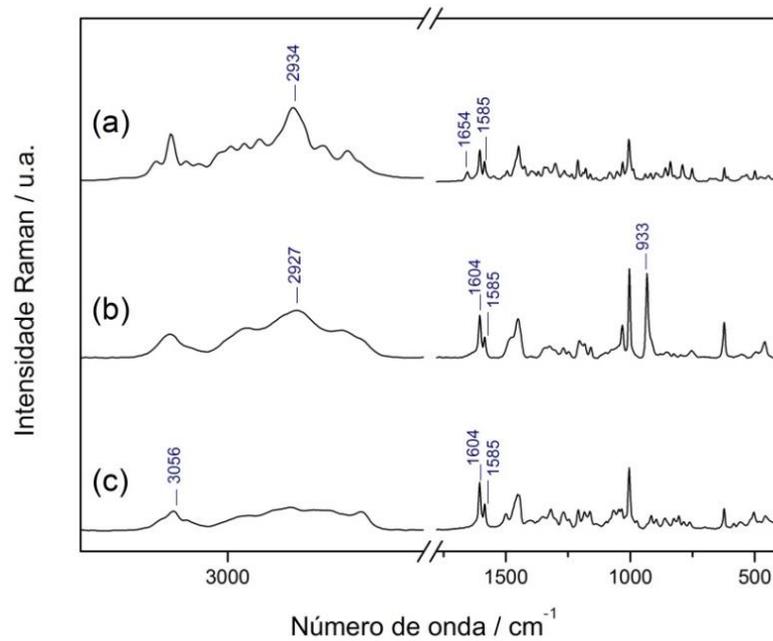
Figura 26 - Espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco lisinopril e dos complexos *LISZn1* e *LISZn2*.



Legenda: (a) lisinopril, (b) *LISZn1* e (c) *LISZn2*.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 27 - Espectro Raman do fármaco lisinopril e dos complexos *LISZn1* e *LISZn2*.



Legenda: (a) lisinopril, (b) *LISZn1* e (c) *LISZn2*.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

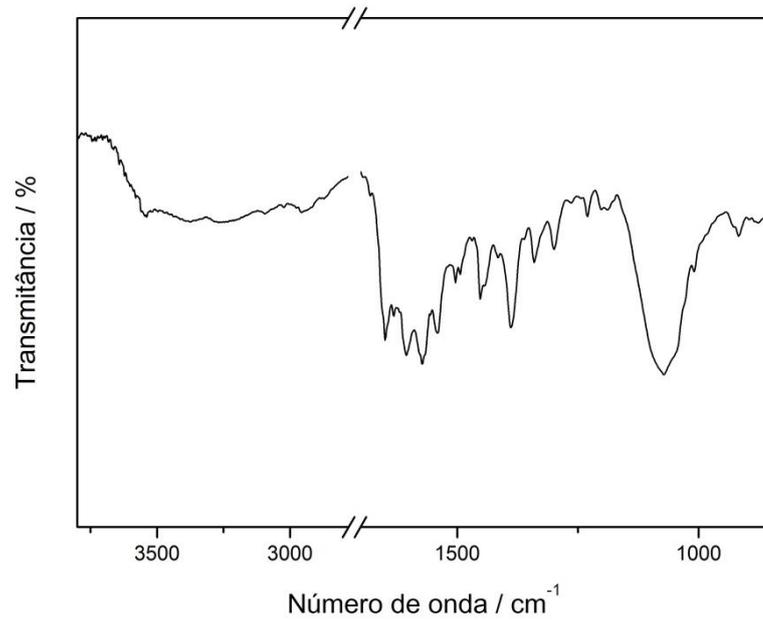
Tabela 7 - Atribuições espectroscópicas do fármaco lisinopril e dos complexos *LISZn1* e *LISZn2* (em  $\text{cm}^{-1}$ ).

<i>Lisinopril</i>		<i>LISZn1</i>		<i>LISZn2</i>		<i>Atribuições</i>
<i>IV</i>	<i>Raman</i>	<i>IV</i>	<i>Raman</i>	<i>IV</i>	<i>Raman</i>	
3556 f	-	3450 m	-	3452 m	-	$\nu(OH)$
3397 f	-	-	-	3315 mf	-	$\nu(NH)$
3290 mf	-	3247 mf	-	3241 mf	-	$\nu(NH_2)$
3027 mf	3058 m	3024 mf	3058 m	3027 mf	3056 m	$\nu(CH)$
2966 f	2982 m	2952 f	2979 m	2955 f	2983 f	$\nu(CH), \nu_a(CH_3)$
2925 mf	2934 F	-	2927 F	-	2935 f	$\nu_a(CH_2)$
2877 mf	2878 f	2874 mf	2881 m	2885 mf	2865 f	$\nu_s(CH_2), \nu_s(CH_3)$
1657 F	1654 f	1602 mF	1604 m	1603 mF	1604 mF	$\nu(CO)_{amida}$
1578 m	1585 m	-	1585 m	-	1585 m	$\nu_a(COO)$
1391 m	1398 mf	1392 m	1398 mf	1396 m	1400 mf	$\nu_s(COO)$
-	-	1088 m	933 mF	-	-	$\nu(CIO)$

Nota: F = forte, m = media, f = fraca, a = antissimétrico, s = simétrico,  $\nu$  = estiramento da ligação,  $\delta$  = deformação angular.

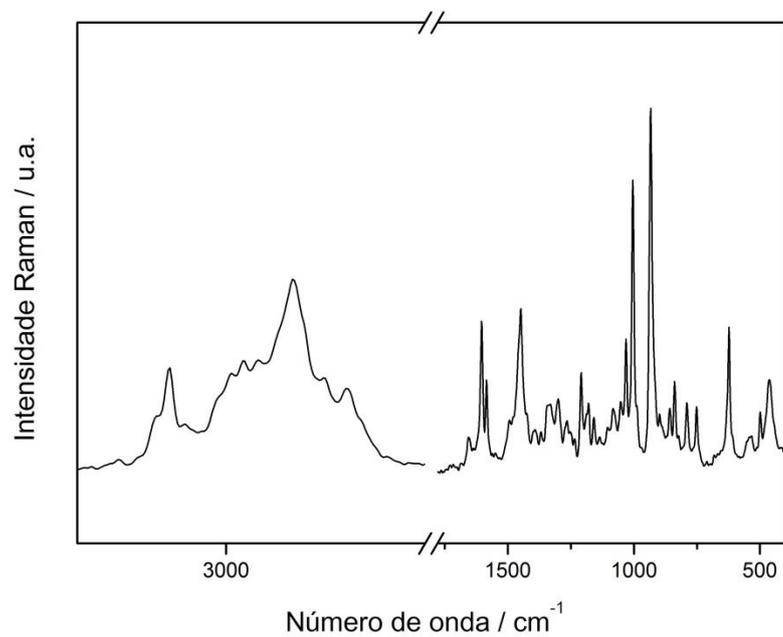
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 28 - Espectro vibracional na região do infravermelho para uma mistura de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 29 - Espectro Raman para uma mistura de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina.



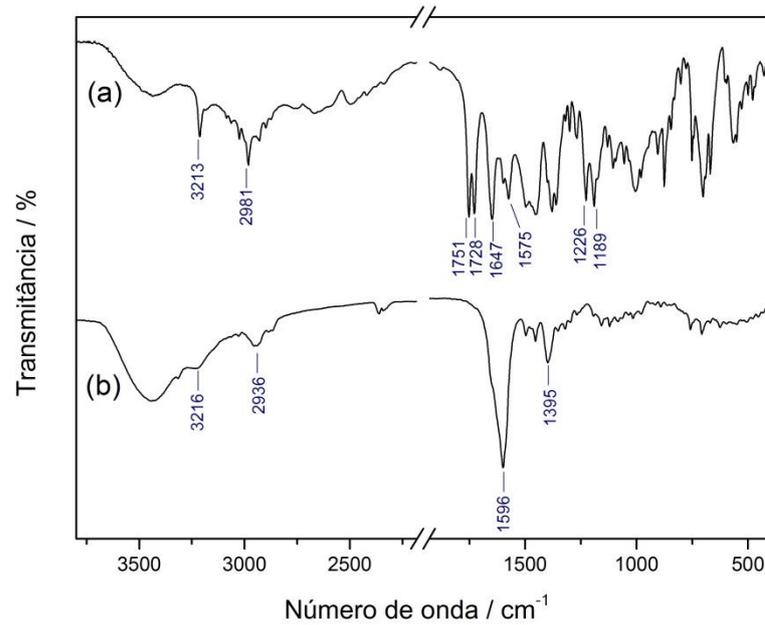
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

### 4.3.3. Composto *HIDROME*

As Figuras 30 e 31 mostram os espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman do fármaco maleato de enalapril e do composto *HIDROME*, respectivamente. As atribuições espectroscópicas do fármaco maleato de enalapril e do composto *HIDROME* encontram-se na Tabela 8 (RIBEIRO, 2008; WIDJAJA, 2007).

A análise dos espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman do composto *HIDROME* mostrou a ausência de bandas referentes ao íon maleato ( $\nu(CO)_{maleato}$ ) e ao grupo éster do composto enalapril ( $\nu(CO)_{ester}$ ,  $\nu(CCO)_{ester}$  e  $\nu(CCO)_{acetato}$ ). Isso é um indício de que o íon maleato não esteja presente no composto formado e que o grupo éster do composto enalapril possa ter sido hidrolisado. No entanto algumas bandas características do composto enalapril puderam ser observadas em ambos os espectros vibracionais do *HIDROME*, tais como,  $\nu(CH)$ ,  $\nu_a(CH_2)$  e  $\nu_s(CH_2)$ . A banda em  $1633\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu(CO)_{amida}$ ) observada no espectro Raman do *HIDROME* e a banda em  $3216\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu(NH)$ ) observada no espectro IV do *HIDROME* indicam a presença dos grupos amida e amina. O espectro Raman do *HIDROME* mostrou bandas características de ligantes carboxilato, tais como  $\nu_a(COO)$  em  $1592\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_s(COO)$  em  $1370\text{ cm}^{-1}$ . Essas mesmas bandas são observadas no espectro de IV em  $1596\text{ cm}^{-1}$  e  $1395\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Isto pode ser um indício da formação de um composto iônico entre o íon enalaprilato e o íon potássio.

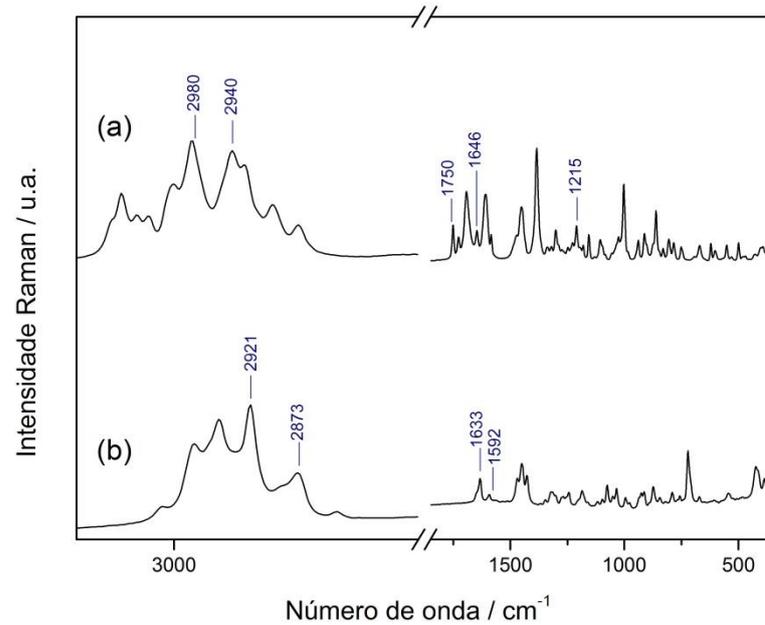
Figura 30 - Espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco maleato de enalapril e do composto **HIDROME**.



Legenda: (a) maleato de enalapril e (b) **HIDROME**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 31 - Espectro Raman do fármaco maleato de enalapril e do composto **HIDROME**.



Legenda: (a) maleato de enalapril e (b) **HIDROME**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 8 - Atribuições espectroscópicas do fármaco maleato de enalapril e do composto **HIDROME** (em  $\text{cm}^{-1}$ ).

<i>Maleato de enalapril</i>		<i>HIDROME</i>		<i>Atribuições</i>
<i>IV</i>	<i>Raman</i>	<i>IV</i>	<i>Raman</i>	
3213 m	-	3216 mf	-	$\nu(\text{NH})$
3024 mf	3054 m	3027 mf	3012 f	$\nu(\text{CH})$
2981 m	2980 mF	-	2979 m	$\nu(\text{CH}), \nu_a(\text{CH}_3)$
2927 mf	2940 F	2936 f	2921 mF	$\nu_a(\text{CH}_2)$
2898 mf	2899 f	2862 mf	2873 F	$\nu_s(\text{CH}_2), \nu_s(\text{CH}_3)$
1751 mF	1750 f	-	-	$\nu(\text{CO})_{\text{ester}}$
1728 mF	1727 mf	-	-	$\nu(\text{CO})_{\text{acido}}$
1647 mF	1646 mf	-	1633 m	$\nu(\text{CO})_{\text{amida}}$
-	-	1596 mF	1592 mf	$\nu_a(\text{COO})$
1575 m	1581 mf	-	-	$\nu(\text{CO})_{\text{maleato}}$
-	-	1395 f	1370 mf	$\nu_s(\text{COO})$
1226 F	1215 mf	-	-	$\nu(\text{CCO})_{\text{acetato}}$
1189 F	-	-	-	$\nu(\text{CCO})_{\text{ester}}$

Nota: F = forte, m = media, f = fraca, a = antissimétrico, s = simétrico,  $\nu$  = estiramento da ligação,  $\delta$  = deformação angular.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

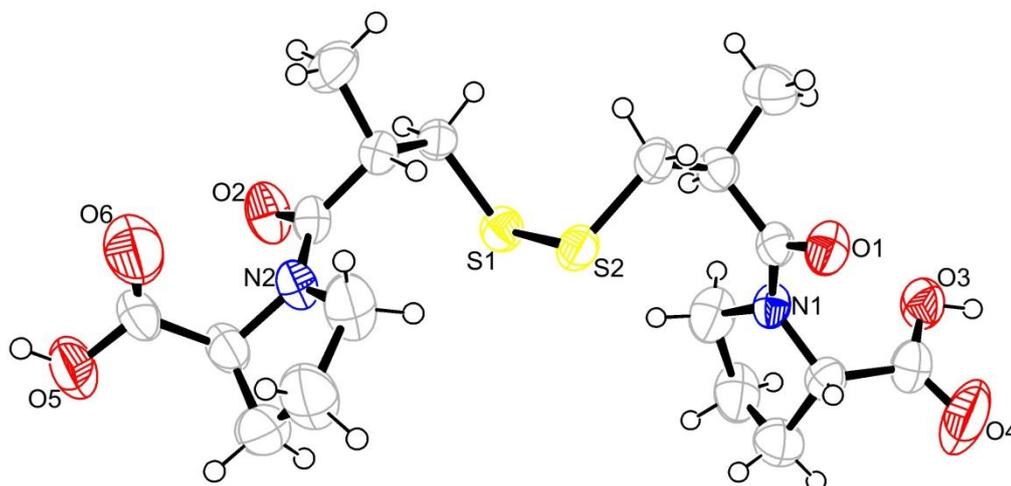
#### 4.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS

##### 4.4.1. Composto **DISCAP**

A estrutura cristalina do composto **DISCAP** obtida nesse trabalho foi descrita recentemente na literatura por Bojarska e colaboradores (BOJARSKA, 2015) e pode ser

observada na Figura 32. Conforme os dados vibracionais e de análise elementar indicaram, este composto é um dímero do fármaco captopril.

Figura 32 – Unidade assimétrica do composto **DISCAP**.



Nota: Elipsoides são desenhados em um nível de 50% de probabilidade.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

O fármaco captopril é altamente susceptível a oxidação causada por altas temperaturas e umidade (LI, LIN, 2005; SOUZA, 2012), assim, acredita-se que o meio aquoso e a temperatura relativamente elevada usada na síntese hidrotérmica tenha favorecido a formação de dissulfeto de captopril. O íon  $Zn^{2+}$  usado na síntese possivelmente atua como um catalisador para esta reação. Isto pôde ser confirmado realizando a mesma síntese na ausência do íon  $Zn^{2+}$  e observando que o composto **DISCAP** não foi formado. Os dados cristalográficos do composto **DISCAP** encontram-se na Tabela 9.

**DISCAP** cristaliza-se em um grupo espacial monoclinico sem centro de inversão,  $P2_1$ , e apresenta duas moléculas do ligante por célula unitária. O parâmetro de Flack para este composto é 0,08(9). Este resultado indica que a polaridade do **DISCAP** está na razão 92:8(9) (FLACK, BERNARDINELLI, 1999). As médias das distâncias de ligação C-C e C-N dos anéis pirrolidina são 1,508(2) Å e 1,470(3) Å, respectivamente. Estes valores são comparáveis aos de compostos similares (FUJINAGA, JAMES, 1980). A distância de ligação S1-S2 é igual a 2,037(1) Å, similar à observada para este tipo de composto descrito na literatura (MARINHO, 2010). O ângulo de torção C1-S2-S1-C10 formado pela porção dissulfeto é igual a  $-74,3(2)^\circ$ . Este valor discorda daqueles observados em outros compostos de dissulfeto descritos na literatura possivelmente devido a presença de grupos etila próximos aos átomos

de enxofre em *DISCAP*, o que confere um maior grau de liberdade para a torção (MARINHO, 2010). A Tabela 10 mostra as distâncias de ligação e os ângulos de ligação e torção presentes no composto *DISCAP*.

Tabela 9 - Dados cristalográficos do composto *DISCAP*.

<i>Composto</i>	<i>DISCAP</i>
Fórmula molecular	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
Massa molar / g mol <sup>-1</sup>	432,54
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>
a / Å	6,7642(3)
b / Å	11,1262(6)
c / Å	14,5062(8)
β / °	92,369(4)
V / Å <sup>3</sup>	1090,80(10)
Z	2
Temperatura / K	293(2)
d <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1,317
μ (KαMo) / mm <sup>-1</sup>	0,279
Tamanho do cristal / mm	0,34 x 0,21 x 0,11
λ (MoKα) / Å	0,71073
Número de reflexões medidas / únicas	19879 / 5518
Número de reflexões observadas [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	3391
Número de parâmetros refinados	278
Parâmetro de Flack	0,08(9)
R [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	0,059
wR [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	0,112
S	1,029

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 10 - Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção selecionados para o composto *DISCAP*.

<i>DISCAP</i>	
<i>Distâncias de ligação / Å</i>	
N1-C5	1,480(5)
N1-C8	1,463(4)
N2-C14	1,482(5)
N2-C17	1,456(5)
S1-S2	2,037(1)
S2-C1	1,809(4)
C10-S1	1,814(3)
C8-C7	1,515(6)
C17-C16	1,501(7)
<i>Ângulos de ligação / °</i>	
C11-C10-S1	114,5(2)
C2-C1-S2	115,6(3)
C1-S2-S1	103,7(1)
C10-S1-S2	102,9(1)
O6-C18-O5	125,6(5)
O4-C9-O3	122,2(4)
<i>Ângulos de torção / °</i>	
C1-S2-S1-C10	-74,3(2)
S2-C1-C2-C3	174,4(3)
S1-C10-C11-C12	172,4(3)
N1-C8-C9-O3	-15,2(5)
N2-C17-C18-O6	-2,2(6)
C17-N2-C13-C11	174,7(3)
C8-N1-C4-C2	-180,0(3)
N2-C14-C15-C16	19,9(6)
N1-C5-C6-C7	25,6(4)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

O empacotamento cristalino é estabilizado por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. As ligações de hidrogênio intramoleculares podem ser observadas entre os átomos C17-H17...O2 e C11-H11...S2 (Tabela 11). Uma extensa cadeia de ligações de hidrogênio intermoleculares conectam as moléculas de **DISCAP** em um arranjo supramolecular. É conveniente considerar subestruturas individuais geradas por diferentes moléculas deste composto na unidade assimétrica através de ligações de hidrogênio intermoleculares, e depois considerar a combinação destas subestruturas originando um arranjo tridimensional (3D). Ligações de hidrogênio intermoleculares O3-H3...O1 e O5-H5...O2 formam cadeias em zig-zag (1D) ao longo do eixo cristalográfico *b*. Essas cadeias se ligam uma à outra dando origem a anéis paralelos à direção 011 (Figura 33). Em termos de notação graph-set (ETTER, MACDONALD, 1990), este arranjo pode ser representado por  $N_1 = C(7)R_4^4(42)$ . O arranjo tridimensional da estrutura é observado através de ligações de hidrogênio fracas C5-H5A...O4. Essas ligações de hidrogênio podem ser observadas na Figura 34 e a notação graph-set para esta rede é  $N_2 = C(7)$ .

Tabela 11 - Parâmetros para as ligações de hidrogênio no composto **DISCAP**.

D	H	R	D-H / Å	H...R / Å	D...R / Å	D-H...R / °
O3	H3	O1 <sup>i</sup>	0,91(5)	1,77(5)	2,660(4)	167(5)
O5	H5	O2 <sup>ii</sup>	0,90(7)	1,81(6)	2,697(5)	169(8)
C1	H1B	O4 <sup>iii</sup>	0,9700	2,4800	3,354(6)	150,00
C5	H5A	O4 <sup>iv</sup>	0,9700	2,3200	3,253(6)	162,00
C11	H11	S2	0,93(4)	2,83(4)	3,400(4)	120(2)
C17	H17	O2	0,92(4)	2,41(4)	2,744(5)	102(3)

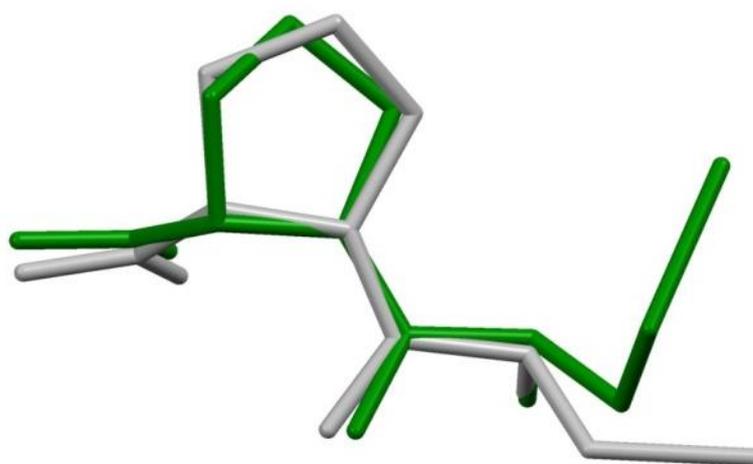
Nota: Códigos de simetria: (i) -x, y-1/2, 2-z; (ii) 2-x, y+1/2, 1-z; (iii) -x, y+1/2, 2-z; (iv) 1+x, y, z. D = doador de elétrons, R = receptor de elétrons.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.



15,2(5) ° (N1-C8-C9-O3) e -2,2(6) ° (N2-C17-C18-O6); -180,0(3) ° (C8-N1-C4-C2) e 174,7(3) ° (C17-N2-C13-C11); 25,6(4) ° (N1-C5-C6-C7) e 19,9(6) ° (N2-C14-C15-C16). A maior diferença conformacional pode ser associada aos valores diferentes do primeiro ângulo de torção relacionado ao átomo de enxofre. Isto ocorre possivelmente devido a formação da ligação S-S no composto *DISCAP*. A Figura 35 mostra a superposição das estruturas cristalinas de *DISCAP* (verde) e captopril (cinza).

Figura 35 - Superposição das estruturas cristalinas de *DISCAP* e captopril.



Nota: *DISCAP* é representado pela cor verde e captopril pela cor cinza. Os átomos de hidrogênio são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

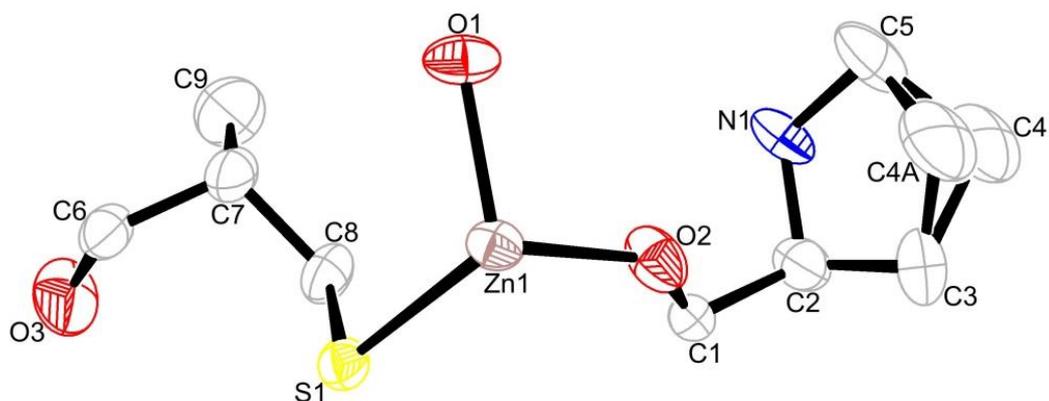
#### 4.4.2. Composto *CAPZn*

A unidade assimétrica do complexo *CAPZn* pode ser observada na Figura 36, na qual pode ser vista uma molécula do fármaco captopril por íon  $Zn^{2+}$ . O complexo é neutralizado através da desprotonação total do ligante captopril. A estrutura cristalina desse complexo foi descrita recentemente por Yao e colaboradores (YAO, 2014).

*CAPZn* cristaliza-se em um grupo espacial não-centrossimétrico,  $P4_1$  (Tabela 12). O parâmetro de Flack para este composto é 0,004(19), indicando que a estrutura absoluta está correta e também a ausência de cristal racêmico (FLACK, BERNARDINELLI, 1999). O refinamento do complexo *CAPZn* indicou a presença de um átomo de carbono (C4) com desordem. Este átomo faz parte do anel pirrolidina do ligante captopril. A desordem refinada

de C4/C4A apresentou uma razão de componentes livres de 0,691(8):0,309(7), respectivamente.

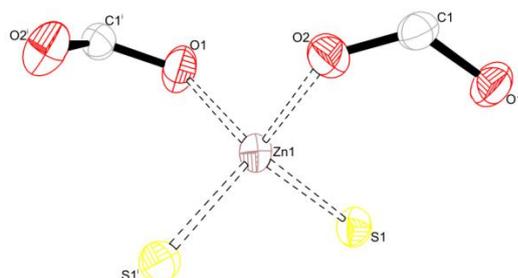
Figura 36 - Unidade assimétrica do complexo **CAPZn**.



Nota: Elipsóides são desenhados em um nível de 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

O íon  $\text{Zn}^{2+}$  adotou uma geometria tetraédrica, coordenando-se a quatro ligantes diferentes por dois átomos de oxigênio do grupo carboxilato e dois átomos de enxofre do grupo sulfidril, apresentando médias das distâncias de ligação Zn-O e Zn-S iguais a 1,963(3) Å e 2,313(1) Å, respectivamente. A Figura 37 mostra a esfera de coordenação do sítio metálico no complexo **CAPZn**. A média das distâncias de ligação Zn-S é semelhante à observada no complexo de captopril com o íon catalítico  $\text{Zn}^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA descrito na literatura (NATESH, 2004). A Tabela 13 apresenta as distâncias e ângulos de ligação e de torção selecionados para o complexo **CAPZn**. O fármaco captopril está ligado ao sítio metálico Zn1 de maneira bis-monodentada pelo grupo carboxilato e em ponte pelo átomo de enxofre (Figura 38).

Figura 37 - Esfera de coordenação do sítio metálico no complexo **CAPZn**.

Nota: Códigos de simetria: (i)  $2-y, x, 1/4+z$ ; (ii)  $y, 2-x, -1/4+z$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 12 - Dados cristalográficos do composto **CAPZn**.

<i>Composto</i>	<b>CAPZn</b>
Fórmula molecular	$C_9H_{13}NO_3SZn$
Massa molar / $g\ mol^{-1}$	280,63
Sistema cristalino	Tetragonal
Grupo espacial	$P4_1$
a / Å	9,6299(3)
b / Å	9,6299(3)
c / Å	12,1381(5)
$\alpha / ^\circ$	90
$\beta / ^\circ$	90
$\gamma / ^\circ$	90
V / Å <sup>3</sup>	1125,63(7)
Z	4
Temperatura / K	293(2)
$d_{calc.} / g\ cm^{-3}$	1,656
$\mu (K\alpha Mo) / mm^{-1}$	2,353
Tamanho do cristal / mm	0,21 x 0,06 x 0,05
$\lambda (MoK\alpha) / \text{Å}$	0,71073
Número de reflexões medidas / únicas	15369 / 2882
Número de reflexões observadas [ $F_{obs} > 4\sigma(F_{obs})$ ]	2253
Número de parâmetros refinados	140
Parâmetro de Flack	0,004(19)
R [ $F_{obs} > 4\sigma(F_{obs})$ ]	0,041
wR [ $F_{obs} > 4\sigma(F_{obs})$ ]	0,080
S	1,126

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

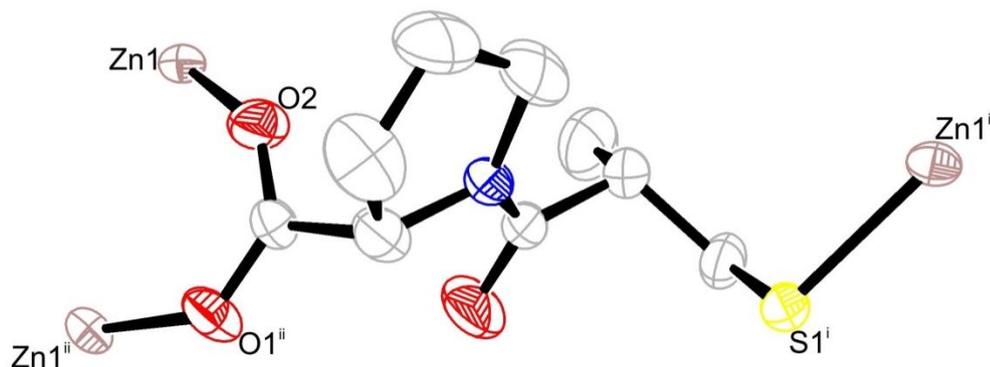
Tabela 13 - Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção selecionados para o composto *CAPZn*.

<i>CAPZn</i>	
<i>Distâncias de ligação / Å</i>	
Zn1-O2	1,947(3)
Zn1-O1	1,979(3)
Zn1-S1 <sup>i</sup>	2,310(1)
Zn1-S1	2,315(1)
S1-C8	1,834(5)
N1-C2	1,471(7)
N1-C5	1,463(7)
C2-C3	1,522(8)
C5-C4A	1,488(2)
C3-C4A	1,465(1)
<i>Ângulos de ligação / °</i>	
O2-Zn1-O1	98,8(2)
O2-Zn1-S1 <sup>i</sup>	112,8(1)
O1-Zn1-S1 <sup>i</sup>	112,4(9)
S1 <sup>i</sup> -Zn1-S1	112,8(4)
C8-S1-Zn1	102,4(2)
C1-O2-Zn1	136,5(3)
O2-C1-O1 <sup>ii</sup>	127,1(4)
C7-C8-S1	113,1(4)
C4-C3-C2	104,8(1)
<i>Ângulos de torção / °</i>	
C9-C7-C8-S1	179,3(2)
N1-C2-C1-O2	-50,1(2)
C2-N1-C6-C7	178,6(2)
C5-C4A-C3-C2	-24,9(2)

Nota: Códigos de simetria: (i) 2-y, x, z+1/4; (ii) y, 2-x, z-1/4.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 38 - Modo de coordenação do fármaco captopril no complexo *CAPZn*.

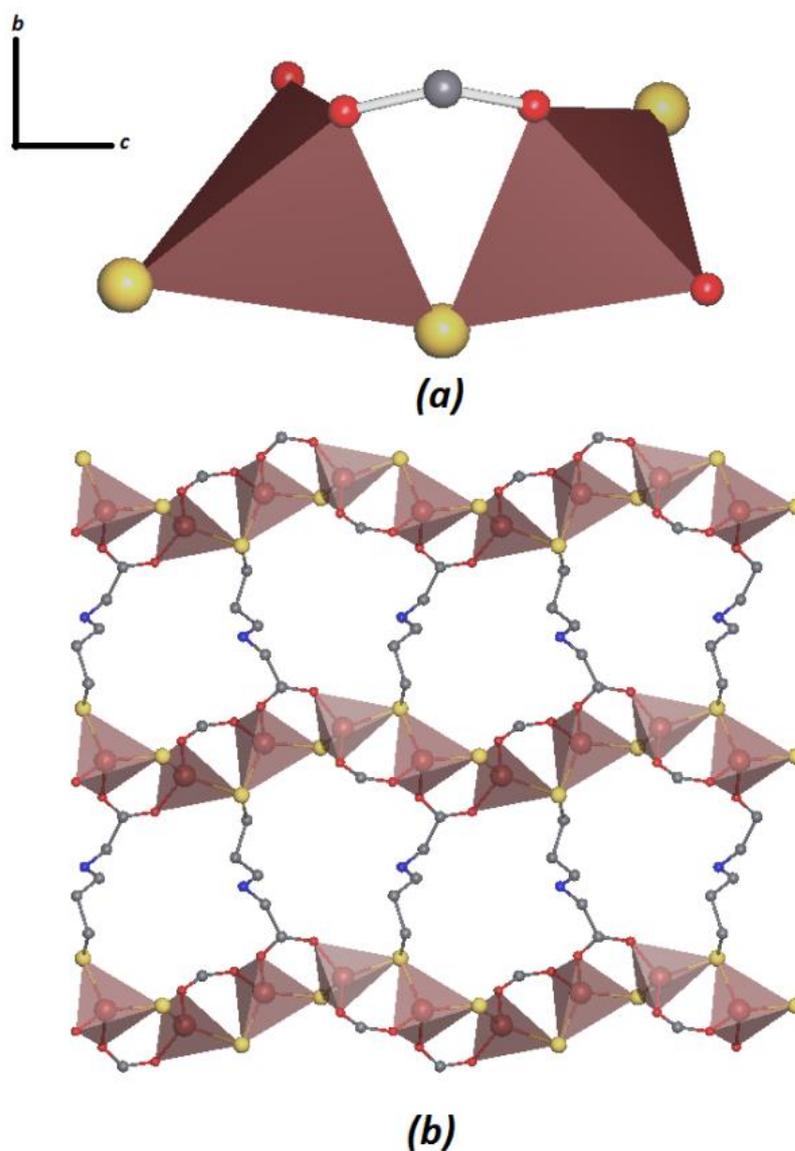


Nota: Códigos de simetria: (i)  $2-y, x, 1/4+z$ ; (ii)  $y, 2-x, -1/4+z$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Os dados do refinamento mostraram que um polímero de coordenação tridimensional foi formado. Uma análise da rede de conectividade através do pacote de programas TOPOS (BLATOV, 2000) mostra que a rede associada com a estrutura do composto consiste de um sistema uninodal decaconectado com tetraedros de átomos Zn1 ligados que pode ser descrita com o símbolo de ponto ( $3^{12}4^{18}5^{14}6$ ) para o vértice Zn1. Os átomos de enxofre juntamente com os átomos de oxigênio do grupo carboxilato são usados na construção da unidade inorgânica de *CAPZn* (Figura 39(a)). No plano *bc*, a rede é estendida unidimensionalmente (1D) pela unidade inorgânica formada ao longo do eixo cristalográfico *c*. Uma rede 2D do tipo escada é formada pela coordenação do átomo de Zn1 aos átomos O1 e S1 ao longo de eixo cristalográfico *b* (Figura 39(b)). Cada ligante fornece estes dois sítios de coordenação e se ligam à unidade inorgânica por infinitas interações O2-Zn1-S1, que são responsáveis por estabilizar a rede 3D no plano *ab*, como mostra a Figura 40.

Figura 39 - Representação da unidade inorgânica e da rede 2D para o complexo *CAPZn*.

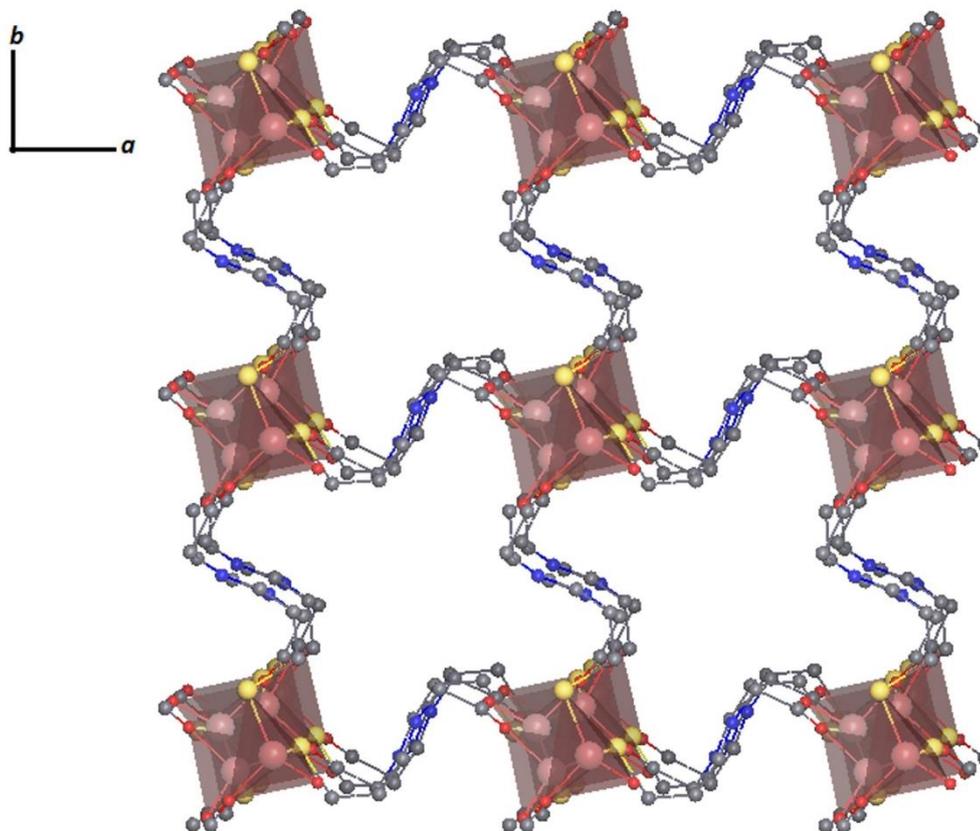


Legenda: (a) unidade inorgânica do complexo *CAPZn* formada por dois tetraedros de átomos de zinco e (b) representação da rede 2D para o composto.

Nota: Alguns átomos foram omitidos para maior clareza. Códigos de cores: Zn, marrom; O, vermelho; N, azul; C, cinza e S amarelo.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 40 - Representação da rede 3D para o complexo *CAPZn* no plano *ab*.

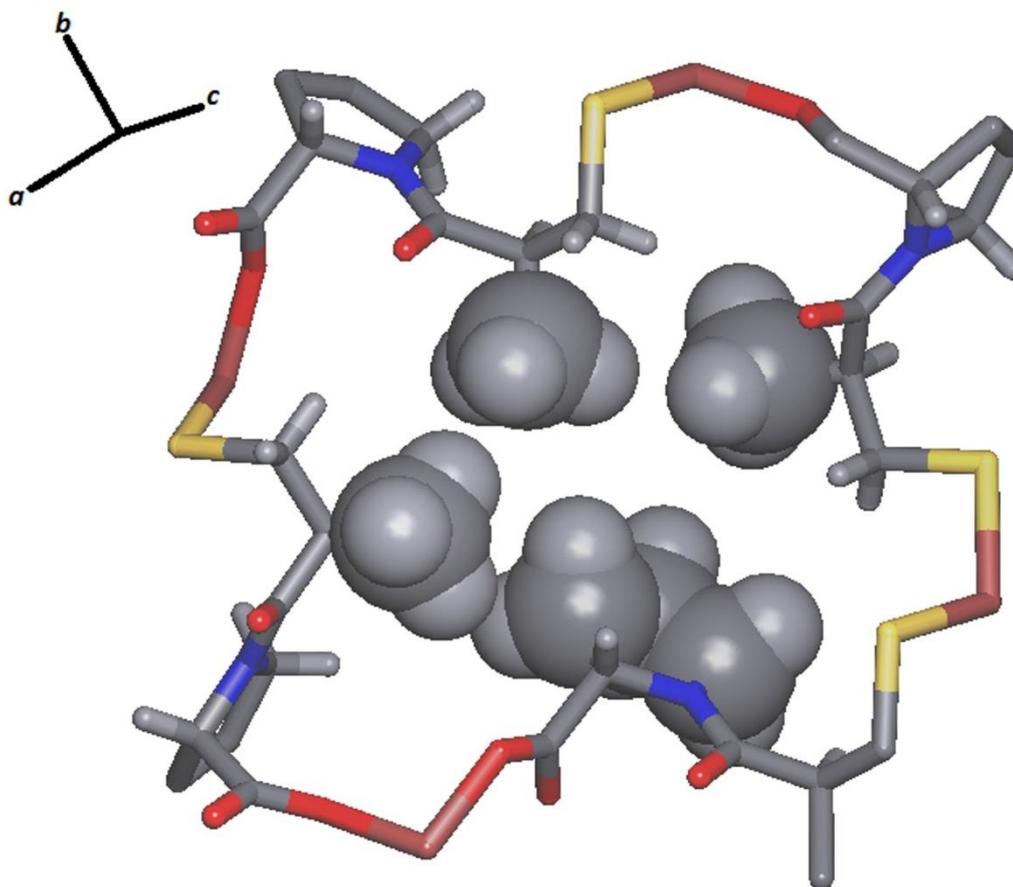


Nota: Alguns átomos foram omitidos para maior clareza. Códigos de cores: Zn, marrom; O, vermelho; N, azul; C, cinza e S amarelo.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

A organização estrutural da rede sugere que existam canais com pequenas cavidades na estrutura do composto formado, mas o volume livre aparente do poro é preenchido por grupos metila do ligante e pelo anel pirrolidina desordenado (Figura 41). A porcentagem de ocupação do volume da célula unitária é 69,3 %, proporcionando 30,7 % de volume livre ( $346 \text{ \AA}^3$ ) (SPEK, 2003). Além disso, observou-se uma ligação de hidrogênio não convencional (C-H $\cdots$ O) ao longo do eixo cristalográfico *c* que contribui para a estabilidade do empacotamento cristalino. A distância de ligação C5 $\cdots$ O3<sup>i</sup> é igual a 2,952(5) Å (Tabela 14), indicando que esta ligação de hidrogênio pode ser classificada como fraca.

Figura 41 - Representação dos grupos metila e do anel pirrolidina dentro das cavidades dos canais do complexo *CAPZn*.



Nota: Códigos de cores: Zn, marrom; O, vermelho; N, azul; C, cinza; H, cinza claro e S amarelo.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 14 - Parâmetros para a ligação de hidrogênio C5-H5A...O3<sup>i</sup> no composto *CAPZn*.

D	H	R	D-H / Å	H...R / Å	D...R / Å	D-H...R / °
C5	H5A	O3 <sup>i</sup>	0,96(3)	2,64(4)	2,952(5)	99(4)

Nota: Código de simetria: (i) 1-x, 2-y, z+1/2. D = doador de elétrons, R = receptor de elétrons.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

A interação *in vitro* entre o fármaco captopril e o íon  $Zn^{2+}$  é semelhante em alguns aspectos àquela sugerida *in vivo*, uma vez que a coordenação do captopril ocorreu pelo átomo de enxofre e a geometria do sítio metálico é a mesma (coordenação tetraédrica) (NATESH, 2004). Na estrutura cristalina do complexo de captopril com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  *in vivo*, o

íon  $Zn^{2+}$  também está coordenado ao átomo de oxigênio do grupo carboxilato do íon acetato presente no ambiente (NATESH, 2004). Na estrutura cristalina do complexo **CAPZn** *in vitro* foi observado que a coordenação também ocorreu pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato da molécula de captopril, uma vez que o meio reacional na síntese deste complexo não foi tamponado com solução contendo acetato.

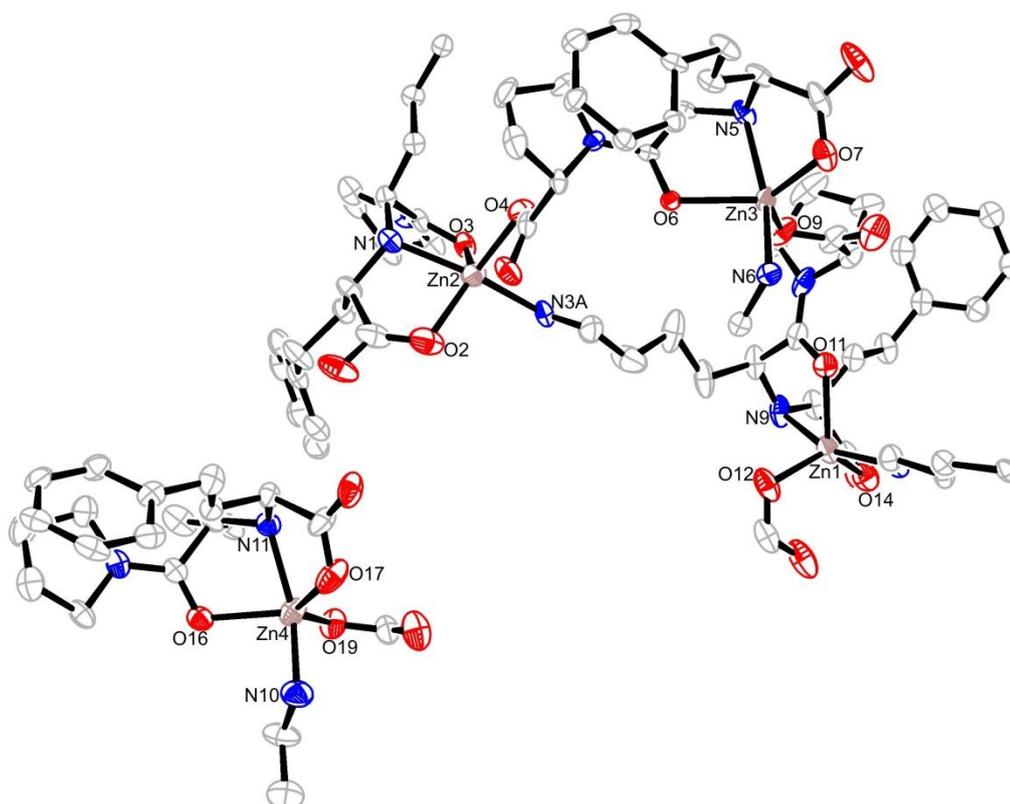
Uma comparação da conformação observada no complexo **CAPZn** com a conformação da forma comercial do fármaco captopril foi realizada (FUJINAGA, JAMES, 1980). Os principais ângulos de torção observados no captopril são  $71,1(6)^\circ$  (C3-C2-C1-S1);  $-17,0(6)^\circ$  (N1-C8-C9-O3);  $173,3(7)^\circ$  (C8-N1-C4-C2) e  $22,0(7)^\circ$  (C5-C6-C7-C8). Os ângulos equivalentes em **CAPZn** são  $179,3(2)^\circ$ ;  $-50,1(2)^\circ$ ;  $178,6(2)^\circ$  e  $-24,9(2)^\circ$ . Pode-se observar que o terceiro e o quarto ângulos de torção de **CAPZn** desviam-se ligeiramente daqueles observados na conformação da forma comercial do fármaco captopril. A maior diferença foi observada no primeiro e segundo ângulos de torção relacionados aos átomos de enxofre e de oxigênio, que apresentaram grande discrepância do valor encontrado para a conformação da forma comercial do fármaco captopril. Este fato ocorreu possivelmente devido a coordenação do fármaco ao sítio metálico, que se procedeu através desses átomos. Esses mesmos ângulos de torção na estrutura cristalina do complexo de captopril com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA apresentou os seguintes valores:  $62,1(3)^\circ$ ,  $-65,7(2)^\circ$ ,  $150,1(2)^\circ$  e  $-38,1(2)^\circ$  (NATESH, 2004). Estes ângulos também discordam dos valores encontrados no complexo **CAPZn** devido ao fato dos sítios de coordenação serem diferentes. A coordenação no composto **CAPZn** ocorreu através de átomos de oxigênio do grupo carboxilato e átomos de enxofre do grupo sulfidril da molécula de captopril, enquanto que, no complexo de captopril com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA a coordenação ocorreu apenas pelo átomo de enxofre da molécula do fármaco (NATESH, 2004).

No intuito de analisar a ocorrência de uma possível transição de fase no complexo **CAPZn** com a diminuição da temperatura, foi realizado um pré-experimento em um monocristal de **CAPZn** à baixa temperatura (115 K). Este valor de temperatura foi escolhido supondo a possibilidade de uma posterior medida de deformação de densidade eletrônica neste monocristal de **CAPZn**. Não foi constatado a ocorrência de uma transição de fase no complexo **CAPZn** em 115 K, uma vez que os parâmetros de rede da célula unitária permaneceram inalterados ao final do pré-experimento.

#### 4.4.3. Composto *LISZn2*

A unidade assimétrica do composto inédito *LISZn2* pode ser observada na Figura 42. A unidade é composta por quatro moléculas do fármaco lisinopril, quatro íons  $Zn^{2+}$  cristalograficamente independentes e dezesseis moléculas de água. O complexo é neutralizado através da desprotonação total das moléculas do ligante lisinopril. Os dados cristalográficos indicaram que este composto é um polímero de coordenação que se cristaliza em um grupo espacial não-centrossimétrico,  $P3_2$  (Tabela 15). A Figura 43 mostra uma seção da estrutura polimérica de *LISZn2*.

Figura 42 - Unidade assimétrica do complexo *LISZn2*.



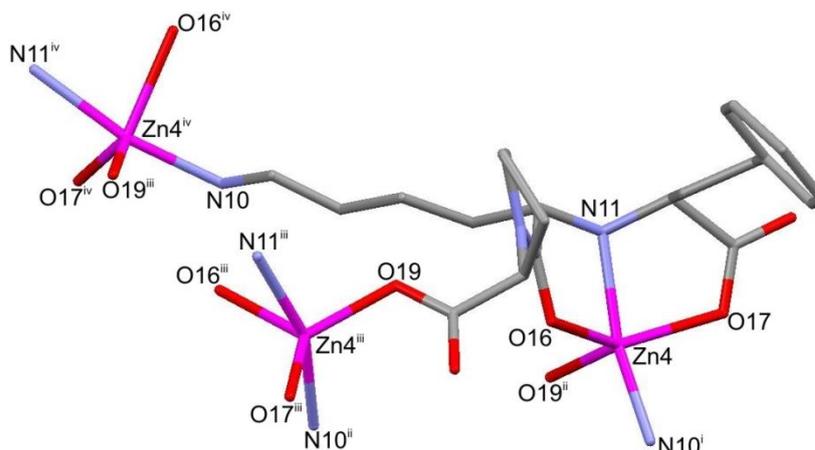
Nota: Elipsoides são desenhados em um nível de 30% de probabilidade. As moléculas de água, os átomos de hidrogênio e alguns átomos desordenados são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 15 - Dados cristalográficos do composto *LISZn2*.

<i>Composto</i>	<i>LISZn2</i>
Fórmula molecular	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> Zn
Massa molar / g mol <sup>-1</sup>	540,91
Sistema cristalino	Trigonal
Grupo espacial	P3 <sub>2</sub>
a / Å	27,4727(7)
b / Å	27,4727(7)
c / Å	11,4613(3)
α / °	90
β / °	90
γ / °	120
V / Å <sup>3</sup>	7491,5(3)
Z	12
Temperatura / K	120,0(1)
d <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1,439
μ (KαMo) / mm <sup>-1</sup>	1,835
Tamanho do cristal / mm	0,12 x 0,11 x 0,09
λ (CuKα) / Å	1,54056
Número de reflexões medidas / únicas	24164 / 15047
Número de reflexões observadas [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	11695
Número de parâmetros refinados	1277
Parâmetro de Flack	-0,02(3)
R [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	0,0574
wR [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	0,1513
S	1,049

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 43 - Estrutura polimérica do complexo *LISZn2*.

Nota: Códigos de simetria: (i)  $2-y, 1+x-y, 2/3+z$ ; (ii)  $1-x+y, 2-x, 1/3+z$ ; (iii)  $2-y, 1+x-y, -1/3+z$ ; (iv)  $1-x+y, 2-x, -2/3+z$ .

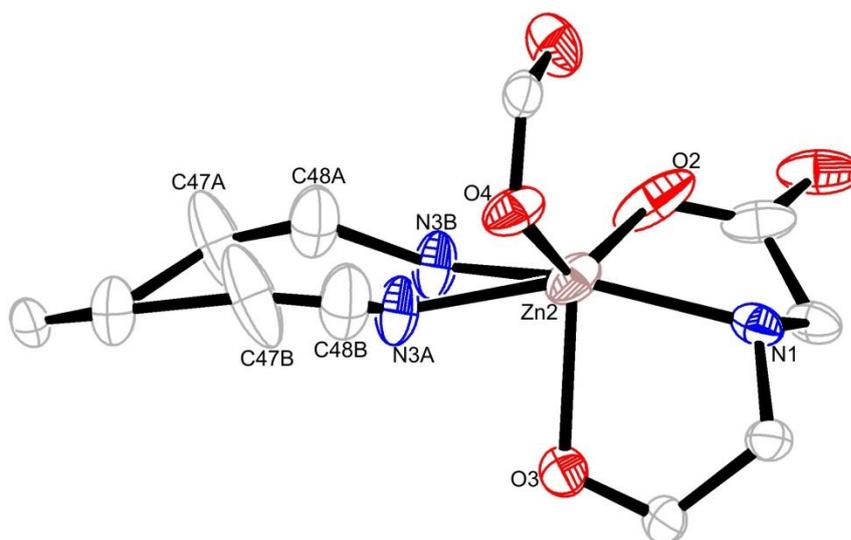
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Esta estrutura obtida é um exemplo de geminação meroédrica por inversão (FLACK, WORLE, 2013; NESPOLO, 2014; SOUDANI, 2014) que não pode ser resolvida por métodos rotineiros. O primeiro problema foi determinar o grupo espacial. Ausências sistemáticas para um eixo  $3_1$  ou um eixo  $3_2$  foram observadas. A estrutura cristalina de *LISZn2* foi obtida usando o grupo espacial  $P3_1$  com valores de R relativamente baixos (R e wR para  $[F_{\text{obs}} > 4\sigma(F_{\text{obs}})]$  iguais a 0,066 e 0,1731, respectivamente). Entretanto, em grupos espaciais não-centrossimétrico deveria ser possível determinar a estrutura absoluta. O parâmetro de Flack obtido para este complexo foi 0,71(2) (FLACK, BERNARDINELLI, 1999). Isto poderia significar que a estrutura absoluta está errada e que o grupo espacial  $P3_2$  é o correto ao invés do  $P3_1$  e / ou que exista alguma geminação racêmica adicional. A estrutura foi então refinada como um gêmeo de quatro componentes para se levar em conta uma possível geminação racêmica:  $k_2 = 0,000(7)$ ,  $k_3 = 0,744(15)$ ,  $k_4 = 0,004(7)$  e  $k_1 = 0,253(7)$ . Pode-se observar que neste composto não há geminação racêmica, uma vez que os valores refinados para  $k_2$  e  $k_4$  são iguais a zero, indicando que a amostra não apresenta quatro domínios, mas apenas dois. O valor refinado para  $k_1$  (matriz identidade) foi próximo a 25 % e para  $k_3$  próximo a 74 %. Isto indica que o componente 3 (matriz relacionada ao centro de inversão) tem a maior fração de geminação, logo, que o grupo espacial  $P3_2$  deveria ser o correto. O refinamento final usando o grupo espacial  $P3_2$  foi testado como um gêmeo de quatro componentes:  $k_2 = 0,026(19)$ ,  $k_3 = 0,000(35)$ ,  $k_4 = 0,000(19)$  e  $k_1 = 0,974(7)$ . O valor refinado para  $k_1$  próximo a 1 indica que  $P3_2$

é o grupo espacial correto (MULLER, 2006). Todas as mudanças necessárias foram feitas e o refinamento mostrou-se satisfatório (Tabela 15).

O refinamento do complexo *LISZn2* indicou a presença de alguns átomos com desordem, para os quais a mesma foi refinada com fatores de ocupação distintos. Estes átomos são parte do ligante lisinopril e de moléculas de água. Os átomos O31A, O35A e O36A de moléculas de água e C47A, C48A, C64A e N3A do ligante lisinopril exibiram esses efeitos (Figura 44). As desordens refinadas de O31A/O31B, O35A/O35B, O36A/O36B, C47A/C47B, C48A/C48B, C64A/C64B e N3A/N3B apresentaram uma razão de componentes livres de 0,505(6):0,495(3); 0,555(4):0,445(6); 0,471(2):0,529(4); 0,767(5):0,233(7); 0,585(4):0,415(4); 0,807(4):0,193(6) e 0,380(2):0,620(3), respectivamente.

Figura 44 - Os átomos de carbono e de nitrogênio desordenados no complexo *LISZn2*.



Nota: Elipsóides são desenhados em um nível de 30% de probabilidade. Alguns átomos são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Os quatro íons  $Zn^{2+}$  cristalograficamente independentes estão penta coordenados. Nos sítios metálicos Zn1, Zn2 e Zn3 uma geometria pirâmide de base quadrada distorcida foi observada confirmada pelos valores de  $\tau$  iguais a 0,44; 0,34 e 0,48, respectivamente. Essa geometria é similar àquela observada em um complexo de lisinopril-Cu descrito na literatura (GONZALEZ, 1997). Três posições no plano basal são ocupadas pelos átomos de oxigênio dos grupos carboxilato central ( $d_{Zn-O} = 2,099(2)$  Å) e carbonil ( $d_{Zn-O} = 2,165(3)$  Å) bem como pelo átomo de nitrogênio da amina secundária ( $d_{Zn-N} = 2,120(2)$  Å) de um ligante lisinopril

enquanto que a quarta posição é ocupada pelo átomo de nitrogênio da amina primária ( $d_{\text{Zn-N}} = 2,047(2)$  Å) de um segundo ligante lisinopril. Um átomo de oxigênio do grupo carboxilato proil de um terceiro ligante lisinopril está localizado no ápice com uma média de distâncias de ligação Zn-O igual a  $2,029(2)$  Å. No sítio metálico Zn4, uma geometria bipirâmide trigonal muito distorcida foi observada confirmada pelo valor de  $\tau$  igual a 0,56. O sítio metálico Zn4 está coordenado a átomos de oxigênio dos grupos carboxilato central e proil ( $d_{\text{Zn-O}} = 2,056(5)$  Å e  $d_{\text{Zn-O}} = 1,998(4)$  Å, respectivamente) e carbonil ( $d_{\text{Zn-O}} = 2,170(5)$  Å) no plano basal bem como a átomos de nitrogênio das aminas primária e secundária ( $d_{\text{Zn-N}} = 2,016(8)$  Å e  $d_{\text{Zn-N}} = 2,122(6)$  Å, respectivamente) nas posições axiais. A média das distâncias de ligação Zn-O e Zn-N no complexo **LISZn2** são  $2,092(3)$  Å e  $2,080(1)$  Å, respectivamente. A média das distâncias de ligação Zn-O é similar à observada no complexo de lisinopril com o íon catalítico  $\text{Zn}^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA descrito na literatura (NATESH, 2003). A Tabela 16 apresenta as distâncias e ângulos de ligação e de torção selecionados para o complexo **LISZn2**.

A interação *in vitro* entre o fármaco lisinopril e o íon  $\text{Zn}^{2+}$  é semelhante em alguns aspectos àquela sugerida *in vivo*, uma vez que a coordenação do lisinopril ocorreu pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato central. Na estrutura cristalina do complexo de lisinopril com o íon catalítico  $\text{Zn}^{2+}$  *in vivo*, o íon  $\text{Zn}^{2+}$  também está coordenado a duas moléculas de histidina através do átomo de nitrogênio do anel imidazólico e ao ácido glutâmico pelo átomo de oxigênio (NATESH, 2003). Na estrutura cristalina do complexo **LISZn2** *in vitro* foi observado que a coordenação também ocorreu pelos átomos de oxigênio dos grupos carboxilato proil e carbonil bem como pelos átomos de nitrogênio das aminas primária e secundária.

Além disso, a estabilidade do empacotamento cristalino acontece principalmente através de ligações de hidrogênio clássicas (O-H...O e N-H...O), as quais são observadas ao longo do eixo cristalográfico *c*, entre átomos de oxigênio de moléculas de água e átomos de oxigênio e nitrogênio dos grupos carboxilato e amina do ligante lisinopril, respectivamente. Ligações de hidrogênio entre moléculas de água também são observadas. As distâncias O...O das ligações de hidrogênio clássicas estão no intervalo de 2,815 - 3,058 Å (Tabela 17).

Tabela 16 - Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção selecionados para o composto *LISZn2*.

<i>LISZn2</i>	
<i>Distâncias de ligação / Å</i>	
Zn1-O12	2,045(5)
Zn1-N8	2,032(5)
Zn1-O14	2,112(6)
Zn1-N9	2,133(6)
Zn1-O11	2,157(5)
Zn2-O4	2,037(5)
Zn2-O2	2,089(7)
Zn2-N1	2,121(6)
Zn2-O3	2,165(5)
Zn3-O9	2,005(5)
Zn3-O7	2,095(5)
Zn3-N5	2,106(5)
Zn3-O6	2,173(4)
Zn4-O19	1,998(4)
Zn4-N10	2,016(8)
Zn4-O17	2,056(5)
Zn4-N11	2,122(6)
Zn4-O16	2,170(5)
N7-C43	1,312(10)
N7-C40	1,495(10)
C46-C47A	1,560(13)
<i>Ângulos de ligação / °</i>	
O12-Zn1-N8	99,6(2)
N8-Zn1-N9	157,5(2)
O14-Zn1-O11	125,9(2)
N3A-Zn2-O2	104,1(7)
O4-Zn2-O3	101,9(2)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 16 - Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção selecionados para o composto *LISZn2*.

(continuação)

<i>LISZn2</i>	
<i>Ângulos de ligação / °</i>	
N3A-Zn2-N1	154,6(6)
O9-Zn3-O7	127,3(2)
O7-Zn3-N5	79,7(2)
O19-Zn4-N10	100,3(3)
N10-Zn4-N11	159,7(3)
O19-Zn4-O16	106,7(2)
<i>Ângulos de torção / °</i>	
C76-C77-C78-C79	175,3(9)
C67-C68-C69-C70	-179,9(6)
N12-C82-C65-O19	-64,9(11)
O16-C80-C76-N11	-38,6(11)
O16-C80-N12-C81	176,8(9)
C78-C79-C64A-N10	129,0(3)
N11-C67-C66-O17	-37,0(12)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 17 - Parâmetros para as ligações de hidrogênio no composto *LISZn2*.

D	H	R	D-H / Å	H...R / Å	D...R / Å	D-H...R / °
N1	H1A	O21	0,9100	2,1300	3,008(9)	161,00
N5	H5A	O26	0,9100	2,1400	3,003(14)	157,00
N11	H11A	O29	0,9100	2,0300	2,893(12)	158,00
O23	H23D	O25	0,83(5)	2,02(5)	2,815(12)	161,00
O24	H24C	O14	0,84(9)	2,26(9)	3,058(12)	158,00

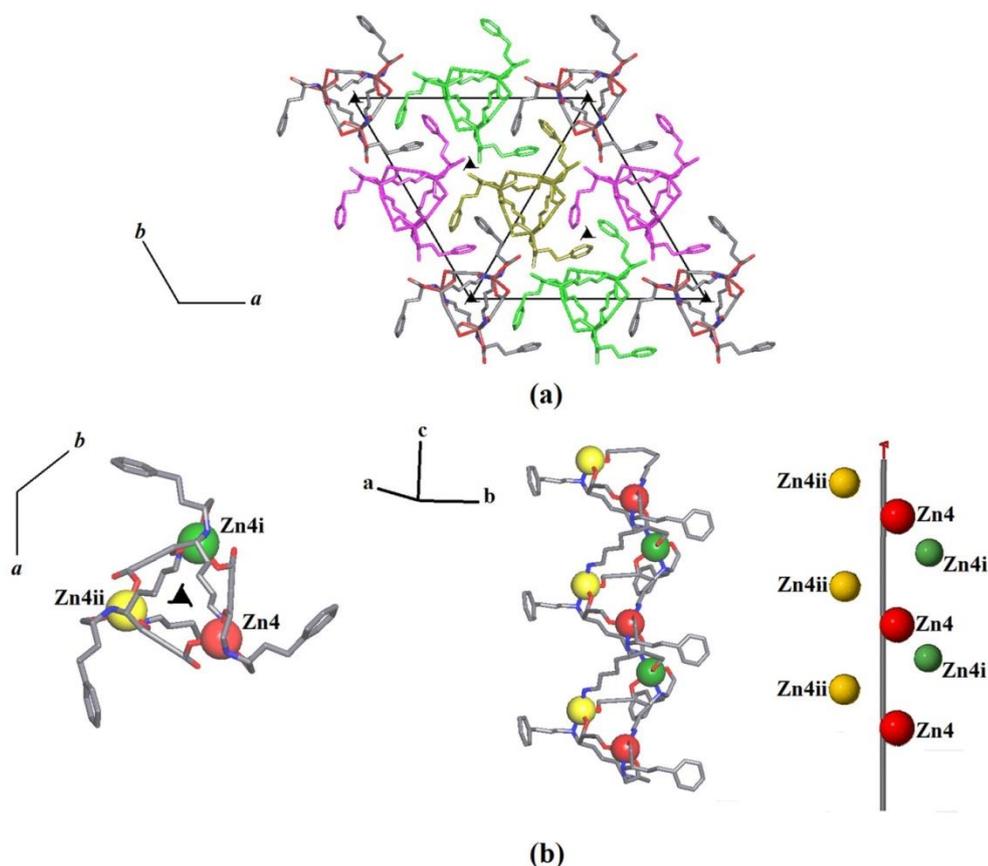
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Neste composto, a estrutura pode ser descrita considerando a operação de simetria do grupo espacial  $P3_2$ . Para facilitar sua descrição apenas as posições equivalentes foram disponibilizadas fornecendo uma visão entre estrutura e simetria. O diagrama do grupo espacial contendo a estrutura é mostrado na Figura 45(a). Pode-se observar que há quatro sítios de átomos de Zn diferentes especificados na célula unitária, numerados como Zn1, Zn2, Zn3 e Zn4. As coordenadas atômicas dos átomos de Zn são apresentadas na Tabela 18. A parte de maior interesse no arranjo é o eixo parafuso  $3_2$  paralelo ao eixo cristalográfico  $c$ . Todos os átomos são colocados em posições equivalentes dando origem a duas cadeias unidimensionais semelhantes. O pacote de programas TOPOS (BLATOV, 2000) foi usado nessa análise. A primeira cadeia está localizada no vértice da célula unitária e é formada por arranjos periódicos Zn4-Zn4 que se propagam ao longo do eixo parafuso  $3_2$ , como pode ser observado na Figura 45(b). Todavia, a segunda cadeia composta por arranjos periódicos Zn1-Zn2-Zn3 é replicada três vezes pela ação do eixo de simetria parafuso. Cada cadeia é ilustrada com cores diferentes na Figura 45(a). Conseqüentemente a célula unitária contém quatro cadeias que interagem com moléculas de água através de ligações de hidrogênio. Assim, a célula unitária e a operação de simetria da estrutura são um resultado de como ocorre o empacotamento do ligante a fim de se obter uma minimização de energia.

Uma comparação da conformação observada no complexo **LISZn2** com a conformação da forma comercial do fármaco lisinopril foi realizada (SORRENTI, 2013). Os principais ângulos de torção observados no lisinopril di-hidratado são  $175,7(4)^\circ$  (C14-C15-C16-C17);  $179,6(2)^\circ$  (C9-C8-C7-C1);  $-5,2(3)^\circ$  (N22-C26-C27-O28);  $-76,8(1)^\circ$  (O21-C20-C14-N13);  $0,26(1)^\circ$  (O21-C20-N22-C26);  $-69,3(2)^\circ$  (C16-C17-C18-N19) e  $-17,5(4)^\circ$  (N13-C9-C10-O11). Os ângulos equivalentes em **LISZn2** são  $175,3(9)^\circ$ ;  $-179,9(6)^\circ$ ;  $-64,9(11)^\circ$ ;  $-38,6(11)^\circ$ ;  $176,8(9)^\circ$ ;  $129,0(3)^\circ$  e  $-37,0(12)^\circ$ . Pode-se observar que o primeiro e o segundo ângulos de torção de **LISZn2** são similares àqueles observados na forma comercial do fármaco lisinopril. A principal diferença foi observada nos outros ângulos de torção, que apresentaram grande discrepância com o valor encontrado para a conformação da forma comercial do fármaco lisinopril. Este fato ocorreu possivelmente devido a coordenação do fármaco ao sítio metálico. Esses mesmos ângulos de torção na estrutura cristalina do complexo de lisinopril com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA apresentou os seguintes valores:  $50,6(3)^\circ$ ,  $-30,7(2)^\circ$ ,  $-0,6(2)^\circ$ ;  $175,3(3)^\circ$  e  $125,4(2)^\circ$  (NATESH, 2003). Estes ângulos também discordam dos valores encontrados no complexo **LISZn2** devido ao fato dos sítios de coordenação serem diferentes. A coordenação no composto **LISZn2** ocorreu através de átomos de oxigênio dos grupos carboxilato e carbonil bem como pelos átomos de

nitrogênio das aminas primária e secundária, enquanto que, no complexo de lisinopril com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  presente no sítio ativo da ECA a coordenação ocorreu apenas pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato central da molécula do fármaco (NATESH, 2003).

Figura 45 - Diagrama do grupo espacial contendo as quatro cadeias unidimensionais no complexo *LISZn2*.



Legenda: (a) célula unitária e diagrama do grupo espacial contendo as quatro cadeias unidimensionais para a estrutura de *LISZn2* e (b) arranjos periódicos Zn4-Zn4 que se propagam ao longo do eixo parafuso 3<sub>2</sub>.

Nota: Códigos de simetria: (i)  $-y, x-y, z+2/3$  and (ii)  $-x+y, -x, z+1/3$ . O anel pirrolidina do ligante está representado como uma linha sólida e alguns átomos são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 18 - Coordenadas atômicas dos átomos de Zn na célula unitária.

Átomos	Coordenadas dos átomos		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Zn1	0,40114(4)	0,54938(4)	0,44526(8)
Zn2	0,63506(5)	0,57444(4)	-0,21025(8)
Zn3	0,42754(3)	0,33144(4)	0,11970(7)
Zn4	0,95650(5)	0,85183(4)	0,12304(8)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

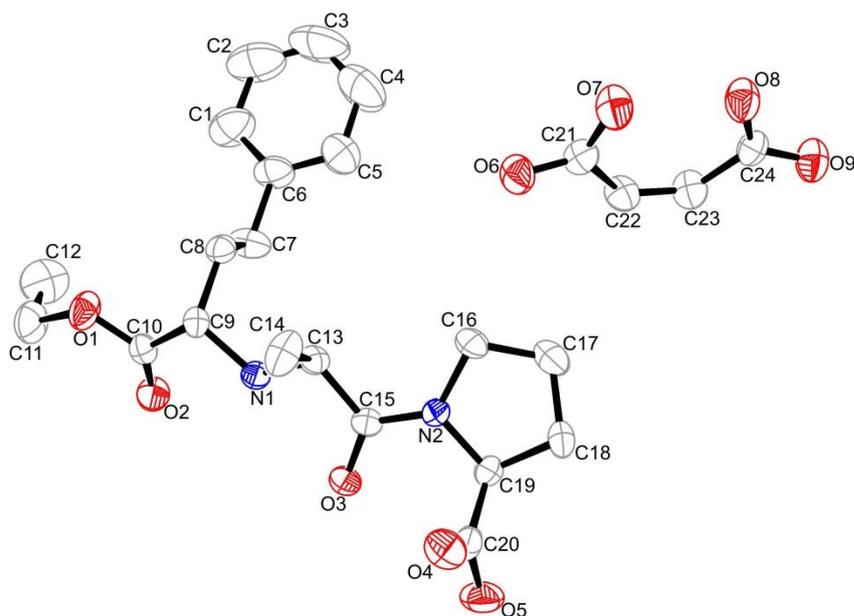
#### 4.4.4. Composto *MEFormaII*

A difração de raios X por monocristal mostrou que o fármaco maleato de enalapril não havia se coordenado ao sítio metálico, uma vez que, após o refinamento dos dados obtidos foi encontrado a estrutura cristalina da forma II do fármaco maleato de enalapril. A estrutura cristalina da forma I do fármaco maleato de enalapril já foi resolvida e refinada por dados de difração de raios X por monocristal em 1986 (PRÉCIGOUX, 1986). No entanto, a determinação estrutural da forma II do fármaco maleato de enalapril foi feita apenas por dados de difração de raios X por policristais (KIANG, 2003). A estrutura cristalina inédita da forma II do fármaco maleato de enalapril encontra-se na Figura 46. O composto *MEFormaII* cristaliza-se no sistema cristalino ortorrômbico e os dados cristalográficos da estrutura estão dispostos na Tabela 19.

A forma I do fármaco maleato de enalapril (PRÉCIGOUX, 1986) cristaliza-se no sistema monoclinico  $P2_1$  enquanto que, a forma II cristaliza-se no sistema ortorrômbico  $P2_12_12_1$ . No íon maleato de *MEFormaII* os átomos de oxigênio apresentam considerável desvio de planaridade. As distâncias desses átomos ao plano médio da molécula são 0,15(2) Å para O9; 0,15(2) Å para O8; 0,13(2) Å para O6 e 0,12(2) Å para O7. Este desvio é consistente com o maleato na forma I e é atribuído às ligações de hidrogênio e a efeitos de empacotamento. A Tabela 20 apresenta as distâncias e ângulos de ligação selecionados para o composto *MEFormaII*. Assim como na forma I, a molécula de enalapril em *MEFormaII* encontra-se com o átomo de nitrogênio N1 alanil protonado. O N1 forma ligação de hidrogênio com o átomo O6 do maleato ( $d_{N-O} = 2,782(4)$  Å) e sua distância ao átomo O4 de uma molécula de enalapril adjacente é 3,173(2) Å. A Figura 47 mostra a ligação de

hidrogênio do N1 alanil. A Tabela 21 mostra os parâmetros para algumas ligações de hidrogênio presentes no composto *MEFormaII*.

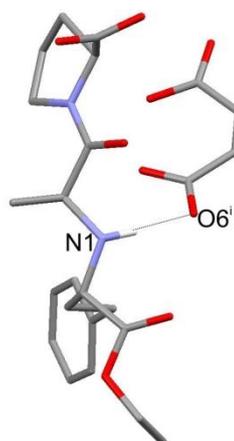
Figura 46 - Estrutura cristalina da forma II do fármaco maleato de enalapril, *MEFormaII*.



Nota: Elipsoides são desenhados em um nível de 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio são omitidos para uma maior clareza.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 47 - Ligação de hidrogênio do N1 alanil com a molécula de maleato.



Nota: Código de simetria: (i)  $-1+x, y, z$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 19 - Dados cristalográficos do composto *MEFormaII*.

<i>Composto</i>	<i>MEFormaII</i>
Fórmula molecular	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>
Massa molar / g mol <sup>-1</sup>	492,52
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a / Å	6,6434(2)
b / Å	11,2196(4)
c / Å	34,0018(2)
$\alpha = \beta = \gamma / ^\circ$	90
V / Å <sup>3</sup>	2534,37(2)
Z	4
Temperatura / K	293(2)
d <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1,291
$\mu$ (K $\alpha$ Mo) / mm <sup>-1</sup>	0,099
Tamanho do cristal / mm	0,05 x 0,25 x 0,49
$\lambda$ (MoK $\alpha$ ) / Å	0,71073
Número de reflexões medidas / únicas	37285/6487
Número de reflexões observadas [F <sub>obs</sub> >4 $\sigma$ (F <sub>obs</sub> )]	4350
Número de parâmetros refinados	333
Parâmetro de Flack	0,07(18)
R [F <sub>obs</sub> >4 $\sigma$ (F <sub>obs</sub> )]	0,078
wR [F <sub>obs</sub> >4 $\sigma$ (F <sub>obs</sub> )]	0,203
S	1,042

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 20 - Distâncias e ângulos de ligação para o composto *MEFormaII*.

<i>MEFormaII</i>	
<i>Distâncias de ligação / Å</i>	
O4-C20	1,210(5)
O5-C20	1,305(5)
O6-C21	1,219(5)
O7-C21	1,295(5)
O8-C24	1,282(5)
O9-C24	1,222(5)
C20-C19	1,525(5)
N2-C16	1,474(5)
N1-C13	1,499(4)
O3-C15	1,234(4)
O2-C10	1,189(4)
O1-C10	1,344(5)
O1-C11	1,452(5)
C13-C14	1,521(5)
C15-C13	1,512(5)
C1-C2	1,413(8)
<i>Ângulos de ligação / °</i>	
O4-C20-O5	126,2(4)
N1-C9-C10	107,1(3)
N1-C9-C8	113,1(3)
C6-C7-C8	110,6(4)
C12-C11-O1	110,9(5)
C6-C1-C2	118,5(7)
C16-C17-C18	104,5(3)
C23-C22-C21	130,7(4)
C22-C23-C24	131,1(4)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

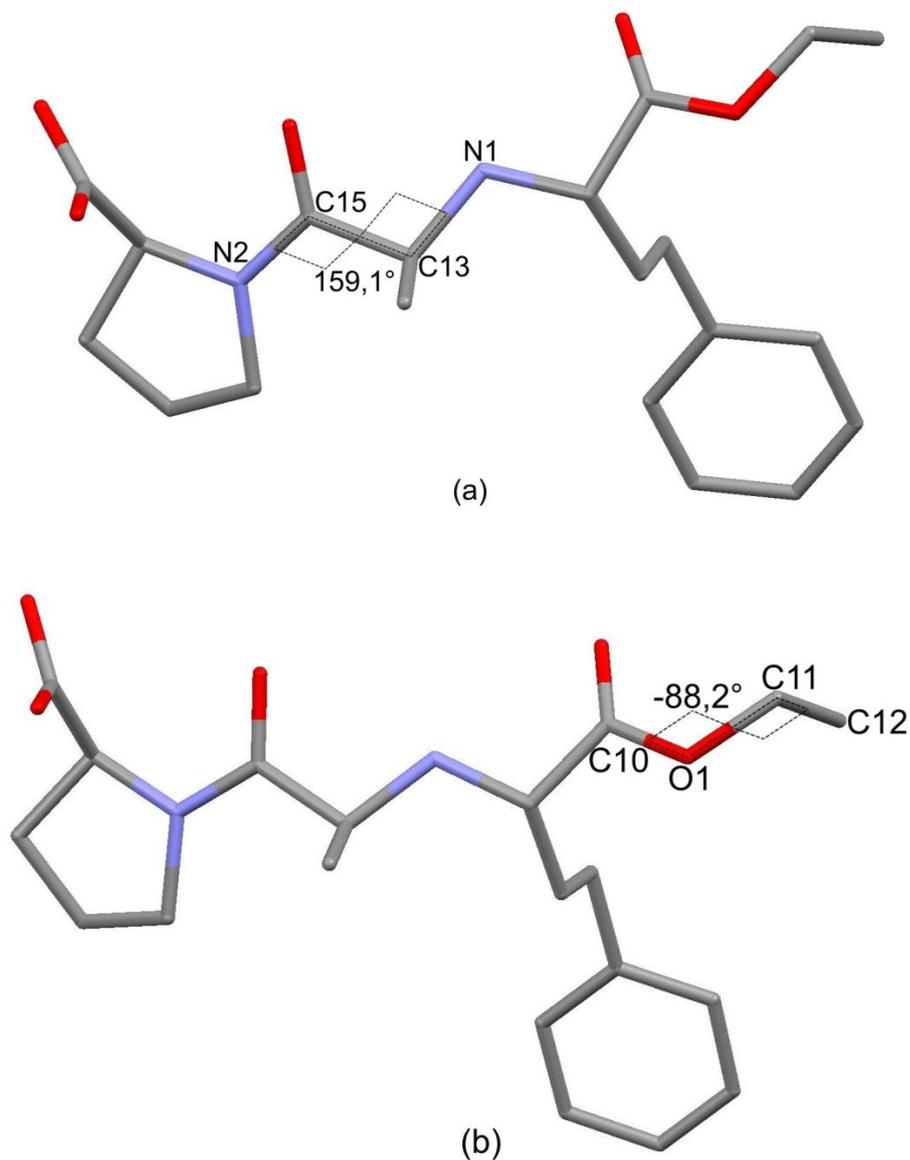
Tabela 21 - Parâmetros para as ligações de hidrogênio no composto **MEFormaII**.

D	H	R	D-H / Å	H...R / Å	D...R / Å	D-H...R / °
N1	H1B	O6	0,99(4)	1,80(4)	2,782(4)	170,00
O5	H5	O9 <sup>i</sup>	0,8200	1,9600	2,691(5)	147,00
O8	H8	O7	0,8200	1,6000	2,409(4)	170,00

Nota: Código de simetria: (i) -1,5+x; 1,5-y; -z. D = doador de elétrons, R = Receptor de elétrons.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

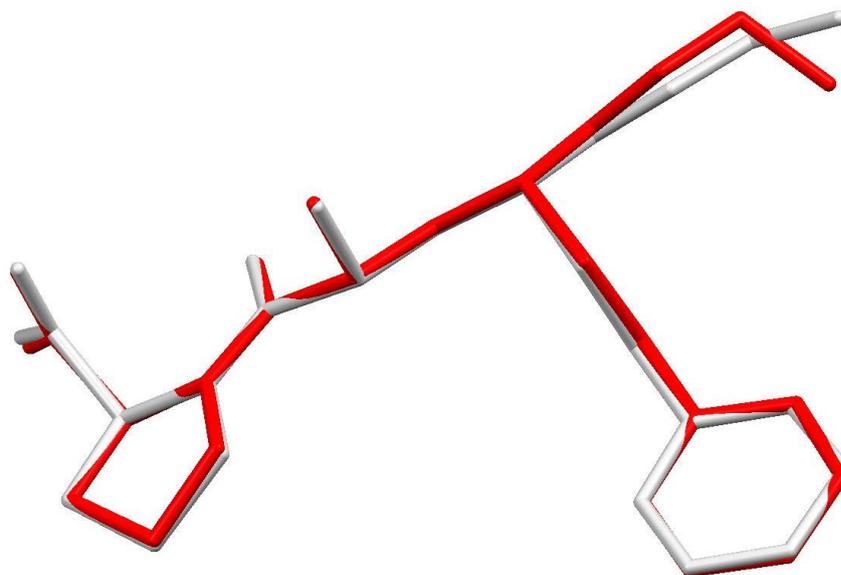
Em ambas as estruturas (formas I e II), as conformações das principais cadeias peptídicas, as quais são consideradas responsáveis pela ligação ao sítio ativo da ECA, permanecem praticamente inalteradas. A cadeia principal atribuída ao peptídeo alanina é descrita pelos ângulos de torção  $\phi_1$  (C15-C13-N1-C9 igual a 176,2(2) ° para **MEFormaII** e 175,0 ° para a forma I),  $\psi_1$  (N2-C15-C13-N1 igual a 159,1(2) ° para **MEFormaII** e 156,3(3) ° para a forma I) e  $\omega$  (C19-N2-C15-C13 igual a -176,9(2) ° para **MEFormaII** e -177,6(2) ° para a forma I) que correspondem a uma conformação quase totalmente estendida. A cadeia principal atribuída ao peptídeo prolina é descrita por  $\phi_2$  (C20-C19-N2-C15 igual a -58,9(2) ° para **MEFormaII** e -52,8(2) ° para a forma I) e  $\psi_2$  (O5-C20-C19-N2 igual a 139,8(2) ° para **MEFormaII** e 139,7(2) ° para a forma I). A Figura 48(a) ilustra o ângulo de torção  $\psi_1$  de **MEFormaII**. Entretanto, a maior diferença entre as fases está na conformação da molécula de enalapril, observada principalmente pela diferença no ângulo de torção C10-O1-C11-C12, referente ao grupo éster. A Figura 48(b) apresenta o ângulo de torção C10-O1-C11-C12 de **MEFormaII** e a Figura 49 representa a superposição das estruturas cristalinas do fármaco maleato de enalapril nas formas I (em cinza claro) e II (em vermelho). Ao se observar a Figura 49 percebe-se a grande semelhança entre as formas e a sua principal diferença que se refere à torção do grupo éster. A Tabela 22 apresenta alguns ângulos de torção das formas I e II. Uma simples comparação entre a conformação observada em **MEFormaII** com a conformação do princípio ativo do fármaco, o íon enalaprilato, resulta em uma diferença significativa no ângulo de torção N1-C9-C10-O1, que é igual a 168,6(2) ° em **MEFormaII** e 125,1(6) ° no íon enalaprilato (NATESH, 2004). Este fato ocorre possivelmente devido a este ângulo se referir ao grupo éster em **MEFormaII**, que na conformação biologicamente ativa do fármaco, o íon enalaprilato se encontra hidrolisado, estando na forma de carboxilato.

Figura 48 - Ângulos de torção N2-C15-C13-N1 e C10-O1-C11-C12 em *MEFormaII*.

Legenda: (a) ângulo de torção N2-C15-C13-N1 e (b) ângulo de torção C10-O1-C11-C12 em *MEFormaII*.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 49 - Superposição das estruturas cristalinas do fármaco maleato de enalapril.



Nota: Formas I (em cinza claro) e II (em vermelho).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 22 - Ângulos de torção das formas I e II do fármaco maleato de enalapril.

	<b>Forma I</b>	<b>MEFormaII</b>
<i>Ângulos de torção / °</i>		
C10-O1-C11-C12	-166,7(2)	-88,2(2)
C5-C6-C7-C8	83,9(3)	85,7(2)
C6-C7-C8-C9	179,4(2)	177,6(2)
C7-C8-C9-N1	67,7(2)	66,1(2)
C8-C9-N1-C13	57,7(2)	61,6(2)
<i>Alanina</i>		
$\phi$ 1 (C15-C13-N1-C9)	175,0	176,2(2)
$\psi$ 1 (N2-C15-C13-N1)	156,3(3)	159,1(2)
$\omega$ (C19-N2-C15-C13)	-177,6(2)	-176,9(2)
<i>Prolina</i>		
$\phi$ 2 (C20-C19-N2-C15)	-52,8(2)	-58,9(2)
$\psi$ 2 (O5-C20-C19-N2)	139,7(2)	139,8(2)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

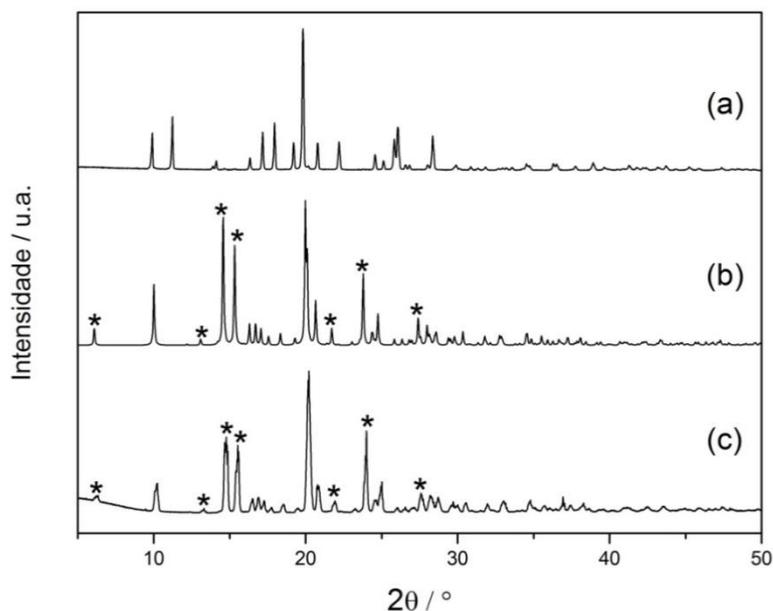
## 4.5. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR POLICRISTAIS

### 4.5.1. Composto *DISCAP*

A fim de se verificar que o composto *DISCAP* não era um tipo de impureza no reagente de partida inicial (captopril) usado em sua síntese, foi realizada a medida de difração de raios X por policristais do composto captopril. A Figura 50 mostra os difratogramas dos compostos captopril e *DISCAP*. A simples comparação dos picos de Bragg nos difratogramas do fármaco e do composto dissulfeto de captopril (simulado e experimental de *DISCAP*) forneceu indícios da ausência deste novo composto no fármaco captopril. Isso pôde ser constatado pelo simples fato de alguns picos de Bragg do difratograma do novo ligante sintetizado (identificados com um \* na Figura 50) não estarem presentes no difratograma do captopril. Os picos de Bragg característicos do dissulfeto de captopril podem ser observados em  $6,11^\circ$ ;  $13,08^\circ$ ;  $14,59^\circ$ ;  $15,32^\circ$ ;  $21,72^\circ$ ;  $23,78^\circ$  e  $27,41^\circ$  em  $2\theta$  para a radiação  $\text{CuK}\alpha$ , sendo que os picos localizados em  $14,59^\circ$ ;  $15,32^\circ$  e  $23,78^\circ$  são os mais intensos.

O padrão de difração de raios X por policristais simulado através da estrutura cristalina de *DISCAP* é similar ao padrão de difração de raios X por policristais experimental para este composto (Figuras 50(b) e (c), respectivamente). A análise qualitativa dos padrões de difração de raios X simulado e experimental mostra que os picos de Bragg estão na mesma posição. Isto assegura que todos os resultados experimentais obtidos usando *DISCAP* podem ser interpretados com base na estrutura cristalina obtida neste trabalho, ou seja, a estrutura cristalina é representativa de toda a amostra.

Figura 50 - Difratogramas dos compostos captopril e *DISCAP*.



Legenda: (a) experimental para o captopril, (b) simulado para o *DISCAP* e (c) experimental para o *DISCAP*.

Nota: O símbolo \* refere-se aos picos de Bragg observados somente no difratograma de *DISCAP*.

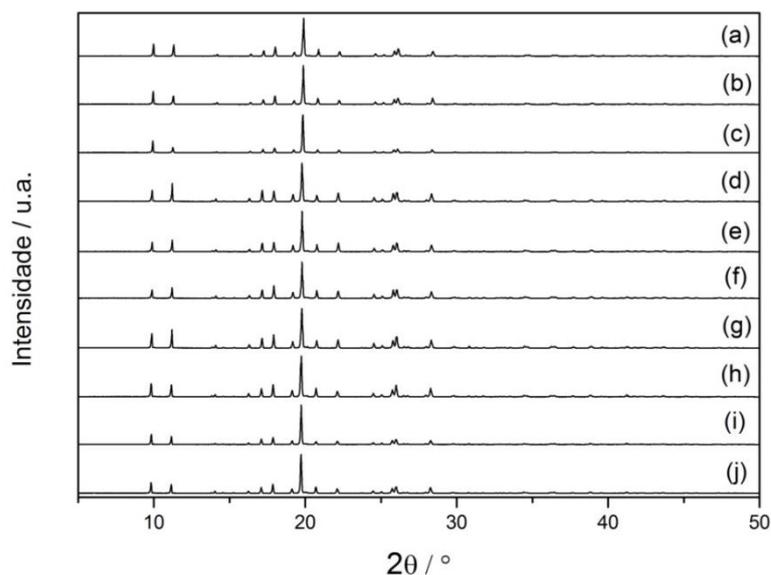
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.5.2. Fármaco Captopril

O estudo da estabilidade do fármaco captopril em relação à formação de seu dímero dissulfeto de captopril também foi efetuado através da obtenção de difratogramas do fármaco ao longo do tempo com exposição ao ar. Os difratogramas para o composto captopril são apresentados na Figura 51. Esses difratogramas apresentaram picos em  $14,59^\circ$  e  $15,32^\circ$  (picos mais intensos característicos do dissulfeto de captopril) após 18 semanas de exposição do fármaco captopril ao ar (Figura 52(a)). A partir deste momento, todos difratogramas apresentaram picos de Bragg característicos do dissulfeto de captopril, indicando a presença desse composto no fármaco analisado. Esses picos foram particularmente mais intensos com 52 semanas de exposição do fármaco captopril, indicando que possivelmente uma maior quantidade de dissulfeto havia sido formada (Figura 52(b)). Dessa forma a medida de difração de raios X por policristais da amostra do fármaco captopril exposta por 52 semanas ao ar foi escolhida para quantificação através do método de Rietveld (RIETVELD, 1969). A

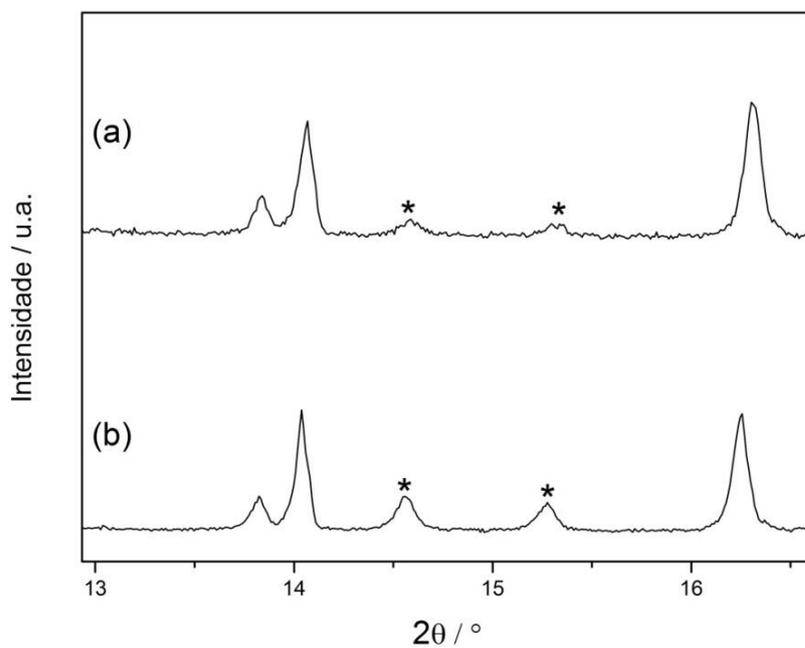
quantificação das fases através do método de Rietveld mostrou que as quantidades de captopril e dissulfeto de captopril presentes na amostra são de 95 e 5%, respectivamente. A quantidade de dissulfeto diverge do valor recomendado pelas farmacopeias americana e brasileira, nas quais se permite uma quantidade limite de 3% m/m de dissulfeto (FARMACOPEIA, 2002; PHARMACOPEIA, 2003). Os parâmetros estatísticos  $R_p$ ,  $R_{wp}$  e  $\chi^2$  para esse refinamento são iguais a 0,079; 0,114 e 11,22, respectivamente. Esses valores ainda precisam ser melhorados, principalmente o valor elevado de  $\chi^2$ , indicativo de que os fatores de ponderação não são apropriados ou os modelos para a estrutura ou picos de difração estão incompletos ou incorretos. O gráfico de Rietveld está representado na Figura 53. Analisando o gráfico de Rietveld nota-se uma redução significativa das intensidades calculadas a baixo ângulo, não sendo possível fazer uma estimativa confiável das intensidades nessa região angular, possivelmente devido a um grande efeito de orientação preferencial na direção do plano (0 4 0) em  $19,71^\circ$  ( $2\theta$ ). Esse efeito de orientação preferencial fez com que as intensidades dos picos vizinhos ficassem menores.

Figura 51 - Difratomogramas para o composto captopril.



Legenda: (a) 0 h; (b) 6 semanas; (c) 12 semanas; (d) 18 semanas; (e) 24 semanas; (f) 30 semanas; (g) 36 semanas; (h) 42 semanas; (i) 48 semanas e (j) 52 semanas.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

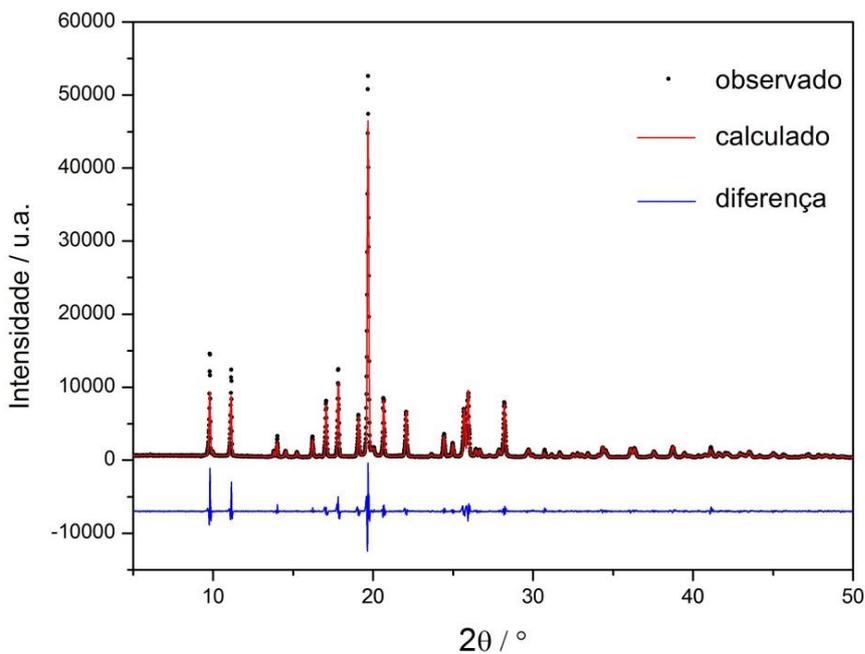
Figura 52 - Difratoformas para o composto captopril no intervalo de 12,93 a 16,61 ° em  $2\theta$ .

Legenda: (a) 18 semanas e (b) 52 semanas.

Nota: O \* representa os picos em 14,59° e 15,32°, respectivamente.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 53 - Gráfico de Rietveld para a amostra de captopril exposta por 52 semanas ao ar.

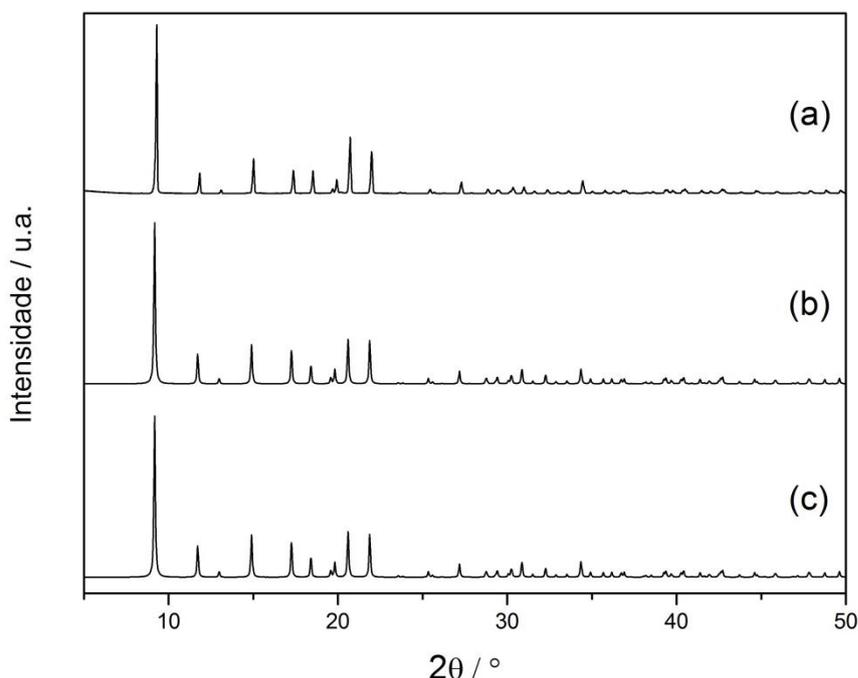


Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

### 4.5.3. Composto CAPZn

A medida de difração de raios X por policristais para o composto **CAPZn** foi realizada no intuito de se verificar se a desordem observada em **CAPZn** é apenas do cristal escolhido para a medida ou do composto como um todo. Os difratogramas experimental e simulados para **CAPZn** podem ser observados na Figura 54. Os difratogramas simulados referem-se a estrutura cristalina de **CAPZn** desordenado e a estrutura cristalina de **CAPZn** levando em conta a posição média dos átomos de carbono C4 e C4A, ou seja, na ausência de desordem. A análise qualitativa dos padrões de difração de raios X simulados não mostrou diferenças significativas entre os difratogramas. Os picos de Bragg de todos os difratogramas (experimental e simulados) estão na mesma posição. Isto é um indício de que todos os resultados experimentais obtidos usando **CAPZn** podem ser interpretados com base na estrutura cristalina desordenada obtida neste trabalho, ou seja, a estrutura cristalina desordenada é representativa de toda a amostra.

Figura 54 - Difratogramas experimental e simulados para o composto **CAPZn**.



Legenda: (a) experimental para **CAPZn**, (b) simulado para **CAPZn** desordenado e (c) simulado para **CAPZn** levando em conta a posição média dos átomos de carbono C4 e C4A.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

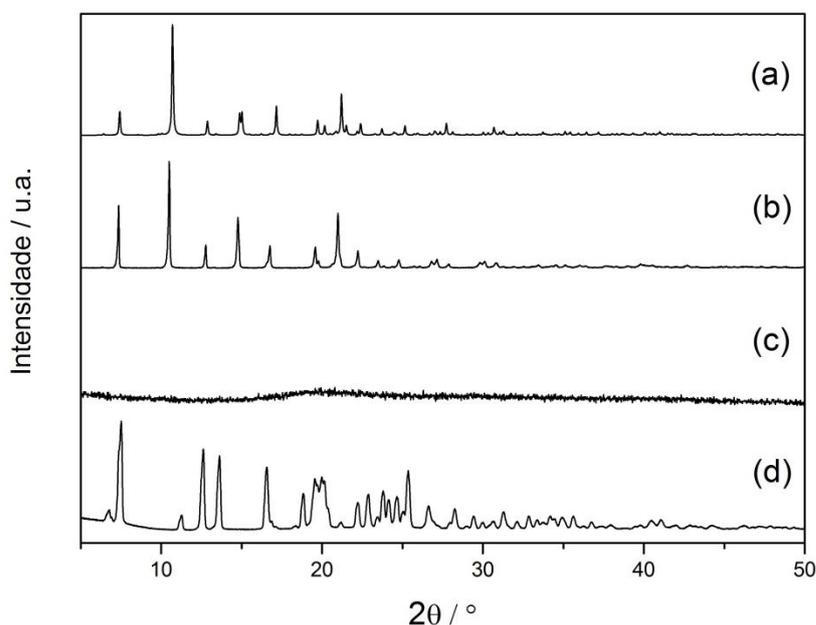
#### 4.5.4. Compostos *LISZn1* e *LISZn2*

O padrão de difração de raios X por policristais simulado através da estrutura cristalina de *LISZn2* é similar ao padrão de difração de raios X por policristais experimental para este composto (Figuras 55(a) e (b), respectivamente). A análise qualitativa dos padrões de difração de raios X simulado e experimental mostra que os picos de Bragg estão na mesma posição. Isto assegura que todos os resultados experimentais obtidos usando *LISZn2* podem ser interpretados com base na estrutura cristalina obtida neste trabalho, ou seja, a estrutura cristalina é representativa de toda a amostra.

A fim de se avaliar a natureza amorfa ou cristalina de *LISZn1* foi realizada uma medida de difração de raios X por policristais desse composto (Figura 55(c)). Nenhuma cristalinidade foi observada no padrão de difração de raios X desse composto, confirmando sua natureza amorfa.

O padrão de difração de raios X experimental para uma mistura de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina também foi obtido com o objetivo de se verificar que o composto *LISZn1* não pudesse ser apenas uma mistura física desses reagentes (Figura 55(d)). Pode-se observar que a simples mistura desses reagentes produz um material com elevado grau de cristalinidade, diferente do composto amorfo *LISZn1*.

Figura 55 - Difratogramas dos compostos *LISZn1*, *LISZn2* e para uma mistura física de  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina.



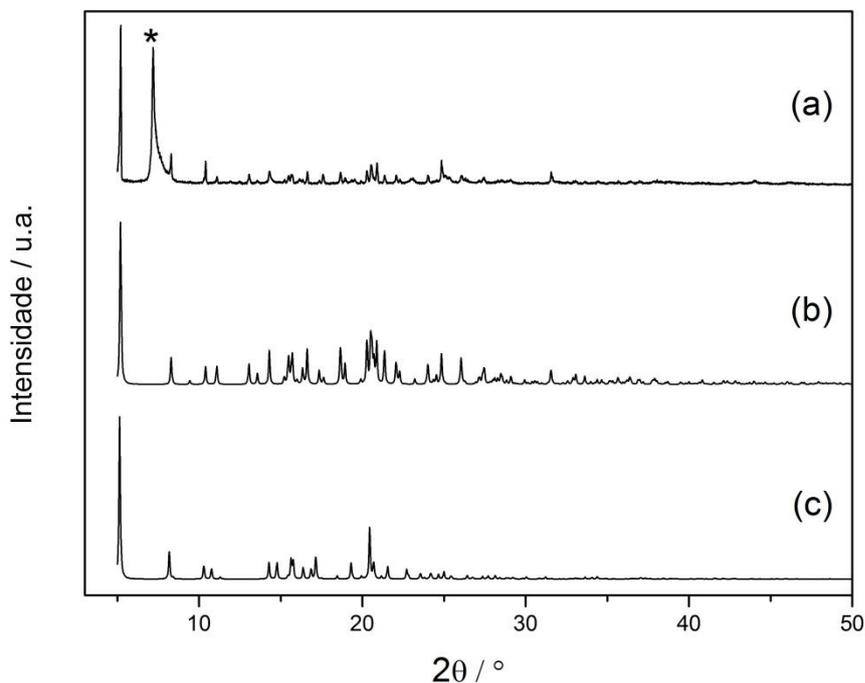
Legenda: (a) simulado para *LISZn2*, (b) experimental para *LISZn2*, (c) experimental para *LISZn1* e (d) experimental para uma mistura de  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ , lisinopril di-hidratado e trietilamina.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.5.5. Composto *MEFormaII*

Os difratogramas experimental e simulado do composto *MEFormaII* são apresentados na Figura 56. A maioria dos picos apresentados nos difratogramas são coincidentes, no entanto, o perfil de difração de raios X revela a possibilidade de *MEFormaII* possuir mais de uma fase cristalina, ou seja, a estrutura cristalina obtida não ser representativa de toda a amostra. Um pico intenso em aproximadamente  $7,19^\circ$  em  $2\theta$  (identificados com um \* na Figura 56(a)) pode ser visualizado no difratograma de *MEFormaII* experimental indicando assim a presença de alguma impureza no composto. Este pico não está presente no difratograma simulado para a forma I do fármaco maleato de enalapril (Figura 56(c)), indicando dessa maneira que não se refere a esse polimorfo do fármaco. Esta impureza pode ser oriunda de algum composto formado com o íon  $Zn^{2+}$ , uma vez que este estava presente no meio reacional.

Figura 56 - Difratoogramas experimental e simulado para *MEFormaII* e simulado para a forma I do fármaco maleato de enalapril.



Legenda: (a) experimental para *MEFormaII*, (b) simulado para *MEFormaII* e (c) simulado para a forma I do fármaco maleato de enalapril.

Nota: O \* representa o pico em  $7,19^\circ$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.6. CÁLCULOS BASEADOS NA TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

Os cálculos DFT usando condições de contorno periódicas para o fármaco captopril e para os compostos *DISCAP* e *CAPZn* foram realizados e os resultados indicam que os parâmetros da célula unitária e as otimizações da geometria estão em bom acordo com os dados experimentais. Para ambos os compostos, os parâmetros da célula unitária calculado são superestimados, como observado na Tabela 23.

No fármaco captopril, os cálculos apresentaram os maiores desvios em comparação com os dados experimentais (FUJINAGA, JAMES, 1980). As diferenças entre os valores teórico e experimental foram 0,469; 0,828 e 0,191 Å para os parâmetros a, b e c, respectivamente, apresentando um erro máximo de 5%. Essas diferenças foram menores para o composto *DISCAP* (BOJARSKA, 2015), o qual apresentou valores iguais a 0,199; 0,139 e 0,262 Å para os parâmetros a, b e c, respectivamente. A Tabela 24 mostra os parâmetros

geométricos selecionados (experimentais e teóricos) para ambos os compostos. Comparando os parâmetros geométricos, observa-se que para o captopril, os parâmetros teóricos apresentam pequenos desvios médios (inferiores a 2%) para ambos os tipos de cálculos, relaxando somente as posições atômicas (cálculos relax) e relaxando as posições atômicas e os parâmetros da célula unitária (cálculos VC-relax). O maior desvio de distância de ligação foi observado para o C-O do grupo carboxilato (5,5%) e o maior desvio para o ângulo de ligação foi observado para S-C-C (2,3%). Resultados semelhantes foram observados para os parâmetros teóricos de *DISCAP*, nos quais a média dos parâmetros geométricos é aproximadamente igual a 0,6% para distâncias de ligação e 1,5% para ângulos de ligação. O maior desvio de distância de ligação foi também observado para o C-O dos grupos carboxilato (aproximadamente 5%) e para os ângulos de ligação O-C-C (aproximadamente 1%). Esses resultados mostram que os protocolos teóricos dos cálculos puderam descrever satisfatoriamente as propriedades estruturais desses compostos.

Tabela 23 - Parâmetros da célula unitária teórico e experimental para o fármaco captopril e para os compostos *DISCAP* e *CAPZn*.

	a / Å	b / Å	c / Å	$\alpha$ / °	$\beta$ / °	$\gamma$ / °
<b>Teórico</b>						
captopril	9,280	18,812	7,028	90,00	90,00	90,00
<i>DISCAP</i>	6,9636	11,2649	14,7973	90,00	91,8109	90,00
<i>CAPZn</i>	9,8250	9,8250	12,3999	90,00	90,00	90,00
<b>Experimental</b>						
captopril	8,811(1)	17,984(2)	6,837(1)	90,00	90,00	90,00
<i>DISCAP</i>	6,7642(3)	11,1262(6)	14,5062(8)	90,00	92,369(4)	90,00
<i>CAPZn</i>	9,6299(3)	9,6299(3)	12,1381(5)	90,00	90,00	90,00

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 24 - Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção experimental e teórico selecionados para os compostos captopril e *DISCAP*.

	Exp.	Calc (n-VC)	Calc (VC)
Distâncias de ligação / Å			
captopril			
C1-S1	1,827	1,829	1,832
C4-O1	1,259	1,246	1,243
C9-O2	1,299	1,371	1,371
C9-O3	1,201	1,213	1,214
<i>DISCAP</i>			
S1-S2	2,037(1)	2,051	2,057
S2-C4	1,809(4)	1,826	1,828
C9-S1	1,814(3)	1,830	1,831
C1-O1	1,246(4)	1,263	1,263
C12-O2	1,241(4)	1,259	1,260
C17-O3	1,276(5)	1,330	1,331
C17-O4	1,195(5)	1,229	1,228
C18-O6	1,169(5)	1,223	1,221
C18-O5	1,296(5)	1,336	1,340
Ângulos de ligação / °			
captopril			
O2-C9-O3	121,88	119,47	119,79
N1-C8-C9	110,61	110,99	111,82
C7-C8-C9	111,95	112,77	111,99
N1-C4-O1	119,34	118,94	119,42
C2-C4-O1	121,60	120,53	120,81
S1-C1-C2	112,13	114,30	114,72

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Tabela 24 - Distâncias de ligação e ângulos de ligação e torção experimental e teórico selecionados para os compostos captopril e *DISCAP*.

(continuação)

	Exp.	Calc (n-VC)	Calc (VC)
<b>Ângulos de ligação / °</b>			
<b><i>DISCAP</i></b>			
C4-S2-S1	103,7(1)	103,92	104,74
C9-S1-S2	102,9(1)	103,47	104,04
C2-C4-S2	115,6(3)	115,39	115,78
C10-C9-S1	114,5(2)	114,13	114,77
O5-C18-O6	125,6(5)	124,72	124,67
O5-C18-C16	110,8(4)	111,86	111,88
O6-C18-C16	123,5(4)	123,40	123,43
O2-C12-N2	120,4(3)	120,89	121,05
O2-C12-C10	119,8(3)	120,96	121,06
O4-C17-O3	122,2(4)	123,58	123,54
O4-C17-C5	120,0(4)	120,08	120,25
O3-C17-C5	117,6(4)	116,31	116,17
O1-C1-N1	120,1(3)	119,59	120,17
O1-C1-C2	120,5(3)	121,76	121,50
<b>Ângulos de torção / °</b>			
<b>captopril</b>			
C3-C2-C1-S1	-170,5	179,37	179,51
C4-C2-C1-S1	71,14	61,73	61,30
<b><i>DISCAP</i></b>			
C9-S1-S2-C4	-74,25	-75,40	-77,67
S1-S2-C4-C2	-72,58	-71,09	-71,84
S2-S1-C9-C10	-61,07	-58,89	-59,60

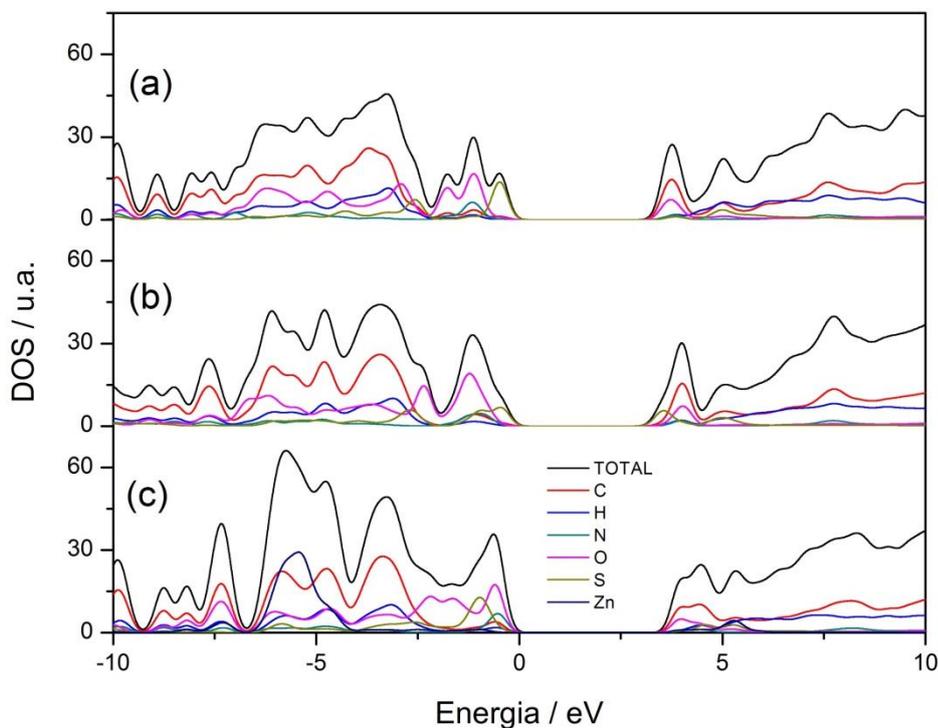
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

As coordenadas atômicas da célula unitária de captopril, *DISCAP* e *CAPZn* foram usadas como ponto inicial para os cálculos DFT no estado sólido. Para *CAPZn* somente a densidade de estados (DOS) total será apresentada. A energia eletrônica total foi feita para

cálculos relax e VC-relax para todos os compostos. A reação usada na variação de energia eletrônica ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ) foi a dimerização do captopril, formando dissulfeto de captopril e  $\text{H}_2$ . Em ambos os cálculos o composto **DISCAP** é mais estável do que o fármaco captopril. No cálculo relax a 0 K, o  $\Delta E^{\text{ele}}$  é igual a  $-33,3 \text{ Kcal mol}^{-1}$  e  $-28,5 \text{ Kcal mol}^{-1}$  para o cálculo VC-relax.

Os resultados para DOS bem como para a densidade de estados projetada (PDOS) para cada átomo são muito similares para os cálculos relax e VC-relax, como pode ser observado nas Figuras 57 e 58, respectivamente. O nível de Fermi deslocado para 0 eV na escala corresponde ao limite da banda de valência. Para o fármaco captopril o gap de energia calculado foi 3,1 e 3,2 eV para os cálculos relax e VC-relax, respectivamente. Resultados similares foram observados para **DISCAP** (3,0 eV para relax e 3,2 eV para VC-relax). O composto **CAPZn** apresentou os maiores valores para o gap de energia (3,4 eV em ambos os cálculos). Apesar do valor um pouco mais elevado do gap de energia de **CAPZn**, todos os compostos podem ser classificados como materiais com um band gap pequeno.

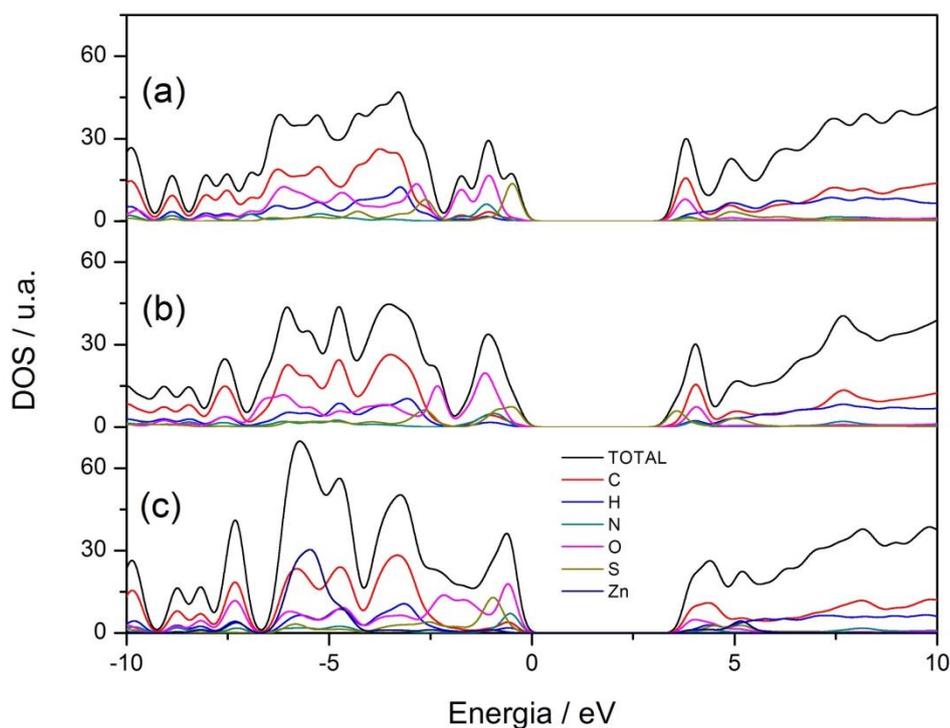
Figura 57 - Densidade de estados parcial e total para o cálculo relax de captopril, **DISCAP** e **CAPZn**.



Legenda: (a) captopril, (b) **DISCAP** e (c) **CAPZn**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Figura 58 - Densidade de estados parcial e total para o cálculo VC-relax de captopril, *DISCAP* e *CAPZn*.



Legenda: (a) captopril, (b) *DISCAP* e (c) *CAPZn*.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Comparando o DOS total para os compostos captopril e *DISCAP* (Figuras 57 e 58) pode-se observar que a principal contribuição para a banda de valência no captopril vem do orbital 3p do enxofre, e para o *DISCAP*, a banda de valência tem como principal contribuição o orbital 2p do oxigênio e uma menor contribuição do orbital 3p do átomo de enxofre. No entanto, na banda de condução, as maiores contribuições são oriundas dos orbitais 2p dos átomos de oxigênio e de carbono para o captopril e pelos mesmos átomos com uma pequena contribuição do orbital 3p do átomo de enxofre para o *DISCAP*. Estes resultados indicam que o átomo de enxofre é mais disponível para coordenação com o íon catalítico  $Zn^{2+}$  da ECA no fármaco captopril do que no composto *DISCAP*, o que concorda com dados experimentais que mostram uma maior atividade biológica do captopril em relação ao *DISCAP* (SOUZA, 2012). Para o complexo *CAPZn* a maior contribuição para a banda de valência vem dos orbitais 2p dos átomos de oxigênio, de nitrogênio e de carbono e na banda de condução, as maiores contribuições são oriundas dos orbitais 2p dos átomos de oxigênio e de carbono.

#### 4.7. DISTRIBUIÇÃO DE DENSIDADE ELETRÔNICA NO CRISTAL DE *CAPZn*

Um monocristal (tamanho 0,08 x 0,09 x 0,35 mm) do complexo *CAPZn* obtido neste trabalho foi analisado via deformação de densidade eletrônica, a qual possibilita avaliar a natureza das ligações do íon  $Zn^{2+}$  com o ligante, bem como determinar características de transferência de carga. Para isso, dados de difração de raios X a alto ângulo em conjunto com um formalismo multipolar se fez necessário. A Tabela 25 apresenta os resultados cristalográficos da coleta de dados de difração de raios X a alto ângulo para este composto.

Tabela 25 - Detalhes cristalográficos da coleta de dados de difração de raios X a alto ângulo do composto *CAPZn*.

Fórmula	$C_9H_{13}NO_3SZn$	Radiação	MoK $\alpha$
a / Å	9,5662 (1)	Reflexões medidas	25469
b / Å	9,5662 (1)	Reflexões independentes	9335
c / Å	12,0991 (2)	( $\sin\theta/\lambda$ ) <sub>max</sub>	1,004
$\alpha, \beta, \gamma / ^\circ$	90	R(int)	0,0352
V / Å <sup>3</sup>	1107,22 (2)	Tmin/tmax	0,72967 / 1,00000

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Os dados de difração de raios X a alto ângulo foram coletados em um difratômetro Oxford GEMINI A - Ultra com detector CCD pertencente ao Laboratório de Cristalografia (LabCri), localizado no Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais. Utilizou-se para as medidas a radiação  $K\alpha Mo$  ( $\lambda = 0,71073$  Å) em temperatura de 150 K. Os refinamentos dos dados de difração de raios X do composto *CAPZn* foram realizados utilizando-se o programa JANA2006 (PETRICEK, 2014). Este programa utiliza o formalismo de Hansen e Coppens (COPPENS, 1997; HANSEN, COPPENS, 1978), na descrição da densidade eletrônica.

No experimento de difração de raios X, os parâmetros de densidade eletrônica de deformação estão altamente correlacionados com os parâmetros de deslocamento atômico, dessa forma, ao final dos refinamentos pelos métodos convencional (método do átomo independente) e multipolar foi realizado o teste da ligação rígida para os átomos não hidrogenóides (Zn, S, O, N e C) desenvolvido por Hirshfeld (HIRSHFELD, 1976) utilizando o programa PLATON (SPEK, 2003). Este teste examina se os parâmetros vibracionais dos átomos não serão considerados como distribuição de densidade eletrônica para a formação de

ligações. Esse método faz uso dos resultados de difração de raios X e calcula a diferença entre os raios dos elipsoides de vibração de átomos ligados. Considerando que essa vibração seja ao longo da ligação entre átomos, para uma ligação covalente entre os átomos A e B, é esperado que a amplitude da vibração do átomo A ( $Z_{AB}^2$ ) ao longo da ligação seja igual à do átomo B ( $Z_{BA}^2$ ), ou seja, que a diferença  $Z_{AB}^2 - Z_{BA}^2$  ( $\Delta Z$ ) seja muito próxima de zero. Os resultados de difração de raios X que seguem esse modelo para todas as ligações de uma determinada molécula podem fornecer bons resultados para a distribuição de densidade eletrônica no composto, ou seja, são capazes de distinguir a vibração atômica da densidade eletrônica deformada por ligações químicas. Estes resultados podem ser visualizados na Tabela 26. Os resultados foram satisfatórios, uma vez que o máximo de discrepância em  $\Delta Z$  foi de 0,0015 (5) e 0,0013 (4)  $\text{\AA}^2$ , para a ligação Zn1-O1 nos refinamentos convencional e multipolar, respectivamente e 0,0014 (9)  $\text{\AA}^2$  para a ligação C6-C7 no refinamento multipolar. Os valores de  $\Delta Z$  próximos a zero para as ligações químicas no composto *CAPZn* indicam que os resultados de difração apresentam boa qualidade para os refinamentos convencional e multipolar.

Tabela 26 - Análise do teste da ligação rígida pelo método de Hirshfeld.

Átomo A	Átomo B	Refinamento Convencional			Refinamento Multipolar		
		$Z_{AB}^2 / \text{\AA}^2$	$Z_{BA}^2 / \text{\AA}^2$	$\Delta Z / \text{\AA}^2$	$Z_{AB}^2 / \text{\AA}^2$	$Z_{BA}^2 / \text{\AA}^2$	$\Delta Z / \text{\AA}^2$
Zn1	S1	0,0150 (1)	0,0156 (1)	0,0006 (1)	0,0149 (1)	0,0156 (1)	0,0007 (1)
Zn1	O1	0,0188 (1)	0,0203 (5)	0,0015 (5)	0,0185 (1)	0,0197 (4)	0,0013 (4)
Zn1	O2	0,0162 (1)	0,0164 (5)	0,0002 (5)	0,0159 (1)	0,0159 (5)	0,0000 (5)
S1	C8	0,0222 (1)	0,0227 (6)	0,0005 (6)	0,0223 (1)	0,0231 (5)	0,0008 (5)
N1	C2	0,0282 (6)	0,0281 (6)	0,0001 (8)	0,0293 (6)	0,0290 (6)	0,0003 (8)
N1	C5	0,0140 (6)	0,0140 (9)	0,0000 (9)	0,0151 (6)	0,0141 (9)	0,0010 (8)
C1	C2	0,0152 (5)	0,0149 (6)	0,0003 (8)	0,0147 (5)	0,0144 (6)	0,0004 (8)
C6	C7	0,0280 (6)	0,0280 (7)	0,0000 (9)	0,0260 (6)	0,0273 (6)	0,0014 (9)
C7	C8	0,0182 (7)	0,0183 (6)	0,0001 (9)	0,0173 (6)	0,0176 (5)	0,0003 (8)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

O refinamento multipolar foi realizado utilizando fatores de espalhamento atômico de átomos neutros, uma vez que não foi possível obter os valores dos fatores de espalhamento

para o íon S<sup>-</sup>. Para o refinamento multipolar foram usadas simetrias para reduzir o número de parâmetros a serem refinados. As simetrias utilizadas bem como as direções dos eixos definidos para cada átomo independente estão listadas na Tabela 27.

Tabela 27 - Simetrias e eixos coordenados definidos para os átomos independentes do composto **CAPZn**.

Átomo	Simetria	Eixos		Átomo	Simetria	Eixos	
Zn1	<i>m</i>	O2 - x	O1 - y	H2	<i>cilíndrica</i>	C2 - x	C1 - y
S1	<i>m</i>	Zn1 - x	C8 - y	H3A	<i>cilíndrica</i>	C3 - x	C2 - y
O1	<i>m</i>	Zn1 - x	C1 - y	H3B	<i>cilíndrica</i>	C3 - x	C4 - y
O2	<i>m</i>	Zn1 - x	S1 - y	H4A	<i>cilíndrica</i>	C4 - x	C5 - y
O3	<i>m</i>	C6 - x	N1 - y	H4B	<i>cilíndrica</i>	C4 - x	C3 - y
N1	<i>m</i>	C2 - x	C5 - y	H4C	<i>cilíndrica</i>	C4A - x	C5 - y
C1	<i>l</i>	C2 - x	O1 - y	H4D	<i>cilíndrica</i>	C4A - x	C3 - y
C2	<i>l</i>	C3 - x	N1 - y	H5A	<i>cilíndrica</i>	C5 - x	N1 - y
C3	<i>l</i>	C2 - x	C1 - y	H5B	<i>cilíndrica</i>	C5 - x	C4 - y
C4	<i>l</i>	C5 - x	N1 - y	H7	<i>cilíndrica</i>	C7 - x	C6 - y
C4A	<i>l</i>	C5 - x	C3 - y	H8A	<i>cilíndrica</i>	C8 - x	S1 - y
C5	<i>m</i>	N1 - x	C6 - y	H8B	<i>cilíndrica</i>	C8 - x	C7 - y
C6	<i>l</i>	O3 - x	N1 - y	H9A	<i>cilíndrica</i>	C9 - x	C7 - y
C7	<i>l</i>	C6 - x	C8 - y	H9B	<i>cilíndrica</i>	C9 - x	C6 - y
C8	<i>m</i>	S1 - x	C7 - y	H9C	<i>cilíndrica</i>	C9 - x	C8 - y
C9	<i>m</i>	C7 - x	C8 - y				

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Os parâmetros estatísticos para todos os refinamentos (convencional via SHELX-2013 (SHELDRICK, 2008) e via JANA2006 (PETRICEK, 2014); e multipolar, respectivamente) estão listados na Tabela 28. Esses parâmetros mostram que o modelo de refinamento multipolar fornece uma melhor representação da distribuição de densidade eletrônica no complexo **CAPZn** do que o modelo convencional esférico.

Tabela 28 - Parâmetros estatísticos dos refinamentos convencional e multipolar do composto

**CAPZn.**

Refinamento	N <sub>total</sub>	N <sub>ref.</sub>	N <sub>p</sub>	R <sub>obs.</sub>	R <sub>total</sub>	wR <sub>obs.</sub>	wR <sub>total</sub>	S <sub>obs.</sub>	S <sub>total</sub>
Convencional via SHELXL	2882	2253	140	4,10	7,18	8,00	10,52	1,126	1,126
Convencional via JANA	9335	6534	144	3,30	5,56	3,30	3,51	1,43	1,27
Multipolar	9335	6534	298	3,13	5,43	2,98	3,22	1,31	1,17

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Nota: N<sub>total</sub>: número de reflexões independentes; N<sub>ref.</sub>: número de reflexões utilizadas no refinamento ( $F^2 > 2\sigma(F^2)$  para o refinamento convencional via SHELXL e  $F > 3\sigma(F)$  para os refinamentos convencional via JANA e Multipolar); N<sub>p</sub>: número de parâmetros;  $R = \frac{\sum ||F_{obs.}| - |F_{calc.}||}{\sum |F_{obs.}|}$ ;  $wR = \left\{ \frac{\sum [w(F_{obs.}^2 - F_{calc.}^2)^2]}{\sum [w(F_{obs.}^2)^2]} \right\}^{1/2}$ ;

$$S = \left\{ \frac{\sum [w(F_{obs.}^2 - F_{calc.}^2)^2]}{(N_{ref.} - N_p)} \right\}^{1/2}; \quad w = \frac{1}{[\sigma^2(F_{obs.}^2) + (aP)^2 + bP]} \quad \text{onde } P = \frac{[2F_{calc.}^2 + \text{Max}(F_{obs.}^2, 0)]}{3}.$$

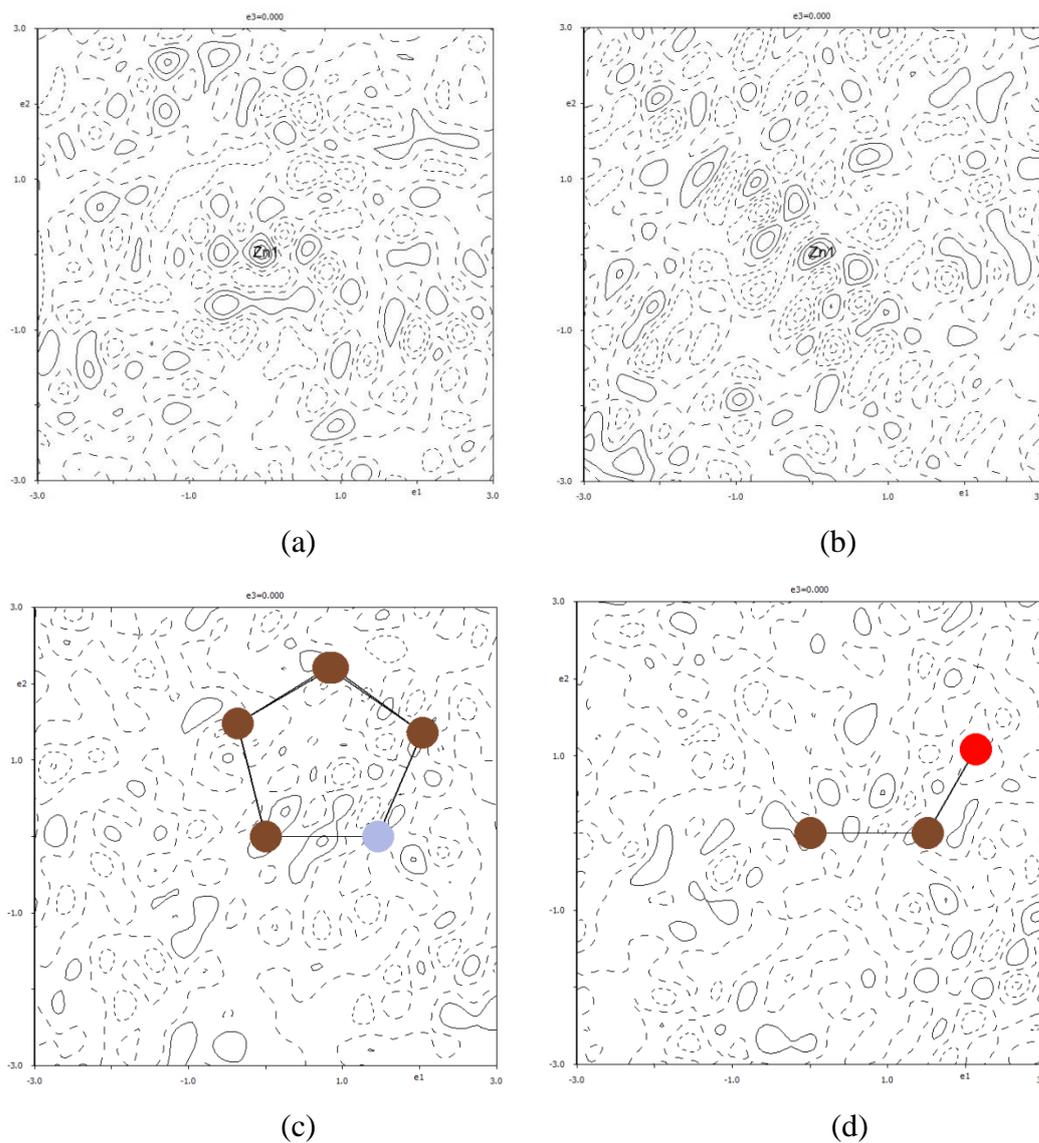
Os parâmetros refinados no formalismo multipolar são:  $P_v$  (população da camada de valência),  $P_{lmp}$  (parâmetros populacionais das funções multipolares),  $\kappa$  e  $\kappa'$  (parâmetros de expansão e contração de  $\rho(r)$ ). Neste trabalho os valores de  $\kappa'$  foram fixados para quase todos os átomos nos valores obtidos teoricamente por Volkov e colaboradores (VOLKOV, 2001), com exceção dos átomos Zn1, N1 e S1, nos quais este parâmetro foi refinado. Para os átomos de hidrogênio, os valores de  $\kappa$  também foram fixados nos valores teóricos. Durante o refinamento multipolar observou-se que alguns parâmetros apresentavam grande correlação praticamente para todos os átomos, provocando a não convergência no método dos mínimos quadrados. Esta elevada correlação entre parâmetros também foi observada por Scheins e colaboradores (SCHEINS, 2010), Slouf e colaboradores (SLOUF, 2002) e Diniz (DINIZ, 2003). Dessa maneira os parâmetros  $P_v$ ,  $P_{lmp}$ ,  $\kappa$  e  $\kappa'$  em **CAPZn** não foram refinados simultaneamente.

Para os átomos diferentes de hidrogênio foram refinados os parâmetros multipolares para  $l_{max} = 4$  (hexadecapolo) e para os átomos de hidrogênio apenas um termo dipolar  $l = 1$ ,  $m = 0$  foi refinado. Os parâmetros  $P_{lmp}$  foram refinados de acordo com a simetria utilizada. No

apêndice A1 está a relação entre a simetria e os parâmetros multipolares. No apêndice A2 estão os parâmetros  $P_{lmp}$  para o refinamento multipolar realizado.

Os mapas da densidade eletrônica residual (diferença de Fourier) para o refinamento multipolar final estão mostrados na Figura 59. Estes mapas indicam que o modelo de deformação utilizado foi capaz de descrever boa parte da densidade eletrônica [ $\rho(r)$ ], pois foram observados poucos contornos negativos (linhas contínuas) que indicam densidade eletrônica não considerada no modelo de refinamento. A densidade residual um pouco elevada próxima ao átomo de zinco é tipicamente encontrada em metais de transição (COPPENS, 2005; KORITSANSZKY, COPPENS, 2001), os quais são notoriamente difíceis de modelar completamente, especialmente em metais com configuração eletrônica  $d^{10}$  como o  $Zn^{2+}$ , que apresenta densidade eletrônica de valência em uma distribuição esférica em torno do núcleo. Na literatura têm sido descrita a dificuldade de se particionar efetivamente os elétrons em termos multipolares em complexos envolvendo o átomo de Zn (COLE, HICKSTEIN, 2013; LEE, 1999; SCHEINS, 2010) devido ao aparecimento dessa distribuição esférica em torno do núcleo.

Figura 59 - Mapas da densidade eletrônica residual.



Legenda: (a) e (b) em torno do átomo de zinco nos planos Zn1-O1-O2 e Zn1-O2-S1, respectivamente; (c) no plano C2-N1-C5 do anel pirrolidina e (d) no plano C7-C6-O3 do grupo amida.

Nota: Os contornos contínuos representam densidade negativa (densidade eletrônica não tratada no refinamento) e os pontilhados as densidades positivas. Os contornos são de  $0,1 e \text{ \AA}^{-3}$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.7.1. Densidade eletrônica no íon $\text{Zn}^{2+}$

Os mapas de deformação de densidade eletrônica em torno do átomo de Zn1 podem ser observados na Figura 60 e indicam uma esfericidade na distribuição de densidade eletrônica em torno de Zn1. Resultado semelhante foi observado no trabalho descrito por Scheins e colaboradores (SCHEINS, 2010) no qual a anarmonicidade foi introduzida nas vibrações térmicas do Zn, o que resultou em menores correlações e melhores resultados no refinamento. O mapa de deformação de densidade eletrônica em torno de Zn1 no plano Zn1-O1-S1 (Figura 60(a)) mostram um acúmulo de densidade eletrônica na direção intermediária entre os ligantes (direção  $\pi$ ) e deficiência de elétrons na direção dos ligantes (direção  $\sigma$ ). Resultados semelhantes foram observados em outros complexos com metais de transição (LEE, 1999). O mapa de deformação de densidade eletrônica em torno de Zn1 no plano Zn1-S1-O2 (Figura 60(b)) exhibe densidade eletrônica do átomo O2 direcionada ao átomo Zn1, indicando uma possível doação  $\sigma$  de O2 para Zn1. Esse comportamento tem sido observado frequentemente no estudo de deformação de densidade eletrônica de alguns complexos de zinco (BIRÉ, 2002; COLE, HICKSTEIN, 2013; LEE, 1999; NOVAKOVIC, 2007).

Apesar da utilização de fatores de espalhamento atômico de átomos neutros, o valor do parâmetro  $P_v$  para o refinamento multipolar de Zn1 (11,65 para configuração eletrônica da camada de valência igual a  $3d^{10}4s^2$ ) sugere perda de elétron na camada de valência do metal e possível formação de íon. Em contrapartida, o valor de  $\kappa$  para Zn1 (1,000450) não insinua nenhuma contração da camada de valência. Na literatura, o átomo de zinco é sempre citado por seus problemáticos modelos em análise de densidade eletrônica (BIRÉ, 2002), dessa maneira a reprodução da carga 2+ nem sempre é esperada (COLE, HICKSTEIN, 2013). Os parâmetros  $P_v$  para o refinamento multipolar de S1, O1 e O2 (apêndice A2) foram 6,654840; 6,402887 e 6,673590, respectivamente, o que sugere ganho de elétron na camada de valência e possível formação de íon. Os valores de  $\kappa$  obtidos para O1 e O2 foram 0,967117 e 0,968643, o que vai de encontro a uma possível expansão da camada de valência ( $\kappa < 1$ ).

Através da teoria do campo cristalino (TCC) sabe-se que um campo tetraédrico desdobra os orbitais  $d$  em dois conjuntos de orbitais:  $e_g$  ( $d_{z^2}$  e  $d_{x^2-y^2}$ ) posicionados em uma energia menor e  $t_{2g}$  ( $d_{xy}$ ,  $d_{xz}$ ,  $d_{yz}$ ) posicionados em uma energia maior (SHRIVER, ATKINS, 2008). Na geometria tetraédrica a direção dos ligantes não coincide exatamente com a direção de nenhum dos orbitais, embora se observe que os três orbitais  $t_{2g}$  apontam mais diretamente

para os ligantes, quando comparados aos  $e_g$ . Como a orientação usada para o Zn1 no complexo *CAPZn* retratou o átomo O2 como direção x e o átomo O1 como y, espera-se que os orbitais  $t_{2g}$  nesse composto sejam os menos populados, uma vez que na direção das ligações M-L observou-se deficiência de elétrons. Isso vai de acordo com as observações do trabalho de Sabino e Coppens (SABINO, COPPENS, 2003) que relataram uma maior população dos orbitais  $d_{z^2}$  e  $d_{x^2-y^2}$  em complexos envolvendo geometria tetraédrica. A análise da ocupação dos orbitais  $d$  mostradas na Tabela 29, obtidas a partir dos parâmetros do refinamento multipolar (HOLLADAY, 1983), comprovam os resultados observados nos mapas de deformação de densidade eletrônica, uma vez que, o cálculo da ocupação em porcentagem (em torno de 20 % para todos os orbitais) indica uma distribuição de ocupação esférica. Os resultados obtidos apresentam os orbitais  $d$  com uma ocupação maior que dois elétrons, que não possui sentido físico. Isto pode ter ocorrido pela não separação entre os elétrons 3d e os elétrons 4s na metodologia de cálculo usada. Pode-se ainda observar que o orbital de maior ocupação foi o  $d_{x^2-y^2}$  o que vai ao encontro às discussões anteriores sobre uma população de elétrons relativamente maior para esse orbital e que a população observada para  $d_{z^2}$  foi a menor dentre todos os valores obtidos.

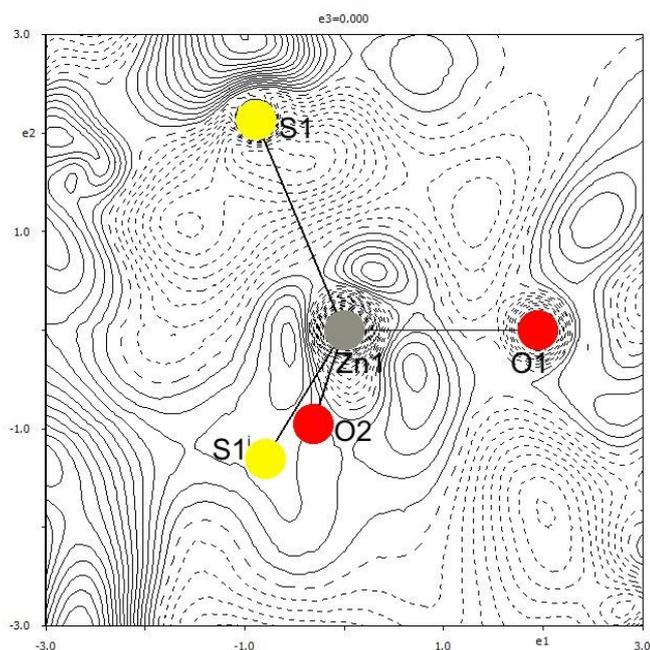
Tabela 29 - Ocupação dos orbitais  $d$  do átomo de zinco calculada a partir dos parâmetros dos refinamentos multipolares.

Orbital	$e^-$	%
$d_{z^2}$	2,23	19,14
$d_{x^2-y^2}$	2,45	21,03
$d_{xz}$	2,35	20,17
$d_{yz}$	2,38	20,43
$d_{xy}$	2,24	19,23

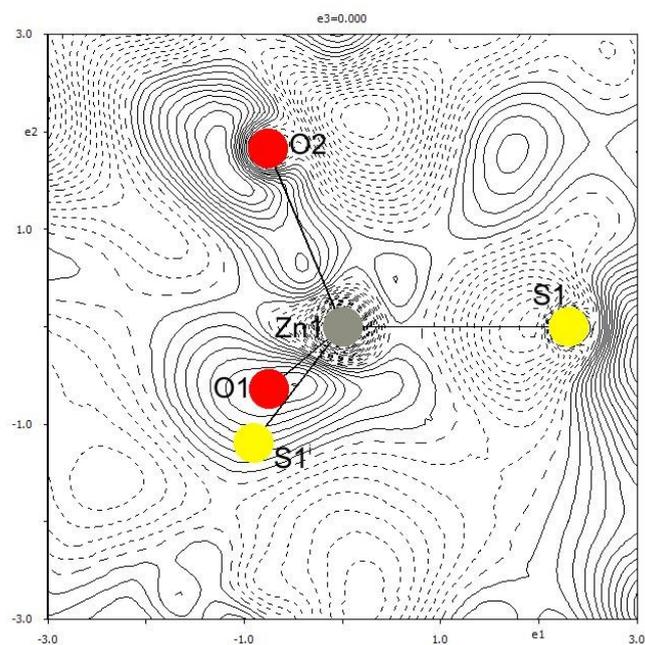
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

Nota:  $e^-$  é igual ao número de elétrons nos orbitais.

Figura 60 - Mapas de deformação de densidade eletrônica em torno do átomo de zinco em diferentes planos.



(a)



(b)

Legenda: (a) plano Zn1-O1-S1 e (b) plano Zn1-S1-O2.

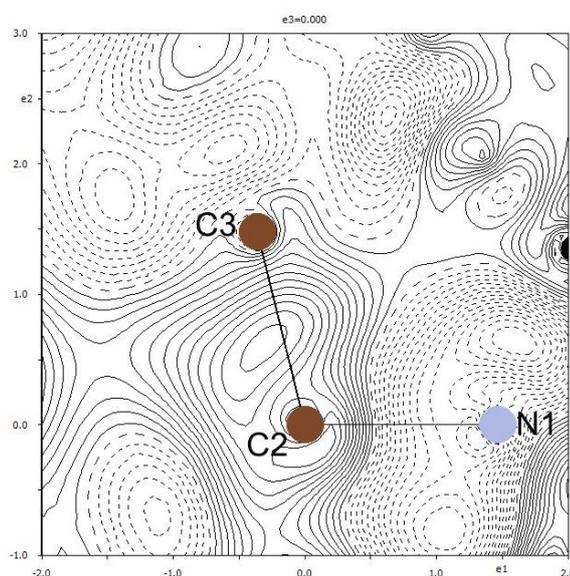
Nota: Os contornos contínuos representam deformação de densidade eletrônica negativa (excesso de elétrons) e os pontilhados deformação de densidade eletrônica positiva (deficiência de elétrons). Os contornos são de  $0,05 e \text{ \AA}^{-3}$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

#### 4.7.2. Densidade eletrônica no plano do anel pirrolidina

O mapa de deformação de densidade eletrônica no plano C2-N1-C5 do anel pirrolidina pode ser observado na Figura 61. A deformação da densidade eletrônica na ligação C2-C3 pode ser visualizada e representa a melhor descrição de deformação de densidade eletrônica nas ligações químicas presentes no anel pirrolidina, devido à dificuldade de se particionar os elétrons em termos multipolares nos átomos desordenados C4 e C4A. No item 4.7.3 será discutido um pouco da análise topológica de algumas dessas ligações.

Figura 61 - Mapa de deformação de densidade eletrônica no plano C2-N1-C5 do anel pirrolidina.



Nota: Os contornos contínuos representam deformação de densidade eletrônica negativa (excesso de elétrons) e os pontilhados deformação de densidade eletrônica positiva (deficiência de elétrons). Os contornos são de  $0,05 e \text{ \AA}^{-3}$ .

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

### 4.7.3. Análise topológica do complexo *CAPZn*

A análise topológica da densidade eletrônica experimental do composto *CAPZn* foi realizada pelo programa JANA2006 (PETRICEK, 2014). A posição dos pontos críticos (3, -1) juntamente com os parâmetros topológicos para as principais ligações químicas estão listados na Tabela 30.

A natureza e extensão das ligações em *CAPZn* foram quantificadas através da análise das características do Laplaciano no ponto crítico da ligação (PCL). Valores do Laplaciano da densidade eletrônica positivos ocorrem entre átomos com interações iônicas, também chamadas de interações de camada fechada; e valores negativos são observados entre átomos com interações covalentes, ou interações compartilhadas (COLE, HICKSTEIN, 2013).

As interações Zn1-O1 e Zn1-S1 em *CAPZn* são do tipo iônica (interações de camada fechada) apresentando valores positivos para o Laplaciano da densidade eletrônica no ponto crítico da ligação ( $\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$ ) e valores muito pequenos para a densidade eletrônica no ponto crítico da ligação ( $\rho_{\text{PCL}}$ ) quando comparado aos valores das demais ligações presentes no composto. Os valores de  $\rho_{\text{PCL}}$  obtidos foram iguais a 0,6915 e 0,3011  $e \text{ \AA}^{-3}$  e de  $\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$  iguais a 6,3230 e 5,0871  $e \text{ \AA}^{-5}$  para as ligações Zn1-O1 e Zn1-S1, respectivamente. Valores semelhantes foram descritos por Cole e Hickstein (COLE, HICKSTEIN, 2013). No caso da ligação Zn1-O2, apesar do valor positivo do  $\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$  (5,7779) e do valor pequeno da  $\rho_{\text{PCL}}$  (0,7854) o par de elétrons de O2 está direcionado ao átomo de Zn1 e a ligação entre Zn1 e O2 é principalmente uma doação  $\sigma$  do par de elétrons solitário do O2 com caráter covalente. Essa ligação de coordenação pode ser classificada como covalente polar. Os trabalhos de Novakovic e colaboradores (NOVAKOVIC, 2007) e Lee e colaboradores (LEE, 1999) descreveram complexos de zinco que apresentavam ligações de coordenação Zn-L desse tipo e com valores topológicos parecidos.

As ligações presentes no anel pirrolidina são do tipo covalente (interações compartilhadas). A Tabela 30 descreve os parâmetros topológicos de algumas dessas ligações (C3-C2 e C2-N1). Os valores de  $\rho_{\text{PCL}}$  mostraram-se elevados (1,9818 e 1,1882  $e \text{ \AA}^{-3}$  para as ligações C3-C2 e C2-N1, respectivamente) e os valores de  $\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$  negativos (-6,8285 e -6,6815  $e \text{ \AA}^{-5}$  para as ligações C3-C2 e C2-N1, respectivamente) indicando o caráter covalente dessas ligações. As demais ligações C-C presentes no composto *CAPZn* são também do tipo covalente, sendo, portanto, os valores de  $\rho_{\text{PCL}}$  observados altos, seguidos de valores de  $\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$  negativos.

As ligações C-O em *CAPZn* apresentaram os seguintes valores dos parâmetros topológicos  $\rho_{\text{PCL}}$  e  $\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$ : 2,1810 e  $\text{\AA}^{-3}$  e -1,6930 e  $\text{\AA}^{-5}$  para ligação C1-O1; 1,7733 e  $\text{\AA}^{-3}$  e -4,7999 e  $\text{\AA}^{-5}$  para ligação C1-O2; 2,5666 e  $\text{\AA}^{-3}$  e -3,0938 e  $\text{\AA}^{-5}$  para ligação C6-O3. Todos esses valores caracterizando uma interação do tipo covalente nessas ligações. Os valores de  $\epsilon$  obtidos para as ligações C1-O1 e C1-O2 foram 0,2071 e 0,0795, respectivamente. Tendo em vista que  $\epsilon$  é uma medida do caráter  $\pi$  da ligação e aumenta com esse caráter, o valor mais elevado de  $\epsilon$  para a ligação C1-O1 sugere um maior caráter  $\pi$  dessa ligação.

Tabela 30 - Parâmetros topológicos de pontos críticos de ligação (3, -1) localizados no composto **CAPZn**.

Ligação	$\rho_{\text{PCL}}$	$\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$	$R_{ij}$	$d_1$	$d_2$	$\varepsilon$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$
Zn1-O1	0,6915	6,3230	2,0209	1,0537	0,9672	0,1251	-2,2181	-1,9715	10,5126
Zn1-O2	0,7854	5,7779	1,9853	1,0008	0,9845	0,2424	-4,4784	-3,6047	13,8610
Zn1-S1	0,3011	5,0871	2,3080	1,0593	1,2487	0,2101	-3,2125	-2,6547	10,9543
C8-S1	1,273	-2,0906	1,8631	0,8558	1,0073	0,1367	-3,9275	-3,4552	5,2921
C1-O1	2,1810	-1,6930	1,2487	0,4606	0,7881	0,2071	-13,3910	-11,0936	22,7916
C1-O2	1,7733	-4,7999	1,2559	0,4784	0,7775	0,0795	-12,0139	-11,1293	18,3433
C1-C2	1,6600	-6,1541	1,5274	0,7430	0,7844	0,1521	-8,0183	-6,9595	8,8236
C3-C2	1,9818	-6,8285	1,5449	0,7658	0,7791	0,1571	-8,1430	-7,0372	8,3518
C7-C8	1,2584	-4,8364	1,5336	0,6228	0,9108	0,2113	-5,8550	-4,8337	5,8523
C7-C6	1,7199	-6,9072	1,5263	0,6180	0,9083	0,3811	-7,0108	-5,0763	5,1798
C6-N1	2,2620	-9,2304	1,3587	0,6054	0,7533	0,0924	-11,4943	-10,5220	12,7859
C6-O3	2,5666	-3,0938	1,2478	0,4944	0,7534	0,1998	-16,7522	-13,9626	27,6210
C2-N1	1,1882	-6,6815	1,4705	0,7333	0,7372	0,3542	-8,7991	-6,4976	8,6152
C8-H8A	1,4202	-7,3816	0,9425	0,6060	0,3365	0,1897	-14,0940	-11,8469	18,5593
C8-H8B	2,2552	-15,7104	0,9152	0,5459	0,3693	0,0701	-14,5345	-13,5824	12,4066
C7-H7	1,4202	-1,1208	0,9950	0,6138	0,3812	0,1710	-10,4282	-8,9058	18,2132

Nota:  $\rho_{\text{PCL}}$ : ( $e \text{ \AA}^{-3}$ );  $\nabla^2\rho_{\text{PCL}}$ : ( $e \text{ \AA}^{-5}$ );  $R_{ij}$ : distância internuclear ( $\text{\AA}$ );  $d_1$  e  $d_2$ : distância entre o PCL e os átomos 1 e 2 ( $\text{\AA}$ );  $\varepsilon$ : elipticidade da ligação;  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$ : curvaturas no PCL.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

## 5. CONCLUSÕES

As investigações estruturais dos compostos dos fármacos anti-hipertensivos captopril, lisinopril e enalapril obtidos nesse trabalho contribuíram para um melhor entendimento do mecanismo de ação destes fármacos no organismo, uma vez que foi possível observar a formação de complexos *in vitro* com sítios de coordenação semelhantes ao que é sugerido na literatura como proposta de formação desses compostos *in vivo*. Todos os compostos formados (com exceção de **MEFormaII**) foram caracterizados pelas técnicas usuais de espectroscopia vibracional (IV e Raman) e análise elementar de CHN, sendo que os complexos **LISZn1** e **LISZn2** também foram caracterizados por análise térmica. Alguns compostos foram analisados por difração de raios X por monocristais e por policristais.

O fármaco captopril foi oxidado através de condições hidrotérmicas, formando seu dímero, o composto dissulfeto de captopril. O meio aquoso e a temperatura relativamente elevada usada na síntese hidrotérmica favoreceu a formação de dissulfeto de captopril. O íon  $Zn^{2+}$  usado na síntese possivelmente atua como um catalisador para esta reação. Este composto ao ser caracterizado por difração de raios X apresentou sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1$ . O empacotamento cristalino é estabilizado por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares formando cadeias em zig-zag (1D) ao longo do eixo cristalográfico *b*. Essas cadeias se ligam uma à outra dando origem a anéis paralelos à direção 011. O arranjo tridimensional da estrutura é observado através de ligações de hidrogênio fracas C-H...O. Os dados vibracionais estão em acordo com os resultados obtidos por difração de raios X por monocristais. O desaparecimento da banda referente ao  $\nu(SH)$  nos espectros IV e Raman do composto **DISCAP** é consistente com a formação da ligação S-S. O estudo da estabilidade do fármaco captopril em relação à formação de seu dímero dissulfeto de captopril foi efetuado através da obtenção de difratogramas e espectros vibracionais Raman do fármaco ao longo do tempo com exposição ao ar. A quantificação das fases presentes na amostra do fármaco captopril exposta por 52 semanas ao ar através do método de Rietveld mostrou que as quantidades de captopril e dissulfeto de captopril presentes na amostra são de 95 e 5%, respectivamente. Cálculos DFT no estado sólido foram realizados para captopril e **DISCAP**. Os resultados indicaram que **DISCAP** é aproximadamente 30 Kcal mol<sup>-1</sup> mais estável que o captopril. A análise da densidade de estados total indicou que a banda de valência do captopril apresenta uma significativa contribuição do átomo de S, enquanto que, para o composto **DISCAP** o átomo de O parece ser o mais importante para a

banda de valência. Este resultado sugere que o átomo de S é mais reativo em moléculas de captopril quando comparado ao **DISCAP**.

Um complexo entre o fármaco captopril e o íon  $Zn^{2+}$  foi obtido. Este complexo foi neutralizado através da desprotonação total do ligante captopril. O íon  $Zn^{2+}$  adotou uma geometria tetraédrica, coordenando-se a quatro ligantes diferentes por dois átomos de oxigênio do grupo carboxilato e dois átomos de enxofre do grupo sulfidril. Desta forma, a interação *in vitro* entre o fármaco captopril e o íon  $Zn^{2+}$  foi semelhante àquela sugerida *in vivo*, uma vez que a coordenação do captopril ocorreu pelo átomo de enxofre. Este complexo cristalizou-se em um grupo espacial não-centrossimétrico,  $P4_1$  e um polímero de coordenação tridimensional foi formado. Este polímero consiste de um sistema uninodal decaconectado com tetraedros de átomos Zn1 ligados que pode ser descrita com o símbolo de ponto  $(3^{12}4^{18}5^{14}6)$  para o vértice Zn1. Os resultados obtidos através de espectroscopia vibracional sugerem que a coordenação do fármaco captopril ao íon  $Zn^{2+}$  ocorre através dos grupos carboxilato e sulfidril, o que concorda com a estrutura cristalina obtida. Um monocristal do complexo **CAPZn** foi analisado via deformação de densidade eletrônica, a qual possibilitou avaliar a natureza das ligações do íon  $Zn^{2+}$  com o ligante, bem como determinar características de transferência de carga e ocupação dos orbitais *d*.

Dois complexos inéditos de  $Zn^{2+}$  com o fármaco lisinopril di-hidratado foram obtidos através de diferentes sínteses. A síntese de **LISZn1** usou agitação, enquanto que a síntese de **LISZn2** envolveu condições solvotérmicas utilizando aquecimento, o que favoreceu a desprotonação total do ligante lisinopril. As diferenças sintéticas levaram a formação de compostos com diferenças estruturais significativas, uma vez que **LISZn1** é amorfo enquanto que **LISZn2** é cristalino. Além disso, diferenças químicas também foram observadas, visto que o complexo **LISZn1** contém íons perclorato indicando que neste complexo a molécula de lisinopril está neutra e o complexo **LISZn2** contém as moléculas de lisinopril na forma iônica. Todavia, **LISZn1** apresenta moléculas de água e trietilamina na rede, enquanto que em **LISZn2** apenas moléculas de água foram observadas na rede. A estrutura cristalina do complexo **LISZn2** foi determinada por difração de raios X por monocristais. O complexo exibiu o fármaco lisinopril coordenado ao íon  $Zn^{2+}$  pelos átomos de oxigênio dos grupos carboxilato e carbonil bem como pelos átomos de nitrogênio das aminas primária e secundária. A interação *in vitro* entre o fármaco lisinopril e o íon  $Zn^{2+}$  em **LISZn2** foi semelhante em alguns aspectos àquela sugerida *in vivo*, uma vez que a coordenação do fármaco lisinopril ocorreu pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato

central. Este complexo cristalizou-se em um grupo espacial não-centrossimétrico trigonal ( $P3_2$ ) e um polímero de coordenação unidimensional foi formado. Esta estrutura cristalina obtida é um exemplo de geminação meroédrica por inversão, o que exigiu métodos de refinamento não usuais. Além disso, o refinamento indicou a presença de alguns átomos com desordem. Os dados espectroscópicos sugerem que a coordenação do fármaco lisinopril ao íon  $Zn^{2+}$  ocorre através dos grupos carboxilato, carbonil e amina, o que está de acordo com os dados de difração de raios X por monocristais e que a coordenação em *LISZn1* deve ser similar à observada em *LISZn2*.

Monocristais inéditos da forma II do fármaco maleato de enalapril (*MEFormaII*) foram obtidos através da mistura lenta de uma solução de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (1 mmol) em uma solução do fármaco maleato de enalapril (1 mmol) usando água como solvente. Uma comparação entre as formas I e II do fármaco maleato de enalapril indicou como maior diferença entre as fases a conformação da molécula de enalapril, observada principalmente no ângulo de torção C10-O1-C11-C12, referente ao grupo éster.

A hidrólise do fármaco maleato de enalapril ocorre em condições de refluxo, temperatura de 35 °C e somente durante vários dias de reação. Os espectros vibracionais do composto *HIDROME* mostraram a ausência de bandas referentes ao íon maleato ( $\nu(CO)_{maleato}$ ) e ao grupo éster do composto enalapril ( $\nu(CO)_{ester}$ ,  $\nu(CCO)_{ester}$  e  $\nu(CCO)_{acetato}$ ). Isso é um indício de que o íon maleato não esteja presente no composto formado e que o grupo éster do composto enalapril possa ter sido hidrolisado.

A análise detalhada das estruturas cristalinas obtidas nesse trabalho foi uma ferramenta fundamental na compreensão da ação desses fármacos, proporcionando uma descrição minuciosa das interações moleculares responsáveis pela estabilização dos compostos formados, bem como dos modos de coordenação desses ligantes ao íon  $Zn^{2+}$ .

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, Gabriel Lima Barros et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada** 33: 27-36, 2012.
- ATZEI, Davide; SADUN, Claudia; PANDOLFI, Luca. X-ray photoelectron spectra of complexes with 1-(D-3-mercaptopropionyl)-L-proline and Ni(II), Cd(II) and Cu(I): synthesis and LAXS study of Cu(I) derivative. **Spectrochimica Acta Part A** 56: 531-540, 2000.
- AZEVEDO, Roberta de Cássia Pimentel. **Estudo da liberação *in vitro* de captopril cápsulas magistrais por cromatografia líquida de alta eficiência**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2007.
- BADER, Richard F. W. **Atoms in Molecules: A Quantum Theory**. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- BERNSTEIN, Joel. **Polymorphism in Molecular Crystals**. 1 e.d. New York: Oxford University Press, 2008.
- BERNSTEIN, Joel. Polymorphism - A Perspective. **Crystal Growth & Design** 11 (3): 632-650, 2011.
- BIRÉ, Anne Spasojevic-de et al. Experimental Electron Density and Electrostatic Potential Analysis of Zinc(aspirinate)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> Complex: A 3d<sup>10</sup> Metal Bonding to a Drug Ligand. **The Journal of Physical Chemistry A** 106: 12170-12177, 2002.
- BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; SEREZHKIN, V. N. TOPOS3.2: a new version of the program package for multipurpose crystal-chemical analysis. **Journal of Applied Crystallography** 33: 1193, 2000.
- BLESSING, Robert H. An Empirical Correction for Absorption Anisotropy. **Acta Crystallographica Section A** 51: 33-38, 1995.
- BOJARSKA, Joanna et al. Captopril and its dimer captopril disulfide: comparative structural and conformational studies. **Acta Crystallographica Section C** 71: 1-5, 2015.
- BRASIL, Agência. Número de hipertensos permanece estável no país, indica pesquisa do Ministério da Saúde. Disponível em <<http://memoria.ebc.com.br/agenciabrasil/noticia/2013-11-05/numero-de-hipertensos->

permanece-estavel-no-pais-indica-pesquisa-do-ministerio-da-saude > Acesso em: 16/05/2015.

BROG, Jean-Pierre et al. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. **RSC Advances** 3: 16905-16931, 2013.

BUKOVEC, P. et al. Vibrational Spectra of Captopril (SQ 14,225: 1-(D-3-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-proline) and the Synthesis of the 1:1 Coordination Compound of Captopril with Zn(II) and its Characterization by Vibrational Spectra. **Inorganica Chimica Acta** 137: 177-180, 1987.

CARDIOLOGIA, Sociedade Brasileira de. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 95 (1): 1-51, 2010.

COLE, Jacqueline M.; HICKSTEIN, Daniel D. Molecular origins of nonlinear optical activity in zinc tris(thiourea)sulfate revealed by high-resolution x-ray diffraction data and ab initio calculations. **Physical Review B** 88: 184105-1-184105-13, 2013.

COPPENS, Philip. **X-ray Charge Densities and Chemical Bonding**. New York: Oxford University Press, 1997.

COPPENS, Philip; IVERSEN, Bo; LARSEN, Finn Krebs. The use of synchrotron radiation in X-ray charge density analysis of coordination complexes. **Coordination Chemistry Reviews** 249: 179-195, 2005.

CRYBALISPRO (2014). Agilent Technologies.

DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination. **Coordination Chemistry Reviews** 33: 227-250, 1980.

DINIZ, Renata. **Ligação de Hidrogênio em Cristais: Sais Derivados do Ácido Piromelítico**. 2003. 203f. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

ETTER, Margaret C.; MACDONALD, John C. Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. **Acta Crystallographica Section B** 46: 256-262, 1990.

FARMACOPEIA, Brasileira. 4 e.d. São Paulo: Atheneu, 2002.

- FARRUGIA, Louis J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). **Journal of Applied Crystallography** 30: 565, 1997.
- FEITOSA, Gilson Soares. O comportamento do sistema renina-angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva. **Revista Brasileira de Hipertensão** 8: 425-430, 2001.
- FLACK, H. D.; BERNARDINELLI, G. Absolute structure and absolute configuration. **Acta Crystallographica Section A** 55: 908-915, 1999.
- FLACK, Howard D.; WORLE, Michael. Merohedral twin interpretation spreadsheet, including command lines for SHELXL. **Journal of Applied Crystallography** 46: 248-251, 2013.
- FUJII, Kotaro et al. Mechanism of Dehydration-Hydration Processes of Lisinopril Dihydrate Investigated by ab Initio Powder X-ray Diffraction Analysis. **Crystal Growth & Design** 12: 6165-6172, 2012.
- FUJINAGA, Masao; JAMES, Michael N. G. SQ 14,225: 1-(D-3-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-proline. **Acta Crystallographica Section B** 36: 3196-3199, 1980.
- GIANNOZZI, P. et al. QUANTUM ESPRESSO: a Modular and Open-Source Software Project for Quantum simulations of Materials. **Journal of Physics: Condensed Matter** 21: 395502-395521, 2009.
- GIESTAS, Anabela; PALMA, Isabel; RAMOS, Maria Helena. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica. **Acta Médica Portuguesa** 23 (4): 677-688, 2010.
- GONZALEZ, Elena Bermejo et al. Metal complexes of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. Solution studies and the crystal and molecular structure of a dimeric copper(II)-lisinopril complex. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**: 2377-2379, 1997.
- HANSEN, N. K.; COPPENS, P. Testing aspherical atom refinements on small-molecule data sets. **Acta Crystallographica Section A** 34: 909-921, 1978.
- HINOJOSA-TORRES, J. et al. Degradation of lisinopril: A physico-chemical study. **Journal of Molecular Structure** 886: 51-58, 2008.
- HIPERTENSÃO, Sociedade Brasileira de. Sociedade Brasileira de Hipertensão lança campanha "Conheça sua pressão arterial" e faz eventos gratuitos por todo Brasil.

Disponível em < <http://www.sbh.org.br/geral/acampanha.asp> > Acesso em: 16/05/2015.

- HIRSHFELD, F. L. Can X-ray data distinguish bonding effects from vibrational smearing? **Acta Crystallographica Section A** 32: 239-244, 1976.
- HOLLADAY, A.; LEUNG, P.; COPPENS, P. Generalized Relations Between d-Orbital Occupancies of Transition-Metal Atoms and Electron-Density Multipole Population Parameters from X-ray Diffraction Data. **Acta Crystallographica Section A** 39: 377-387, 1983.
- JANKOVICS, H. et al. Characterization of diorganotin(IV) complexes with captopril. The first crystallographically authenticated metal complex of this anti-hypertensive agent. **Journal of Inorganic Biochemistry** 97: 370-376, 2003.
- JOYNER, J. C.; HOCHAROEN, L.; COWAN, J. A. Targeted Catalytic Inactivation of Angiotensin Converting Enzyme by Lisinopril-Coupled Transition-Metal Chelates. **Journal of the American Chemical Society** 134: 3396-3410, 2012.
- KAPUNGU, G. P. et al. Oxyhalogen-Sulfur Chemistry: Kinetics and Mechanism of Oxidation of Captopril by Acidified Bromate and Aqueous Bromine. **The Journal of Physical Chemistry A** 117: 2704-2717, 2013.
- KHURANA, J. M.; CHAUHAN, S.; BANSAL, G. Facile Hydrolysis of Esters with KOH-Methanol at Ambient Temperature. **Monatshefte fur Chemie - Chemical Monthly** 135: 83-87, 2004.
- KIANG, Y. H. et al. Structure Determination of Enalapril Maleate Form II from High-Resolution X-ray Powder Diffraction Data. **Journal of Pharmaceutical Sciences** 92 (9): 1844-1853, 2003.
- KORITSANSZKY, T. S.; COPPENS, P. Chemical Applications of X-ray Charge-Density Analysis. **Chemical Reviews** 101: 1583-1627, 2001.
- LADD, Mark; PALMER, Rex. **Structure Determination by X-ray Crystallography**. Kluwer Academic, 2003.
- LARSON, A. C. **Crystallographic Computing**. Copenhagen: Munksgaard, 1970.
- LARSON, A. C.; DREELE, B. V. Genral Structure Analysis System, Los Alamos National Laboratory, USA, (GSAS). 1994.

- LEE, C.-R. et al. Bond Characterization of Metal Squarate Complexes  $[M^{II}(C_4O_4)(H_2O)_4]$ ; M = Fe, Co, Ni, Zn]. **The Journal of Physical Chemistry A** 103 156-165, 1999.
- LI, M.-J.; LIN, S.-Y. Vibrational Spectroscopic Studies on the Disulfide Formation and Secondary Conformational Changes of Captopril-HSA Mixture after UV-B Irradiation. **Photochemistry and Photobiology** 81: 1404-1410, 2005.
- MACRAE, C. F. et al. *Mercury*: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography** 39: 453-457, 2006.
- MAHMOUD, W. M. M.; KUMMERER, K. Captopril and its dimer captopril disulfide: Photodegradation, aerobic biodegradation and identification of transformation products by HPLC-UV and LC-ion trap-MS<sup>n</sup>. **Chemosphere** 88: 1170-1177, 2012.
- MARINHO, M. V. et al. Syntheses, crystal structures and electron paramagnetic resonance studies of Co<sup>II</sup>- and Mn<sup>II</sup>-coordination polymers with the twisted ligand di(4-pyridyl)disulfide in double bridge fashion. **Polyhedron** 29: 2657-2666, 2010.
- MICLAUS, M. et al. Optimizing structure determination from powders of crystalline organic solids with high molecular flexibility: the case of lisinopril dihydrate. **CrystEngComm** 16: 299-303, 2014.
- MUKHERJEE, R. et al. Synthesis, Synchrotron X-ray Diffraction, and Kinetic Studies on the Formation of a Novel Thiolatocobalamin of Captopril: Evidence for *cis-trans* Isomerization in the  $\beta$ -Axial Ligand. **Inorganic Chemistry** 48: 9526-9534, 2009.
- MULLER, P. et al. **Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL**. 1 e.d. New York: Oxford University Press, 2006.
- NATESH, R. et al. Structural Details on the Binding of Antihypertensive Drugs Captopril and Enalaprilat to Human Testicular Angiotensin I-Converting Enzyme. **Biochemistry** 43: 8718-8724, 2004.
- NATESH, R. et al. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. **Nature** 421: 551-554, 2003.
- NESPOLO, M.; FERRARIS, G.; SOUVIGNIER, B. Effects of merohedric twinning on the diffraction pattern. **Acta Crystallographica Section A** 70: 106-125, 2014.

- NOVAKOVIC, S. B. et al. Topological Features of Both Electron Density and Electrostatic Potential in the Bis(thiosemicarbazide)zinc(II) Dinitrate Complex. **The Journal of Physical Chemistry A** 111: 13492-13505, 2007.
- OIGMAN, W.; FRITSCH, M. T. Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina. **HiperAtivo** 5 (2): 84-90, 1998.
- PATLAK, Margie. From Viper's Venom to Drug Design: Treating Hypertension. **Breakthroughs in Bioscience**: 1-13, 2003.
- PATTERSON, A. L. A Fourier Series Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals. **Physical Review** 46: 372, 1934.
- PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and Simple Analytic Representation of the Electron-Gas Correlation Energy. **Physical Review B** 45: 13244-13249, 1992.
- PETRICEK, V.; DUSEK, M.; PALATINUS, L. Crystallographic Computing System JANA2006: General features. **Zeitschrift für Kristallographie** 229 (5): 345-352, 2014.
- PHARMACOPEIA, United States. **The United States Pharmacopeia Convention**. Rockville, 2003.
- PRÉCIGOUX, G.; GEOFFRE, S.; LEROY, F. N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinium-Hydrogen Maleate (1/1), Enalapril (MK-421). **Acta Crystallographica Section C** 42: 1022-1024, 1986.
- RIBEIRO, Cristiane. **Intercalação de Ânion Enalaprilato em Hidróxido Duplo Lamelar Recoberto com Xiloglucana: Estudos de Liberação in vitro**. 2008. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.
- RIETVELD, H. M. A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures. **Journal of Applied Crystallography** 2: 65-71, 1969.
- SABINO, J. R.; COPPENS, P. On the choice of d-orbital coordinate system in charge-density studies of low-symmetry transition-metal complexes. **Acta Crystallographica Section A** 59: 127-131, 2003.
- SANTOS, Leonardo H. R. **Estrutura Cristalina e Refinamento de Deformação em Sais de Ácido Piromelítico**. 2012. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012a.

- SANTOS, L. H. R.; RODRIGUES, B. L.; IDEMORI, Y. M.; FERNANDES, N. G. Short hydrogen bonds in a new salt of pyromellitic acid: An experimental charge density investigation. **Journal of Molecular Structure** 1014: 102-109, 2012b.
- SCHEINS, S. et al. Charge-density analysis of the ground state of a photochromic 1,10-phenanthroline zinc(II) bis(thiolate) complex. **Acta Crystallographica Section B** 66: 366-372, 2010.
- SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A** 64: 112-122, 2008.
- SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 4 e.d. Porto Alegre: Artmed Editora S. A., 2008.
- SLOUF, M. et al. Charge density study of hydrogen [(2,4-diaminopyrimidin-1-ilo)methyl]phosphonate monohydrate. **Acta Crystallographica Section B** 58: 519-529, 2002.
- SORRENTI, M. et al. Lisinopril Dihydrate: Single-Crystal X-Ray Structure and Physicochemical Characterization of Derived Solid Forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences** 102: 3596-3603, 2013.
- SOUDANI, S. et al. Pseudo-symmetry, rotation- and inversion-twinning of a structure with dinuclear and trinuclear Cd complexes. CP-MAS-NMR and IR spectroscopies characterisation. **Journal of Molecular Structure** 1075: 442-449, 2014.
- SOUZA, J. A. L. et al. Quantification of captopril disulphide as a degradation product in captopril tablets using near infrared spectroscopy and chemometrics. **Vibrational Spectroscopy** 62: 35-41, 2012.
- SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. **Journal of Applied Crystallography** 36: 7-13, 2003.
- SU, Z. et al. 35 MHz quartz crystal microbalance and surface plasmon resonance studies on the binding of angiotensin converting enzyme with lisinopril. **Biosensors and Bioelectronics** 26: 3240-3245, 2011.
- THOMPSON, P.; COX, D. E.; HASTINGS, J. B. Rietveld refinement of Debye-Scherrer synchrotron X-ray data from Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. **Journal of Applied Crystallography** 20: 79-83, 1987.

- TIMMINS, P.; JACKSON, I. M.; WANG, Y.-c. J. Factors affecting captopril stability in aqueous solution. **International Journal of Pharmaceutics** 11: 329-336, 1982.
- TOBY, B. EXPGUI, a graphical user interface for GSAS. **Journal of Applied Crystallography** 34 (2): 210-213, 2001.
- VOLKOV, A.; ABRAMOV, Y. A.; COPPENS, P. Density-optimized radial exponents for X-ray charge-density refinement from ab initio crystal calculations. **Acta Crystallographica Section A** 57: 272-282, 2001.
- WANG, S.-L.; CHUANG, C.-H.; LIN, S.-Y. pH-Dependent Coordination of Metal-Lisinopril Complex Investigated by Attenuated Total Reflection/Fourier Transform Infrared Spectroscopy. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin** 50 (1): 78-82, 2002.
- WANG, J.; GAO, L.; LIU, Y. Solubility of Captopril in 2-Propanol, Acetone, Acetonitrile, Methyl Acetate, Ethyl Acetate, and Butyl Acetate. **Journal of Chemical & Engineering Data** 55 (2): 966-967, 2010.
- WANG, S.-L.; LIN, S.-Y.; CHEN, T.-F. Thermal-Dependent Dehydration Process and Intramolecular Cyclization of Lisinopril Dihydrate in the Solid State. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin** 48 (12): 1890-1893, 2000.
- WHO, World Health Organization. **Brazil: WHO statistical profile**. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2014a.
- WHO, World Health Organization. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2014b.
- WIDJAJA, E. et al. Multivariate data analysis as a tool to investigate the reaction kinetics of intramolecular cyclization of enalapril maleate studied by isothermal and non-isothermal FT-IR microscopy. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 32: 349-356, 2007.
- YAO, J. et al. New Approach to Reduce the Overhigh Plasma Concentration of Captopril by the Formation of Zinc Coordination Polymer. **Crystal Growth & Design** 14: 2599-2604, 2014.
- ZOBEL, D. et al. Charge density studies on small organic molecules around 20 K: oxalic acid dihydrate at 15 K and acetamide at 23 K. **Acta Crystallographica Section B** 48: 837-848, 1992.

**APÊNDICE A1 - Relação entre simetria e parâmetros multipolares**

**Tabela A1.1.** Restrições de simetrias aos harmônicos esféricos com  $l \leq 6$  ( $l$ ,  $m$  e  $j$  são inteiros).

Simetria	Escolha dos eixos coordenados	Índices permitidos para $d_{lmp}$
1	Arbitrária	Todos ( $l, m, \pm$ )
$\bar{1}$	Arbitrária	$(2\lambda, m, \pm)$
2	$2 \parallel z$	$(l, 2\mu, \pm)$
$m$	$m \perp z$	$(l, l-2j, \pm)$
$2/m$	$2 \parallel z, m \perp z$	$(2\lambda, 2\mu, \pm)$
$222$	$2 \parallel z, 2 \parallel y$	$(2\lambda, 2\mu, +), (2\lambda+1, 2\mu, -)$
$mm2$	$2 \parallel z, m \perp y$	$(l, 2\mu, +)$
$mmm$	$m \perp z, m \perp y, m \perp x$	$(2\lambda, 2\mu, +)$
4	$4 \parallel z$	$(l, 4\mu, \pm)$
$\bar{4}$	$\bar{4} \parallel z$	$(2\lambda, 4\mu, \pm), (2\lambda+1, 4\mu+2, \pm)$
$4/m$	$4 \parallel z, m \perp z$	$(2\lambda, 4\mu, \pm)$
$422$	$4 \parallel z, 2 \parallel y$	$(2\lambda, 4\mu, +), (2\lambda+1, 4\mu, -)$
$4mm$	$4 \parallel z, m \perp y$	$(l, 4\mu, +)$
$\bar{4}2m$	$\bar{4} \parallel z, 2 \parallel x$	$(2\lambda, 4\mu, +), (2\lambda+1, 4\mu+2, -)$
	$m \perp y$	$(2\lambda, 4\mu, +), (2\lambda+1, 4\mu+2, +)$
$4/mmm$	$4 \parallel z, m \perp z, m \perp x$	$(2\lambda, 4\mu, +)$
3	$3 \parallel z$	$(l, 3\mu, \pm)$
$\bar{3}$	$\bar{3} \parallel z$	$(2\lambda, 3\mu, \pm)$
32	$3 \parallel z, 2 \parallel y$	$(2\lambda, 3\mu, +), (2\lambda+1, 3\mu, -)$
	$2 \parallel x$	$(3\mu+2j, 3\mu, +), (3\mu+2j+1, 3\mu, -)$
$3m$	$3 \parallel z, m \perp y$	$(l, 3\mu, +)$
	$m \perp x$	$(l, 6\mu, +), (l, 6\mu+3, -)$
$\bar{3}m$	$\bar{3} \parallel z, m \perp y$	$(2\lambda, 3\mu, +)$
	$m \perp x$	$(2\lambda, 6\mu, +), (2\lambda, 6\mu+3, -)$
6	$6 \parallel z$	$(l, 6\mu, \pm)$
$\bar{6}$	$\bar{6} \parallel z$	$(2\lambda, 6\mu, \pm), (2\lambda+1, 6\mu+3, \pm)$
$6/m$	$6 \parallel z, m \perp z$	$(2\lambda, 6\mu, \pm)$
$622$	$6 \parallel z, 2 \parallel y$	$(2\lambda, 6\mu, +), (2\lambda+1, 6\mu, -)$
$6mm$	$6 \parallel z, m \parallel y$	$(l, 6\mu, +)$
$\bar{6}m2$	$\bar{6} \parallel z, m \perp y$	$(2\lambda, 6\mu, +), (2\lambda+1, 6\mu+3, +)$
	$m \perp x$	$(2\lambda, 6\mu, +), (2\lambda+1, 6\mu+3, -)$
$6/mmm$	$6 \parallel z, m \perp z, m \perp y$	$(2\lambda, 6\mu, +)$

Fonte: Modificado (COPPENS, 1997).

**APÊNDICE A2 - Parâmetros do refinamento multipolar realizado**

**Tabela A2.1.** Populações de valência,  $\kappa$  e  $\kappa'$ .

Átomo	$P_v$	Kappa	Kappa'
Zn1	11,648670	1,000450	0,898779
S1	6,654840	1,000286	0,964534
O1	6,402887	0,967117	0,710000
O2	6,673590	0,968643	0,710000
O3	6,173666	0,992116	1,180000
N1	5,503088	0,993238	0,853512
C1	3,928471	1,019652	0,880000
C2	3,790894	1,016260	0,920000
C3	3,733633	1,051045	0,950000
C4	4,047686	0,996444	0,950000
C4A	4,015377	0,969419	0,950000
C5	3,915081	1,061312	0,980000
C6	3,725341	1,031352	0,870000
C7	4,024153	0,981320	0,920000
C8	3,975619	1,016948	0,960000
C9	3,599375	1,044662	0,970000
H2	0,856452	1,130000	1,290000
H3A	0,939254	1,130000	1,290000
H3B	0,908943	1,130000	1,290000
H4A	0,928285	1,130000	1,290000
H4B	0,932726	1,130000	1,290000
H4C	1,092216	1,130000	1,290000
H4D	1,059481	1,130000	1,290000
H5A	1,059717	1,130000	1,290000
H5B	0,879129	1,130000	1,290000
H7	0,917069	1,130000	1,290000
H8A	1,033236	1,130000	1,290000
H8B	1,061272	1,130000	1,290000
H9A	1,011511	1,130000	1,290000
H9B	0,947992	1,130000	1,290000
H9C	0,791221	1,130000	1,290000

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

**Tabela A2.2.** Populações dos dipolos.

Átomo	P10	P11+	P11-
Zn1	0,000000	0,006221	-0,019268
S1	0,000000	-0,539072	-0,017140
O1	0,000000	-0,354155	0,107448
O2	0,000000	0,074895	-0,624751
O3	0,000000	0,195695	0,326101
N1	0,000000	0,476182	-0,087406
C1	-0,112293	0,858698	0,041810
C2	-0,370188	0,063903	-0,419299
C3	-0,308656	0,889053	0,363277
C4	-0,012243	-0,664695	0,798976
C4A	0,825569	0,819230	-0,982050
C5	0,000000	-0,206208	-0,813827
C6	0,085667	-0,448524	0,117227
C7	-0,726275	0,065285	0,288928
C8	0,000000	-0,180183	-0,327104
C9	0,000000	0,298848	0,683933
H2	-0,295930	0,000000	0,000000
H3A	-0,575304	0,000000	0,000000
H3B	0,706309	0,000000	0,000000
H4A	-0,681585	0,000000	0,000000
H4B	-0,015033	0,000000	0,000000
H4C	0,890229	0,000000	0,000000
H4D	0,336590	0,000000	0,000000
H5A	0,583570	0,000000	0,000000
H5B	0,850712	0,000000	0,000000
H7	0,625924	0,000000	0,000000
H8A	-0,211222	0,000000	0,000000
H8B	-0,793194	0,000000	0,000000
H9A	-0,065332	0,000000	0,000000
H9B	-0,109706	0,000000	0,000000
H9C	-0,005650	0,000000	0,000000

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

**Tabela A2.3.** Populações dos quadrupolos.

Átomo	P20	P21+	P21-	P22+	P22-
Zn1	-0,025209	0,000000	0,000000	-0,005898	-0,010471
S1	0,047133	0,000000	0,000000	0,039116	0,039961
O1	0,836225	0,000000	0,000000	-0,406528	0,212058
O2	0,020743	0,000000	0,000000	0,005579	0,798750
O3	-0,085791	0,000000	0,000000	-0,002723	-0,029139
N1	-0,658686	0,000000	0,000000	0,779432	-0,094150
C1	-0,918381	0,224738	0,833701	0,051900	0,625795
C2	0,822340	0,685919	-0,071966	0,743871	0,223420
C3	0,705332	0,944224	0,313434	0,851639	0,673489
C4	-0,044447	0,928883	-0,416428	0,464498	0,081690
C4A	0,962880	-0,543648	-0,823948	-0,593305	-0,755020
C5	0,930024	0,000000	0,000000	-0,128140	0,768791
C6	0,685390	0,933772	0,980639	0,140728	0,013941
C7	-0,546438	-0,767813	-0,943094	-0,008676	0,661042
C8	-0,483178	0,000000	0,000000	0,359051	0,975858
C9	0,453084	0,000000	0,000000	0,692563	-0,841094

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

**Tabela A2.4.** Populações dos octapolos.

Átomo	P30	P31+	P31-	P32+	P32-	P33+	P33-
Zn1	0,000000	-0,068842	-0,028918	0,000000	0,000000	-0,046671	0,061845
S1	0,000000	0,483269	-0,009846	0,000000	0,000000	-0,575114	-0,741935
O1	0,000000	-0,896053	0,590777	0,000000	0,000000	0,838489	-0,943295
O2	0,000000	-0,091892	-0,125052	0,000000	0,000000	0,819385	-0,102558
O3	0,000000	-0,029139	-0,117199	0,000000	0,000000	-0,188125	0,036085
N1	0,000000	-0,836094	-0,768919	0,000000	0,000000	0,732324	0,611974
C1	-0,511383	-0,276433	-0,071230	-0,178245	0,752216	-0,660591	-0,234145
C2	-0,361367	0,592389	-0,556991	0,871810	-0,918010	-0,249071	0,525380
C3	0,788334	0,515090	0,426523	-0,087852	0,053965	-0,743043	0,267151
C4	-0,927691	-0,932715	0,236056	0,557280	-0,326207	0,388438	0,426121
C4A	0,203131	0,547070	-0,780783	0,327176	-0,534370	-0,335210	-0,961622
C5	0,000000	-0,720575	-0,059020	0,000000	0,000000	0,758948	-0,023304
C6	0,003640	-0,968409	0,091828	-0,637293	-0,088175	-0,865222	0,909575
C7	0,294545	-0,845318	-0,505302	0,194952	-0,442503	-0,137316	-0,637058
C8	0,000000	-0,074403	-0,464764	0,000000	0,000000	-0,452000	0,444806
C9	0,000000	-0,495911	0,448686	0,000000	0,000000	-0,431035	-0,313360

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

**Tabela A2.5.** Populações dos hexadecapolos.

Átomo	P40	P41+	P41-	P42+	P42-	P43+	P43-	P44+	P44-
Zn1	-0,052555	0,000000	0,000000	-0,008772	-0,084475	0,000000	0,000000	0,068413	0,024611
S1	0,016148	0,000000	0,000000	0,523263	0,770930	0,000000	0,000000	0,517642	0,050505
O1	-0,820032	0,000000	0,000000	0,862654	-0,466306	0,000000	0,000000	0,363399	0,026363
O2	-0,205561	0,000000	0,000000	-0,319721	-0,543594	0,000000	0,000000	-0,295439	0,947492
O3	0,166030	0,000000	0,000000	0,272595	0,001010	0,000000	0,000000	-0,270669	0,073531
N1	0,784564	0,000000	0,000000	0,153506	-0,173937	0,000000	0,000000	0,949542	0,040381
C1	0,750320	-0,663854	0,074562	0,238343	-0,276078	0,862055	0,320347	-0,986977	0,611143
C2	-0,209442	0,908964	-0,919221	0,612210	-0,069434	-0,067084	-0,544527	-0,142101	-0,514784
C3	0,298083	0,427901	-0,206442	0,335606	-0,954147	-0,718122	0,141203	0,901634	-0,704083
C4	0,849158	-0,207801	-0,888980	-0,738678	0,828341	-0,060032	0,846004	-0,988140	-0,995954
C4A	-0,246710	0,865723	0,740760	0,525880	-0,711941	0,848719	0,281270	0,875130	0,419676
C5	0,433393	0,000000	0,000000	-0,321524	0,264516	0,000000	0,000000	0,644398	-0,354933
C6	0,316104	-0,086535	0,988585	0,451904	0,328437	0,940086	0,536758	-0,749453	0,074327
C7	-0,643231	0,288284	-0,067734	-0,429652	-0,168552	0,543381	0,837806	0,142222	-0,707434
C8	-0,527957	0,000000	0,000000	0,303066	0,073779	0,000000	0,000000	-0,042052	-0,025579
C9	0,407081	0,000000	0,000000	0,362482	0,810180	0,000000	0,000000	0,322154	-0,766183

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2015.

## ANEXOS

### COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS APRESENTADAS EM CONGRESSOS PROVENIENTES DO TRABALHO DE DOUTORADO

- Márcia C. de Souza, Luan F. Diniz e Renata Diniz; “Estrutura Cristalina do Composto Dissulfeto de Captopril”. XXVI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG. Ouro Preto, 2012.
- Márcia C. de Souza, Giselle C. Pereira e Renata Diniz; “Estrutura Cristalina da Forma II do Fármaco Maleato de Enalapril”. 21ª Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia. Goiânia, 2013.
- Luan F. Diniz, Márcia C. de Souza e Renata Diniz; “Análise Vibracional de Complexos Metálicos do Fármaco Captopril com o íon  $Zn^{2+}$ ”. XXVI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG. Ouro Preto, 2012.
- Luan F. Diniz, Márcia C. de Souza e Renata Diniz; “Caracterização por Espectroscopia Vibracional e Análise Elementar de um Complexo do Fármaco Lisinopril com o íon  $Zn^{2+}$ ”. XXVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG. São João del-Rei, 2013.
- Luan F. Diniz, Márcia C. de Souza e Renata Diniz; “Caracterização por Espectroscopia Vibracional e Análise Elementar do Metabólito Ativo Enalaprilato”. XXVIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG. Alfenas, 2014.

PUBLICAÇÃO DE CAPÍTULO NO LIVRO “ANTIHYPERTENSIVE DRUGS:  
PHARMACOLOGY, MEDICAL USES AND POTENTIAL SIDE EFFECTS”

Title: Effects of the Polymorphism in Antihypertensive Drugs (pp. 79-100, 2015).

Authors: Márcia C. de Souza, Weberton R. do Carmo, Chris H. J. Franco, Luan F. Diniz and Renata Diniz.

ARTIGO PUBLICADO:

Márcia C. de Souza, Chris H. J. Franco, Carlos B. Pinheiro and Renata Diniz;  
“Conformational Polymorphism of a Zinc Complex with Enalapril Antihypertensive Drug”.  
**Polyhedron**, 81 (2014) 290-297.

ARTIGO ACEITO:

Márcia C. de Souza, Luan F. Diniz, Chris H. J. Franco, Heitor A. de Abreu and Renata Diniz;  
“Structural Study of the Stability of the Captopril Drug Regarding the Formation of its  
Captopril Disulphide Dimer”. **Journal of Structural Chemistry**.

ARTIGO SUBMETIDO:

Márcia C. de Souza, Luan F. Diniz, Chris H. J. Franco and Renata Diniz; “Structural  
Characterization of a Zinc Complex with Lisinopril Antihypertensive Drug”.